ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

УДК 618.39.-089.888.14

На правах рукописи

МАДИНАИ КИЁМИДДИНЗОДА

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМИ ПРЕЭКЛАМПСИЯМИ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент
Камилова М.Я.

ДУШАНБЕ – 2026

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений **4**

ВВЕДЕНИЕ **6**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ **11**

ГЛАВА 1. Оптимизация методов родоразрешения женщин с тяжелыми преэклампсиями **17**

1.1. Эпидемиология преэклампсии и влияние факторов риска на эпидемиологию преэклампсии **17**

1.2. Этиология и патогенез преэклампсии **22**

1.3. Эпидемиология индукции родов, в том числе при тяжелых преэклампсиях. **30**

1.4. Акушерские и перинатальные исходы женщин с тяжелой преэклампсией при индукции родов **38**

1.5. Способы преиндукции и индукции родов **40**

ГЛАВА 2. Матерал и методы исследования **49**

2.1. Материал исследования **49**

2.2. Методы исследования. Общеклиническое обследование женщин. **52**

ГЛАВА 3. Течение беременности, акушерские и перинатальные исходы женщин в зависимости от сроков начала преэклампсии **66**

3.1. .....Клинико-социально-анамнестические характеристики и особенности родов женщин в зависимости от сроков начала преэклампсии **66**

3.2. Акушерские исходы женщин с преэклампсией различного срока реализации осложнения **82**

3.3. Перинатальные исходы женщин с преэклампсией различного срока реализации осложнения **87**

ГЛАВА 4. Оптимизация индукции родов женщин с тяжелыми преэклампсиями позднего и доношенного сроков **93**

4.1. Эффективность и приемлемость различных методов медикаментозной индукции женщин с преэклампсиями позднего и доношенного сроков **93**

4.2. Акушерские, перинатальные исходы при индукции родов различными

методами медикаментозной индукции родов 101
ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 106
ВЫВОДЫ 120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 122
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 123
Публикаций по теме диссертации 141

Перечень сокращений и условных обозначений

АЧТВ –	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВАК –	Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ –	Всемирная организация здравоохранения
ВУЗ –	Высшее учебное заведение
ГОУ –	Государственное образовательное учреждение
ГУ «ТНИИ АГ и П» –	Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии
ДНК –	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДИ –	Доверительный интервал
КТГ –	Кардиотокограмма
МЗ СЗН РТ –	Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
МС –	Материнская смертность
МШБ –	Модифицированный шкала Бишоп
НИР –	Научно-исследовательская работа
ОРВИ –	Острая респираторная вирусная инфекция
ОЦК –	Объём циркулирующей крови
ПОНРП –	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЭ –	Преэклампсия
ПК –	Персональный компьютер
ПСП –	Показателе состояния плода
ПГЕ2 –	Простогландин Е2
РДС –	Респираторный дистресс синдром
РФ –	Российская Федерация
РНК –	Рибонуклеиновая кислота
СЗРП –	Синдром задержки роста плода
США –	Соединённые Штаты Америка

ТЭЛА –	Тромбоэмболия лёгочных артерий
УЗИ –	Ультразвуковое исследование
ЦНС –	Центральная нервная система
ЦУР –	Цели устойчивого развития
ЧСС –	Частота сердечных сокращений
WHO –	World Health Organization (ВОЗ)
HELLP-синдром –	Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count (Гемолиз, повышение активности ферментов печени, тромбоцитопения)
NK-cells –	Natural killer cells
PlGF –	Placental Growth Factor
PAPP-A –	Pregnancy Associated Plasma Protein A
PlGF –	Placental Growth Factor

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время индукция родов возрастает во всем мире и в развитых странах составляет около 25%. Индукция родов предполагает профилактику осложнений, которые могут усугубляться по мере прогрессирования беременности. В этом смысле индукция родов предупреждает ухудшение состояния матери и плода при различных экстрагенитальных заболеваниях и осложнениях беременности, что способствует снижению частоты кесарева сечения [С.А. Васильев и соавт, 2021] [16].

Преэклампсия представляет собой комплексное патологическое состояние, характеризующееся полиорганным поражением, при котором наблюдается артериальная гипертензия с вовлечением одной или нескольких систем организма матери и/или плода, что требует своевременного родоразрешения. Диагностические критерии и классификация степеней тяжести данного осложнения беременности остаются предметом научных дискуссий. Согласно современным представлениям, основанным на рекомендациях Национального института здравоохранения и передового опыта ухода, традиционные диагностические маркеры - уровень артериального давления и протеинурия - не являются исключительными определяющими факторами при оценке тяжести заболевания. Особое внимание следует уделять таким клиническим проявлениям, как снижение количества тромбоцитов, дисфункция печени и почек, а также наличие эпигастральной боли. Даже при умеренном повышении артериального давления сочетание этих симптомов должно расцениваться как признак тяжелой преэклампсии и требует соответствующей терапевтической тактики, независимо от наличия протеинурии.

В ряде стран дополнительными независимыми критериями тяжести преэклампсии считаются манифестация заболевания до 32-34 недель гестации и признаки внутриутробного страдания плода. Примечательно, что изолированная протеинурия без сопутствующих клинических проявлений

преэклампсии не может рассматриваться как прогностически значимый фактор для оценки исходов беременности как со стороны матери, так и плода [Каптильный В. А., 2020; Poon L.C. et al. 2021; Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019] [18, 118].

Терапия тяжёлой преэклампсии включает профилактику судорог (магнезиальная терапия) и предупреждение кровоизлияния в мозг (антигипертензивная терапия). Одновременно предусматривается пролонгирование беременности с целью проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода. Этиологическим методом лечения тяжёлой преэклампсии является родоразрешение, при этом приоритет отдаётся родам через естественные родовые пути. В ряде случаев имеются акушерские показания к выполнению кесарева сечения, а также осложнения тяжёлой преэклампсии, такие как эклампсия и HELLP-синдром [У.Д. Узакова и соавт., 2015] [20].

Тяжелые преэклампсии занимают ведущие позиции в структуре причин материнской смертности. Как правило, своевременная диагностика, госпитализация и родоразрешение женщин с тяжелой преэклампсией являются резервом снижения развития критических состояний тяжелых преэклампсий и резервом снижения материнской смертности. Поэтому изучение наиболее приемлемых методов индукции родов у женщин с тяжелыми преэклампсиями в различные сроки гестации является весьма актуальным направлением научных исследований [WHO systematic analysis, 2023] [153].

Известно, что начало, течение и исход родов при родоразрешение методом индукции родов зависят от двух факторов – зрелости шейки матки и сокращений миометрия. Физиологический процесс родов характеризуется созреванием шейки матки перед началом сокращений миометрия, что следует учитывать при родовозбуждении. Степень зрелости шейки матки является определяющим фактором успешной индукции родов как при доношенной, так и при недоношенной беременности. Для оценки цервикальной зрелости

наибольшее распространение получила модифицированная шкала Бишоп, признанная оптимальным инструментом в акушерской практике [Клинические рекомендации «Индукция родов» Таджикистан, 2023, 46 с; 1. World Health Organization. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term // WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. 2018] [21, 154].

В современной акушерской практике для преиндукции родов применяются различные фармакологические методы, среди которых ведущую роль играет динопростон - синтетический аналог простагландина Е2. Физиологическое обоснование его применения базируется на естественном увеличении концентрации простагландина Е2 в клетках плодных оболочек области внутреннего зева к сроку родов. Механизм действия динопростона реализуется через два основных пути: стимуляцию синтеза коллагеназы, эластазы и гиалуроновой кислоты, обеспечивающих созревание шейки матки, а также активацию сократительной способности миометрия посредством влияния на кальциевые каналы и метаболизм циклического аденозинмонофосфата. Альтернативным методом является применение мефипристона, действующего через антипрогестероновый механизм. Клиническая эффективность динопростона подтверждается статистически значимым повышением частоты родов в течение 24 часов после применения и снижением частоты кесарева сечения в сравнении с плацебо. Согласно актуальным клиническим рекомендациям Минздрава России (2021), применение динопростона для преиндукции родов при доношенной беременности имеет высший уровень доказательности [Carlos De Bonrostro Torralba et al., 2019; H. Mendez-Figueroa, et al., 2021] [56, 95].

В научной литературе накоплен обширный массив данных по применению методов преиндукции и индукции родов при доношенной беременности. Согласно Клиническому протоколу №177 «Индукция родов» (Казахстан, 2022 г.), использование динопростона для преиндукции родов в доношенном сроке имеет высокий уровень убедительности и достоверности доказательств. Однако научная база по применению динопростона при

недоношенной беременности существенно ограничена. Данный факт подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований для расширения фармакологического арсенала средств индукции родов у пациенток с преэклампсиями при недоношенном сроке гестации.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы.

Анализ литературных источников, посвященных тяжелой преэклампсии и методам родоразрешения женщин при необходимости досрочных родов показал, что эти вопросы широко и глубоко изучаются. Тяжелые преэклампсии остаются одной из ведущих причиной материнской заболеваемости и смертности. В связи с этим на сегодняшний день исследователи изучают наиболее оптимальные сроки планирования родов, а также способов родов. В то же время остаются дискутабельными вопросы акушерских и перинатальных исходов женщин с преэклампсией позднего и доношенного сроков в зависимости от срока и способа родоразрешения. С одной стороны, индукция родов женщин с тяжелой преэклампсией предотвращает усугубление данного осложнения беременности. Одним из осложнений тяжелой преэклампсии, отнесенных к критическим состояниями женщин, является эклампсия. Эффективность в снижении неблагоприятных материнских и перинатальных исходов может быть достигнута при своевременной и эффективной перинатальной помощи. С другой стороны, рождение при этом недоношенных новорожденных увеличивает раннюю неонатальную заболеваемость и смертность [K. Irene et al., 2021] [101].

Некоторые исследователи считают, что индукция родов у женщин с преэклампсией увеличивает частоту кесарева сечения. Согласно данным других исследований, у женщин с преэклампсией при индукции родов частота успешных родов через естественные родовые пути увеличивается с увеличением гестационного возраста, что снижает частоту кесарева сечения. Поэтому международное сообщество акушеров-гинекологов по изучению вопросов ведения пациенток с преэклампсией считает, что необходимо при выборе метода родоразрешения путем индукции родов принимать во внимание

материнские, плодовые факторы и степень выраженности ангиогенного дисбаланса, что будет снижать неблагоприятные материнские и перинатальные исходы (J. Lai et al., 2021) [85].

Требуют дополнительного изучения вопросы общих показателей тяжелой материнской и неонатальной заболеваемости и смертности при индукции родов и запланированном кесаревом сечение.

Выбор метода индукции для женщин с тяжелой преэклампсией позднего срока и в доношенном сроке зависит от многих факторов – состояния шейки матки, состояния женщины, состояния плода. Этот аспект требует дальнейшего изучения, что поможет представить практическим врачам акушерам гинекологам дифференцированные подходы при принятии решения об индукции родов.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационная работа была утверждена и выполнена в рамках реализации Национальных стратегий Республики Таджикистан, направленных на снижение материнской и перинатальной смертности. Научная работа связана с выполнением темы НИР акушерского отдела ГУ «ТНИИ АГ и П» МЗ СЗН РТ «Преждевременные роды: факторы риска, частота в зависимости от уровней учреждения, прогнозирование, диагностика, профилактика, лечение» (гг) Регистрационный № 0123TJ1526.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Изучить акушерские и перинатальные исходы женщин в зависимости от срока и способа родоразрешения для оптимизации подходов индукции родов женщин с преэклампсией позднего и доношенного сроков.

Задачи исследования.

1. Изучить клинико-анамнестические характеристики и особенности родов женщин в зависимости от сроков развития преэклампсии
2. Сравнить акушерские и перинатальные исходы женщин с преэклампсией в зависимости от сроков развития преэклампсии
3. Сравнить эффективность и приемлемость индукции родов различных медикаментозных методов индукции женщин с поздней преэклампсией и преэклампсией доношенного срока.
4. Оптимизировать алгоритмы преиндукции и индукции родов у женщин с тяжелыми преэклампсиями в позднем и доношенном сроках.

Объект исследования. Объектом исследования явились беременные женщины с тяжелыми преэклампсиями, которым была оказана помощь в ГУ «ТНИИ АГ и П» МЗ СЗН РТ.

Для достижения поставленной цели и решения задач исследования проведено 3 этапа исследования. На первом этапе изучена литература по выполняемой теме исследования. Выбор источников включал базы данных E-library, PabMed, Medline, Библиотеку ВОЗ за последние 7 лет. Отобранные источники изучены, проанализированы, что позволило определить актуальность выбранного исследования и написать аннотацию, в которой были определены цель и задачи исследования. Второй этап исследования включал ретроспективный анализ 240 историй родов женщин с тяжелыми преэклампсиями. Исследование предполагало изучение клинико-анамнестической характеристики женщин с тяжелыми преэклампсиями, среди которых особое внимание уделено преэклампсиям поздних и доношенного

сроков. Третий этап исследования – это проспективное обследование 180 женщин с тяжелой преэклампсией, которым использованы различные медикаментозные методы индукции родов и из инструментальных методов – амниотомия. Проведен сравнительный анализ различных методов индукции родов: изучены акушерские и перинатальные исходы, осложнения, количество последующих индукции кесаревых сечений, что определяет приемлемость метода. Эффективность различных методов индукции включала оценку длительности от начала индукции до начала родовой деятельности, длительности родов, частоту начала родовой деятельности при «зрелой» шейке матки, количество случаев без эффективной индукции родов.

Предмет исследования. Предметом исследования было изучение клинико-социально анамнестической характеристики женщин с тяжелыми преэклампсиями, эффективности и приемлемости различных методов индукции родов с акцентом возможности применения аналога гландина Е2 при преэклампсиях позднего и доношенного сроков.

На основании полученных данных были оптимизированы подходы родоразрешения женщин с тяжелыми преэклампсиями.

Научная новизна исследования. Впервые представлены результаты дифференцированного анализа клинико-социально-анамнестических характеристик женщин в зависимости от сроков манифестации преэклампсии в условиях Таджикистана. Показано, что наиболее часто женщины с преэклампсиями любых сроков начала осложнения встречались у первородящих в возрастной подгруппе 18-25 лет. Социальными факторами развития преэклампсии любых сроков манифестации осложнения являются проживание в сельской местности, низкий уровень образования, низкий социальный статус и ограниченные возможности общаться в социальной среде, которые имеют одинаковую значимость для любого подтипа преэклампсии. Значимыми медицинскими факторами, имеющими различия у женщин в зависимости от времени начала преэклампсии являются частые ОРВИ в анамнезе, хроническая гипертензия и йододефицитные состояния, а также

сочетания отягощенного гинекологического анамнеза с экстрагенитальной патологией.

Изучены условия пренатального развития плода в зависимости от времени манифестации преэклампсии: обнаружена относительно сильная обратная корреляционная связь между воздействие фактора риска «ранняя преэклампсия» и компенсированными формами плацентарной недостаточности; установлена значимость относительного риска развития СЗРП у женщин с ранней преэклампсией.

Анализ акушерских исходов выявил значимую взаимосвязь между сроками манифестации преэклампсии и способом родоразрешения. У пациенток с ранней преэклампсией отмечено достоверное увеличение частоты оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, при этом выявлена выраженная обратная корреляция между временем дебюта преэклампсии и частотой абдоминального родоразрешения. Выявлены отличия показаний для оперативного родоразрешения при родах через естественные родовые пути в группах женщин с различным сроком начала осложнения. Обнаружены статистически значимые различия частоты акушерских кровотечений у женщин с ранней преэклампсией за счет увеличения частоты преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Доказано, что перинатальные исходы зависят от сроков реализации преэклампсии и основной вклад в неблагоприятные исходы вносят ранние преэклампсии, при которых статистически значимо повышается заболеваемость новорожденных (дыхательная недостаточность, асфиксия, травмы головного мозга) и ранняя неонатальная смертность по сравнению с поздними преэклампсиями и преэклампсией доношенного срока. Доказана клиническая эффективность и безопасность применения динопростона для индукции родов у женщин с преэклампсией позднего и доношенного срока.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Теоретические результаты исследования могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов, в системе непрерывного образования

на уровне учреждений и при проведении дальнейших исследований по проблеме «тяжелые преэклампсии» и «индукция родов».

Преподаватели могут использовать результаты исследования при составлении лекций по акушерству и во время проведения практических занятий. Оптимизированные подходы родоразрешения женщин с тяжелыми преэклампсиями необходимы практическим врачам и будут использованы в их практической деятельности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлен ряд универсальных предикторов, характерных для всех подтипов преэклампсии, к которым относятся: молодой возраст (18-25 лет), первородящий статус, проживание в сельской местности, а также комплекс социальных факторов, включающих низкий образовательный уровень, недостаточный социальный статус и ограниченную социальную коммуникацию. При анализе медицинских характеристик обнаружена дифференциальная значимость ряда факторов в зависимости от времени манифестации преэклампсии. Особую роль играют рецидивирующие ОРВИ, хроническая артериальная гипертензия, дефицит йода, а также сочетанная патология репродуктивной системы и экстрагенитальных заболеваний

2. Установлено наиболее неблагоприятное влияние преэклампсии ранних сроков на условия пренатального развития плода, акушерские и перианатальные исходы, что доказывают возрастающие значения соотношение количества женщин с нормальным кровотоком к количеству женщин с нарушениями кровотока по мере возрастания срока начала развития преэклампсии, статистически значимое снижение частоты женщин с компенсированными нарушениями женщин с ранней преэклампсией по сравнению с преэклампсией позднего и доношенного срока, значимый риск развития СЗРП при воздействие фактора «ранняя преэклампсия», различия в частоте кесарева сечения, показаний для оперативных родов через естественные родовые пути, акушерских кровотечений, показателей перинатальной смертности и ранней неонатальной заболеваемости.

3. Доказано, что выбор индукции родов женщин с преэклампсией позднего и доношенного сроков, предусматривающий дифференцированные и индивидуальные подходы, улучшает акушерские и перинатальные исходы.

Степень достоверности результатов обусловлены оптимальным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований с использованием современных методов и публикациями в рецензируемых изданиях ВАК при Президенте Республики Таджикистан. Представленные выводы основаны на научном анализе результатов изучения клинико-социальной-анамнестической характеристики женщин тяжелыми преэклампсиями, изучения показателей эффективности и приемлемости использования различных методов индукции родов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований)

Область исследования. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан

По специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология:

3.1.5. Отклонения в течение беременности: невынашивание, недонашивание и перенашивание плода: гестозы беременных; кровотечения во время беременности. Внематочная беременность, пузырный занос. Клиника, лечение, профилактика.

В работе изучены клинико-социально-анамнестическая характеристика, эффективность и приемлемость различных методов индукции родов женщин с тяжелой преэклампсией.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследования. Аспирантом выбор темы осуществлен при участие руководителя. Самостоятельно проведен обзор источников на русском и английском языках по теме диссертационной работы, определение цели и задач исследования, подготовка карт первичного материала, сбор и анализ первичного материала, статистическая обработка материала. Анализ полученных результатов, написание статей, диссертации и автореферата – совместно с руководителем.

Публикации статей и выступление на конференциях – самостоятельно.

Апробация работы и информация о результатах их применения. Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье Узбекистана: достижения и планы на будущее», Самарканд 23.09.2023г, на научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве, гинекологии и перинатологии», ГУ «ТНИИ АГ и П» МЗ СЗН РТ, Душанбе 25.11.2023г., на Республиканской научно-практической конференции Хатлонского государственного медицинского университета (IV-ая ягодичная), «Современные вызовы и стратегия развития медицинской науки и здравоохранения» посвященная 32-летию Государственной независимости Республики Таджикистан 22.12.2023 г.

Основные положения диссертации внедрены в отделения реанимации и интенсивной терапии и специализированное акушерское отделение ГОУ «ТНИИ АГ и П» МЗ СЗН РТ и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибн Сино».

Публикация результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 в научных журналах и изданиях, рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и 1 в научном журнале, рецензируемом ВАК Узбекистана.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, клинической характеристики обследованных женщин, глав с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 156 источника. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками и содержит 23 таблиц.

ГЛАВА 1. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМИ ПРЕЭКЛАМПСИЯМИ

1.1. Эпидемиология преэклампсии и влияние факторов риска на эпидемиологию преэклампсии

В настоящее время в Республике Таджикистан все усилия специалистов, оказывающих перинатальную помощь, направлены на снижение показателей материнской и перинатальной смертности. Преэклампсия – это серьезное осложнение беременности, которое является одной из главных причин материнской и перинатальной смертности. Удельный вес случаев материнской смертности от преэклампсии достигает в некоторых странах 25%. 1/3 беременностей женщин с тяжелыми преэклампсиями заканчиваются преждевременными родами. Перинатальная смертность при преэклампсиях в 4 раза превышает показатель в общей популяции беременных, перинатальная заболеваемость составляет 560 промиль [42, 43, 44].

Распространенность преэклампсии демонстрирует значительные географические различия: от 2,8% в Израиле, 5,8% в Шотландии до 14% в Австралии. В Иране зафиксированы существенно более низкие показатели - 0,05-0,07% в разные годы наблюдения. Интересные данные представляют китайские ученые, показавшие, что показатели распространенности преэклампсии в Швеции и Китае были одинаковыми, но у женщин в Китае заболевание было более тяжелым и исходы беременности были хуже, чем у женщин в Швеции. Растет распространенность преэклампсии в США. Исследованиями ВОЗ в 2013 г в 29 странах Африки, Азии, Латинской Америке и на Ближнем Востоке установлена распространенность преэклампсии, которая составила 2,16%, эклампсии – 0,28% [31, 102, 123].

Систематический обзор заболеваемости гипертоническими расстройствами беременных показали масштабы распространенности этих осложнений во время беременности во многих странах за 2002-2010 гг. В исследование включены 39 миллионов женщин из 40 стран. Общая распространенность гипертензивных нарушений во время беременности по

всем исследованных 40 странам составила 4,6%. Установлена широкая вариабельность по различным регионам [6, 79].

Глобальная статистика свидетельствует о том, что преэклампсия осложняет от 2% до 8% беременностей. Региональный анализ материнской смертности, обусловленной гипертензивными расстройствами, демонстрирует существенные различия: 26% в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, 9% в регионах Африки и Азии, 16% в экономически развитых странах. В России к 2019 году отмечается тенденция к снижению МС от преэклампсии и эклампсии. Экономическое бремя данного осложнения значительно: по данным исследования 2012 года, затраты на лечение преэклампсии в течение первого года после родов составили 2,18 млрд долларов (1,03 млрд - на лечение женщин, 1,15 млрд - на лечение младенцев), преимущественно связанные с преждевременными родами [28, 30, 78, 142].

Российскими исследователями показан широкий диапазон распространенности преэклампсии, характеризующийся разнообразием климатических особенностей различных регионов страны. Также различия в статистике материнской смертности может объясняться дисфункциональным состоянием системы адаптации во время беременности в неблагоприятных климатических условиях [22, 28].

Широкий спектр факторов риска преэклампсии отражает гетерогенность преэклампсии. Высокий возраст, низкий уровень образования, группа крови О и оплодотворение в холодное время года могут быть факторами риска преэклампсии. В последние годы отмечается рост частоты ожирения во многих странах мира. Угрожающими темпами растет частота сердечно-сосудистых заболеваний. На распространенность преэклампсии влияет частота женщин детородного возраста с избыточным весом, с хроническими заболеваниями, с анемией во время беременности. Таких женщин необходимо включать в группы высокого риска и уделять им должное внимание. Эпидемиологические исследования в Таджикистане выявили, что 30% женщин репродуктивного возраста имеют преморбидный фон в виде экстрагенитальной

патологии, включающей артериальную гипертензию и нарушения жирового обмена, предшествующие наступлению беременности [9, 30, 93, 124, 133, 144].

Двухлетнее исследование выявило комплекс факторов риска развития преэклампсии, включающий молодой возраст беременных, низкий социально-экономический и образовательный статус, отягощенный семейный анамнез, а также наличие инсулинорезистентности, сахарного диабета и хронической гипертензии. Материнские исходы характеризовались высокой частотой преждевременных родов и оперативного родоразрешения (45,6% и 63% соответственно). Перинатальные осложнения включали неонатальную смертность (10% новорожденных), респираторный дистресс-синдром, асфиксию и задержку внутриутробного развития [26, 122].

Артериальная гипертензия, включая преэклампсию, остается ведущей причиной осложнений беременности, оказывая существенное влияние на материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность. В развивающихся странах гипертензивные расстройства обусловливают 16-27% случаев материнской смертности, при этом в Индии данный показатель составляет 7,1%. Глобальная статистика демонстрирует ежегодную потерю 76 000 женщин и 500 000 младенцев вследствие данной патологии. Особую озабоченность вызывает более высокая подверженность развитию преэклампсии среди женщин в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения. Примечательно, что около 80% случаев материнской смертности от преэклампсии потенциально предотвратимы при своевременной диагностике и адекватной терапии [9, 42, 69].

При преэклампсии могут быть поражены многие системы органов, что приводит к тяжелому заболеванию. Осложнениями тяжелой преэклампсии являются кровоизлияние в мозг, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, энцефалопатия и HELLP синдром, поэтому связана со значительно более высокими финансовыми расходами. Затраты увеличиваются в связи с госпитализацией, лечением матери, а также с высокой частотой досрочного родоразрешения и необходимостью выхаживания недоношенного

ребенка [99, 128].

Сравнительный анализ медицинских учреждений различного уровня выявил более благоприятные исходы в стационарах высокого уровня, характеризующиеся снижением показателей материнской и перинатальной смертности, а также меньшей частотой осложнений тяжелой преэклампсии по сравнению со стационарами второго уровня. Полученные данные обосновывают необходимость эффективного функционирования системы маршрутизации пациенток с тяжелыми формами преэклампсии [77].

Преэклампсии характеризуются связью материнских и перинатальных исходов с уровнем артериального давления матери. В исследовании китайских ученых показано, что при распространенности преэклампсии составляющей 3% повышается частота преждевременных родов (у каждой 2-й пациентки с тяжелой преэклампсией), повышается частота кесарева сечения (63%). Неонатальная смертность составила 11%. Авторами изучены факторы риска развития преэклампсии, значимыми из которых явились возраст моложе 24 лет (каждая 3-я женщина), низкий социальный уровень женщин (каждая 2-я-3-я женщина), низкий уровень образования (80%). Ретроспективный анализ анамнестических данных продемонстрировал значимую роль наследственной предрасположенности у пациенток с преэклампсией, составившей 37% случаев. Кроме того, установлена выраженная корреляция между развитием преэклампсии и наличием у женщин таких коморбидных состояний, как сахарный диабет и хроническая артериальная гипертензия. Результаты данного исследования показали, что раннее выявление и грамотное ведение женщин с преэклампсией снижает частоту связанных с ней осложнений [122].

Анализ расовых особенностей распространенности и течения преэклампсии выявил значимые различия между этническими группами. Наиболее высокая частота заболевания зарегистрирована среди чернокожих женщин (70 случаев на 1000 родов), что в 1,5-2 раза превышает показатели у белых женщин (43 на 1000). Среди других этнических групп частота преэклампсии варьирует от 4,81% у американских индейцев до 1,44-2,88% у

представительниц азиатских популяций (китаянки - 1,44%, японки - 1,84%, жительницы Филиппин - 2,88%). У афроамериканских женщин преэклампсия характеризуется более тяжелым течением с повышенным риском преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, а также двукратным увеличением частоты внутриутробной гибели плода по сравнению с другими расовыми группами. По материнской линии афроамериканские матери с преэклампсией имеют более тяжелую гипертензию, дородовое кровотечение и повышенную смертность. Выжившие после тяжелой преэклампсии афроамериканские женщины имеют высокий риск развития в последующем кардиологических и метаболических нарушений [121].

Дальнесрочными исходами преэклампсии является предрасположенность женщин в более позднем возрасте к сердечно-сосудистым заболеваниям, что определяет важность дальнейшего наблюдения женщин после родоразрешения. В последние годы развиваются исследования по влиянию перенесенной преэклампсии на особенности старения женщин, что является весьма важным направлением геронтологии [129].

Исследование корреляции между кардиальным фенотипом в прегравидарном периоде и течением беременности установило повышенную встречаемость ранней преэклампсии и задержки роста плода у пациенток с предсуществующей или впервые диагностированной сердечной дисфункцией. Такая же зависимость установлена при наличии ожирения у женщин и инсулинорезистентности до беременности. [27, 123, 132].

Таким образом, распространенность преэклампсии зависит от социально-экономического развития страны, а внутри страны – от особенностей климатических условий, от этнической принадлежности женщин, от распространенности среди женщин детородного возраста сердечно-сосудистой патологии, ожирения, сахарного диабета и других заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия. Данные цифры также определяют уровень развития страны, функционирование и качество системы перенаправления, качество прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения

беременных женщин. Для преэклампсии характерно преобладание женщин молодых или возрастных, чернокожих. В современном акушерстве преэклампсия сохраняет позицию ведущей медико-социальной проблемы, существенно влияя на показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Тактика родоразрешения при данной патологии зачастую требует комплексного медицинского вмешательства, включающего оперативное родоразрешение, гемотрансфузию, гистерэктомию и респираторную поддержку, что сопряжено с высоким риском развития тяжелых осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов.

1.2. Этиология и патогенез преэклампсии

Рост, защита и развитие зачатия требуют изменений материнской иммунной системы, связи между матерью и плодом и адаптации материнских органических функций. Сбой любого из этих факторов с любой стороны приведет к сбою нормального течения беременности [80].

Основная гипотеза понимания патогенеза преэклампсии заключается в патологическом развитии плаценты, дисбалансе ангиогенных и антиангиогенных факторов, ишемии плаценты, что стимулирует выработку факторов в материнском кровотоке, способствующих стимулированию клинических проявлений болезни. Однако начальный механизм стимулирующий дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов плаценты требует дальнейшего изучения. Проангиогенным механизмом действия обладает плацентарный фактор роста (PlGF), который поддерживает фетоплацентарное кровообращение и рост трофобласта. Регуляция экспрессия PlGF до сих пор до конца не изучена, остается неясным, является ли это причиной или следствием. Низкий уровень циркулирующего PlGF предшествует манифестации клинических проявлений заболевания при преэклампсии и задержке внутриутробного развития, что может быть использовано в качестве прогнозирования неблагоприятных исходов беременности и в качестве лечебного использования дополнительного введения PIGF. Последнее требует дальнейшего изучения. Преэклампсия

сопровождается низким уровнем (PlGF) и повышенным содержанием тирозинкиназы. Доказательствами того, что PlGF играет центральную роль в ремоделировании спиральных артерий и развитии сети плацентарных капилляров с низким сопротивлением являются результаты исследований, в которых показано, что уровни PlGF значимо ниже в сроки 11-13 недель беременности у женщин с преэклампсиями. Соотношение уровней тикосиназы к PlGF может быть использовано в прогнозировании неблагоприятной беременности и перинатальных исходов. Степень выраженности ангиогенного дисбаланса в сроки гестации 28-34 недели определяет степень выраженности преэклампсии [30, 34, 58, 63, 113]

Известно, что нормальный микробиом поддерживает гомеостаз человека, в том числе и беременных женщин. Дисбактериоз в различных органах – полости рта, кишечника, влагалища, матки и плаценты может играть роль в развитие преэклампсии, является возможной причиной воспаления и может привести к преэклампсии. Установлено, что плацента имеет свой микробиом, напоминающий микробиом полости рта. Микробиом плаценты при преждевременных родах, дородовом разрыве плодных оболочек, ожирении, диабете и преэклампсии отличается от микробиоты при физиологической беременности. Исследованиями показано, что многие бактерии могут играть ведущую роль в развитие преэклампсии. Патогенез инфекционно-ассоциированной преэклампсии характеризуется комплексными нарушениями иммунного статуса, включающими дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, снижение популяции регуляторных Т-клеток, активацию оксидативного стресса и повышение экспрессии антиангиогенных факторов и сосудистых факторов роста. На ранних этапах гестации интерлейкины оказывают модулирующее влияние на процессы плацентации, при этом нарушение инвазии трофобласта и неадекватное ремоделирование спиральных артерий приводят к развитию плацентарной ишемии [13].

При преэклампсии меняется липидный профиль, висцеральное ожирение, которые коррелируют со степенью выраженности эндотелиальной

дисфункции, оксидативного стресса, что подтверждает единое патогенетическое звено инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и преэклампсии [26].

Современные исследования патогенеза преэклампсии фокусируются на гестационном сроке манифестации заболевания. Ранняя форма, развивающаяся до 34 недель беременности, ассоциирована с нарушением имплантации бластоцисты в эндометрий. В противоположность этому, поздняя преэклампсия, также известная как материнская форма, характеризуется первичными метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет, дислипидемия) и системным воспалением, приводящими к эндотелиальной дисфункции. Сочетание тяжелой преэклампсии с СЗРП характеризуется повышением в ворсинках трофобласта, что подтверждает системный воспалительный ответ плаценты при эндотелиальной дисфункции. Примечательно, что при поздней форме плацентарная дисфункция развивается вторично на фоне уже имеющихся сердечно-сосудистых нарушений у матери. Предполагается, что именно недостаточная кардиоваскулярная адаптация к беременности может служить инициирующим механизмом вторичной плацентарной недостаточности при преэклампсии. Назначение низких доз аспирина на сроке беременности до 11 недель женщинам с высоким риском снижает риск преэклампсии, гестационной гипертензии, любого гипертензивного расстройства беременности, и преждевременных родов [31, 45, 48, 73].

Плацента человека имеет в норме строение, которое способствует тому, чтобы выполнялись все ее функции. Существующие клинические различия между преэклампсией с ранним и поздним началом такие как повышенный уровень неблагоприятных материнских исходов, повышенная перинатальная заболеваемость и смертность у женщин с ранним началом заболевания, необходимо учитывать как важный показатель тяжести заболевания с неблагоприятными исходами для матери, плода и новорожденного. Влияние срока манифестации преэклампсии на материнские и перинатальные исходы

изучено недостаточно и ограничено в основном проспективными когортными исследованиями, в которых показано, что у женщин с ранней ПЭ в 10,5 раза чаще была отмечена плацентарная недостаточность, в 3,8раза - синдром задержки роста плода. Патогистологическая характеристика плацент женщин с ранней преэклампсией характеризуется незрелостью ворсин хориона, что и способствует проявлениям выраженной плацентарной недостаточности [4, 5, 27].

Показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при ранней преэклампсии гораздо выше, чем при поздней преэклампсии. При ранней преэклампсии чаще отмечаются морфогистологические изменения в плаценте, чем при поздней преэклампсии [36, 60].

Установлено, что преэклампсия у беременных с железодефицитной анемией сопровождается достоверным повышением уровня провоспалительных цитокинов и белка воспаления лактоферрина как в сыворотке крови так и в плацентах при анемии средней степени тяжести, что подтверждает участие иммунитета в патогенезе преэклампсии у женщин с анемией [11].

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза путем регуляции множественных физиологических процессов. К ним относятся баланс между фибринолитической и тромбогенной активностью, модуляция сосудистого тонуса через механизмы вазодилатации и вазоконстрикции, а также локальная регуляция воспалительного ответа посредством синтеза про- и противовоспалительных медиаторов. Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением физиологического равновесия между тромборезистентными свойствами сосудистой стенки и ее тромбогенным потенциалом, что сопровождается изменением сосудистого тонуса и повышением проницаемости эндотелия. В развитии эндотелиальной дисфункции выделяют два основных механизма: плацентарный, обусловленный снижением перфузии, и материнский, связанный с предсуществующими нарушениями эндотелиальной функции на фоне экстрагенитальной патологии. Нарушение функции эндотелиальных клеток

проявляется комплексом патологических изменений, включающих вазоспазм, формирование микротромбов и повышение сосудистой проницаемости, что определяет полиморфизм клинической картины преэклампсии. Хотя традиционно развитие преэклампсии связывают с нарушением ремоделирования спиральных артерий и снижением плацентарной перфузии в ранние сроки гестации, эти изменения не являются облигатными. Существует альтернативная концепция, согласно которой повышенное сопротивление маточных сосудов и нарушение маточной перфузии могут первично приводить к патологической инвазии и дисфункции трофобласта, что позволяет рассматривать преэклампсию как вторичное проявление материнской кардиоваскулярной патологии [8, 18, 40, 41, 44, 47].

Истинные клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе преэклампсии, остаются в определенной степени невыясненными. Но известно, что патогенез преэклампсии состоит из следующих этапов: инвазия дефектного трофобласта или без нее, общая эндотелиальная дисфункция и сосудистое воспаление, которые приводят к системным органным поражениям [47, 120, 124].8

Изучение толл-подобных рецепторов, ответственных за индукцию воспалительных цитокинов у женщин с преэклампсией показало, что увеличивается экспрессия плацентарных и почечных толл-подобные рецепторы, с чем связано повышение воспалительных цитокинов в плаценте и почках, а также развитие плацентарной и почечной недостаточности. Наиболее высокие уровни толл-подобных рецепторов характерны при ранней преэклампсии [1].

Учитывая, что плацента опосредует развитие преэклампсии, проведено исследование для уточнения генетических нарушений у женщин с данным осложнением. Авторы изучали РНК плодовых и материнских типов клеток ткани плаценты. Преэклампсия была связана с избытком вневорсинчатых трофобластов и меньшим количеством мезенхимальных клеток. Результаты показали, что плацентарная клеточная гетерогенность при преэклампсии

способствует ранее наблюдаемым различиям в экспрессии генов. Микро РНК участвуют в настройке клеточного цикла, пролиферации, дифференцировке и гибели клеток. Патогенез преэклампсии тесно связан с эпигенетическими механизмами регуляции. Альтерация экспрессии микроРНК оказывает существенное влияние на ключевые процессы плацентации, включая пролиферацию, миграцию и инвазию трофобласта, а также ремоделирование спиральных артерий и ангиогенез. При преэклампсии наблюдаются характерные изменения паттерна метилирования некодирующих участков ДНК по сравнению с физиологической беременностью [55, 97, 114, 148, 149].

Доказана влияние действия эстрогенов, в частности эстрадиола, в качестве регулятора агниогенеза маточно-плацентарных сосудов на протяжении всего периода гестации и связь гемодинамической адаптации с уровнем эстрадиола на протяжении всей беременности [75].

Масштабный мета-анализ, охвативший 92 исследования с участием более 25 миллионов беременных, позволил выделить ключевые факторы высокого риска развития преэклампсии: антифосфолипидный синдром, преэклампсию в анамнезе, хроническую гипертензию, прегестационный сахарный диабет и применение вспомогательных репродуктивных технологий. Своевременная оценка данных факторов, как изолированных, так и их комбинаций, позволяет прогнозировать развитие преэклампсии и инициировать профилактические мероприятия на ранних сроках гестации. Дополнительными значимыми прогностическими маркерами преэклампсии определены уровни ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (PAPP-A) и фетальной ДНК. При уже развившейся преэклампсии не существует лекарства для лечения от этого расстройства беременности. Основным методом лечения преэклампсии является родоразрешение, что является основной причиной рождения недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Преждевременные роды, необходимы для поддержания благополучия матери, что делает преэклампсию ведущей причиной преждевременных родов, младенческой смертности и заболеваемости. Поэтому актуальны исследования

по поиску надежных прогностических критериев преэклампсии, которые можно было бы использовать в доклинический период болезни. Уровни и профили цитокинов имеют тесную корреляцию с клиническими признаками преэклампсии, что может служить основой для разработки стратегий ранней клинической диагностики и лечения ТЭЛА [61, 74, 94, 137].

Лейкоцитарные антигены имеют разнонаправленных характер изменений уровней из при преэклампсии. Экспрессия антигенов G увеличивается при ранней преэклампсии в вневорсинчатом трофобласте, антигена С во вневорсинчатом трофобласте, но снижается в ворсинчатом трофобласте плаценты. Уровни человеческого лейкоцитарного антигена F снижены как в экстраворсинчатом трофобласте, так и в ворсинчатой плаценте при тяжелой преэклампсии с ранним началом, как с СЗРП, так и без СЗРП. Лейкоцитарный антиген Е снижается в кровеносных сосудах плаценты при преэклампсии. Объяснениям этих изменений может быть нарушения толерантности матери при тяжелой ранней преэклампсии [23, 81, 83].

Особенностью патогенеза преэклампсии является ишемические повреждения плаценты, сопровождающиеся дисбалансом оксидантной активности. Одним из ответов на окислительный стресс в патогенезе ранней преэклампсии является клеточный ответ в виде стресса эндоплазматического ретикулума клеток синтициотрофобласта, в последующем наблюдается снижение пролиферации клеток и активация провоспалительных путей иммунитета матери. Снижение активности глутатионпероксидазы связано с выработкой тромбоксанов, которые активируются при преэклампсии. Также активируется и повышается синтез малонового диальдегида и F2-изопростана, которые участвуют в патогенезе преэклампсии, способствуя уменьшению инвазии трофобласта и увеличению повреждения эндотелия сосудов. Факторы, препятствующие окислительному стрессу, такие как супероксиддисмутаза (SOD), ликопин, коэнзим 10, витамины снижены у женщин с преэклампсией [2, 125, 150].

В патогенезе преэклампсии существенную роль играют

иммунологические нарушения, в частности, дисрегуляция функции естественных киллеров (NK-клеток) и макрофагов в области маточно-плацентарного интерфейса. Нарушение иммунной толерантности сопровождается повышением цитотоксической активности NK-клеток и изменением профиля секретируемых цитокинов, что подтверждает значимость иммунной дисфункции в развитии преэклампсии [12, 14, 109].

Этиология преэклампсии в доношенном сроке и в послеродовом периоде остается недостаточно изученной. Поэтому прогнозирование доношенной и послеродовой преэклампсии ограничено, профилактические методы лечения отсутствуют, что требует дальнейших исследований в данном направлении [125].

Развитие преэклампсии происходит по общему пути, последовательность которого состоит из таких патологических процессов как дисфункция эндотелия, воспаление сосудов, стресс синцитиотрофобласта и маточно-плацентарная ишемия. Микроорганизмы могут быть причиной преэклампсии, что подтверждается данными связи дисбактериоза кишечника с атеросклерозом или связи новой короновирусной инфекции с преэклампсией. Другими доказанными этиологическими факторами являются нарушение иммунологической толерантности матери и плода, гестационный диабет, ожирение [147].

В некоторых исследованиях последних лет признается, что преэклампсия с ранним и поздним началом имеет разные патофизиологические механизмы, которые в итоге приводят к общим клиническим проявлениям с разницей в степени выраженности их. Авторы считают, что преэклампсия включает несколько подтипов с различными патофизиологическими путями. Установлено, что преэклампсия является первичным плацентарным заболеванием. Среди этих двух типов первая, т. е. плацентарная преэклампсия, протекает тяжело. В то же время сердечно-сосудистая деятельность матери, приводящая к маточно-плацентарной гипоперфузии, может быть причиной вторичной плацентарной дисфункции при преэклампсии. Плацентарная

мальперфузия при субоптимальной функции сердечно-сосудистой системы матери, может привести к преэклампсии. В профилактике этого подтипа преэклампсии используются в основном кардиологические препараты, такие как аспирин, кальций, статины, антигипертензивные препараты. Правильный подход в отношении подтипов преэклампсии позволит конкретизировать цели для профилактики, прогнозирования и лечения преэкламспии [24, 104, 126, 143].

Изучение патогенеза ранней и поздней преэклампсии, причин быстрого прогрессирования заболевания, остается актуальным направлением научных исследований. Аномально функционирующая плацента играет центральную роль в развитие клинических проявлений преэклампсии. Поэтому интервенционные исследования в группах риска до появления клинических симптомов являются весьма актуальным направлением научных исследований [127].

1.3. Эпидемиология индукции родов, в том числе при тяжелых преэклампсиях.

Большинство беременностей осложнённых преэклампсией плохо поддаются медикаментозной коррекции и требуют досрочного родоразрешения в интересах матери и плода. В большинстве случаев беременностей, осложненных тяжелой преэклампсией, требуется досрочное родоразрешение. Индукцию проводят в тех случаях когда преимущества перевешивают риски. Однако при индукции родов существует риск гиперстимуляции, отслойки плаценты, дистресса плода. При этом в исследованиях, касающихся рисков индукции родов, существуют многочисленные разногласия [25, 98].

Тактика родоразрешения при тяжелой преэклампсии требует персонифицированного подхода ввиду отсутствия универсальных критериев выбора метода родоразрешения. Определение оптимального времени и способа родоразрешения базируется на комплексной оценке клинической ситуации, включающей характер осложнений преэклампсии, гестационный срок и выраженность нарушений маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики.

Исследования показывают, что тактика экстренного родоразрешения в течение 24 часов ассоциирована с повышением частоты кесарева сечения без значимого улучшения перинатальных исходов. При тяжелой преэклампсии вагинальные роды демонстрируют более благоприятный профиль материнских исходов, что подтверждается более быстрой и выраженной регрессией характерной для данного осложнения токсемии в послеродовом периоде по сравнению с оперативным родоразрешением. Случаи изменения выделительной функции почек при тяжелой преэклампсии также восстанавливаются быстрее при естественных родах. Проведенное исследование показало, что показатели частоты кесарева сечения статистически значимо возрастали у пациенток с тяжелой преэклампсией. Причинами этого были развивающаяся слабость родовой деятельности при ведении родов через естественные родовые пути, особенно при недоношенном сроке беременности. Полученные данные свидетельствуют об актуальности продолжения исследований по поиску наиболее приемлемых методов индукции родов у женщин с тяжелыми преэклампсиями в недоношенном сроке беременности [28, 39].

Выбирая тактику родоразрешения у женщин с тяжелой преэклампсией и отсутствием показаний для кесарева сечения оптимальными вмешательствами, являются пролонгирование беременности для подготовки легких плода, преиндукция с использованием простагландинов, бережное ведение родов [46].

Ожидание спонтанного начала родов может увеличить риск развития стационарной эклампсии, в то время как ни тип противосудорожного средства, ни продолжительность его применения не имеют существенной связи. Задержка в родоразрешение может приводить к развитию критических состояний тяжелых преэклампсий [10, 49].

Изучены осложнения родов при индукции родов в сроке 34 недели беременности и показано, что более чем в 60% случаев роды протекали без осложнений, в 35% случаев – с осложнениями, такими как индукция без эффекта в каждом 3-м случае, дородовое излитие околоплодных вод – в каждом 5-м случае, дистресс плода – в 11%, атония матки – в 9%, ПОНРП - в 14%

случаев. При этом показатели удельного веса осложнений родов при индукции не отличался от таковых при естественном течении родов. Перинатальные исходы также не имели особых различий при индукции ввиду тяжелой преэклампсии и самопроизвольных родах в сроке 34 недели беременности [7].

Индукция родов представляет собой необходимую акушерскую интервенцию, особенно актуальную при преэклампсии, когда риски пролонгирования беременности превышают потенциальные негативные последствия искусственного родовозбуждения. Данная процедура направлена на минимизацию неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, однако, как и любое медицинское вмешательство, сопряжена с определенными рисками, включая повышение частоты оперативного влагалищного родоразрешения, кесарева сечения, а также развития дистресса плода и гиперстимуляции маточной активности. В различных клинических рекомендациях – ВОЗ, 2018; SCOG, 2013; Queensland, 2017; России, 2019 приводятся показания и противопоказания к индукции родов, описаны рекомендуемые методы. Но до настоящего времени остаются спорными вопросами необходимости индукции родов элективных при сроке 39 недель беременности, при крупном плоде, наличия рубца на матке, успешность индукции в зависимости от метода, выбор медикамента для индукции при недоношенном сроке гестации у женщин с преэклампсиями. Существует необходимость поиска наиболее оптимальных методов для родоразрешения женщин с тяжелой преэклампсией, а также прогнозирования успешности индукции родов в каждом конкретном случае, что позволит улучшить акушерские и перинатальные исходы и снизить удельный вес кесарева сечения среди данной категории пациенток [15, 54].

Особую значимость для достижения благоприятных перинатальных исходов приобретает принятие во внимание времени начала преэклампсии (ранняя и поздняя формы). Доказано, что одним из прогностических критериев перинатальных исходов беременных с ранней тяжелой преэклампсией является эффект введения дексаметазона на конечно-диастолический кровоток пупочной

артерии у плодов с СЗРП [29, 70].

Показано, что запланированные ранние роды лучше женщин с преэклампсией в сроки от 34 до 37 недель беременности - с меньшим количеством осложнений преэклампсии. В то же время исходы для новорожденных при запланированных родах были хуже ввиду недоношенности. У женщин с поздней преждевременной преэклампсией запланированные роды снижают краткосрочную материнскую заболеваемость по сравнению с выжидательной тактикой, с большим количеством госпитализаций в неонатальное отделение, связанных с недоношенностью, но без показателей большей краткосрочной неонатальной заболеваемости [111].

Сравнительный анализ частоты кесарева сечения при индукции родов не выявил статистически значимых различий между группами женщин с тяжелой преэклампсией, артериальной гипертензией и нормотензивных пациенток. При этом установлено, что определяющими факторами риска оперативного родоразрешения являются первородящий статус и возраст матери, тогда как наличие гипертензивных расстройств не продемонстрировало значимой корреляции с частотой кесарева сечения. Индукция родов динопростоном была эффективной у 75% пациенток с гипертоническими расстройствами и неблагоприятным состоянием шейки матки без серьезных осложнений для матери или плода. В другом исследовании, проведенном в Китае, показало, что при одноплодной беременности женщин с тяжелой преэклампсией частота кесарева сечения составила 85%. Частота перинатальной смертности была статистически значимо меньше при кесаревом сечение, но частота послеродового кровотечения или смертности у матери не отличалась в зависимости от способа родов. Поэтому авторы считают, что кесарево сечение является более безопасным способом родоразрешения у беременных, осложненных тяжелым гестозом [90].

Дальнейших исследований требуют показания для целесообразности индукции родов беременных женщин с артериальной гипертензией или преэклампсией легкой степени в сроке гестации от 36+0 до 41+0 недель, когда

необходимо оценить тяжелую материнскую заболеваемость и смертность, частоту кесарева сечения, вагинальных инструментальных родов неонатальную смертность и заболеваемость, качество жизни матери и затраты. В более позднем исследовании эти же авторы рекомендуют индукцию родов женщинам с легкой гипертонической болезнью после 37 недель беременности, так как ими установлено улучшение материнского исхода у данного контингента женщин. Выжидательный подход к ведению женщин с тяжелой ранней преэклампсией (срок реализации осложнения – 28-34 недели гестации) требует дальнейших исследований. Также требуются дальнейшие исследования в отношении индукции или выжидательной тактики беременных женщин с тяжелой гестационной гипертензией или ухудшением хронической гипертензии в сроке гестации от 34+0 до 36+6 недель. Показано, что для женщин с гипертензивными расстройствами беременности после 34 недель, запланированные ранние роды связаны со снижением материнской заболеваемости и смертности. Необходимы дальнейшие исследования для изучения различных типов гипертензивных заболеваний и оптимальных сроков родоразрешения для этих состояний [87, 90, 119].

Изучение исходов беременности при преэклампсии с тяжелыми проявлениями в зависимости от продления времени до родоразрешения менее и более 48 часов показало, что исходы для матери и плода между двумя группами существенно не различались: частота кесарева сечения была сопоставимой, средний вес при рождении и гестационный возраст при родах существенно не различались [88].

Контраверсией изложенному выше являются результаты исследований женщин с нетяжелыми гипертензивными расстройствами на 34-37 неделе беременности и сравнение исходов при активной и выжидательной тактиках. Авторами показано, что индуцированные роды незначительно снижают риск неблагоприятных исходов для матери, но значительно увеличивает риск РДС новорожденных, поэтому целесообразно рассмотреть стратегию выжидательного наблюдения до ухудшения клинической ситуации [83].

Систематический обзор исследований по неонатальным исходам позволил установить, что последние не ухудшаются при индукции родов у женщин с ранним началом тяжелой преэклампсии, хотя она редко бывает успешной при сроке гестации <28 недель [72].

В настоящее время отсутствует полное понимание ближайших и отдаленных последствий различных методов родоразрешения при тяжелой преэклампсии как для матери, так и для ребенка. Для объективной оценки влияния способа родоразрешения на материнские и перинатальные исходы при преэклампсии необходимо проведение качественных рандомизированных контролируемых исследований [111].

Кесарево сечение было связано с более низкой частотой полезных практик, более высокой частотой вредных практик, худшими неонатальными исходами и более высоким уровнем послеродовых инфекций. Общие показатели совокупной серьезной материнской и неонатальной заболеваемости/смертности не различались между группами индукции родов и планового кесарева сечения. Однако, женщины с кесаревым сечением после затяжных родов имели в 10 раз более высокий риск неблагоприятного исхода по сравнению с женщинами с плановым кесаревым сечением или с вагинальными родами, продолжительностью менее 24 часов [66, 88, 89].

Систематический анализ литературы последних лет позволил выделить некоторые работы, в которых авторы показали снижение частоты кесарева сечения, уменьшение материнских и перинатальных осложнений у женщин, которым использована плановая стимуляция родов [141].

Одним из вопросов, требующих изучения является вопрос влияния анестезиологического пособия при проведении операции кесарево сечение. Исследованиями показано, что анестезиологическое пособие при абдоминальных родах статистически значимо не оказывают влияние на перинатальные исходы. Однако, в другом исследование показано, что при поздних преждевременных родах применение общего наркоза вызывает у новорожденных асфиксию и поражение ЦНС. Поэтому предпочтительным

методов обезболивания является спинальная анестезия [17, 19].

Имеются убедительные доказательства того, что плановые роды снижают материнскую заболеваемость и тяжелую артериальную гипертензию по сравнению с выжидательной тактикой, с большим количеством госпитализаций новорожденных, связанных с недоношенностью, но без признаков большей неонатальной заболеваемости [117].

Выжидательная тактика при умеренной преэклампсии снижает риск РДС у новорожденных. Немедленная индукция родов среди пациентов с тяжелой преэклампсией связана со снижением риска рождения детей с низкой массой тела для гестационного возраста, а среди пациентов с легкой преэклампсией она связана со снижением риска тяжелой почечной недостаточности [84].

Отмечена тенденция роста частоты кесарева сечения среди женщин при сроке более 34 недель и исследователи показали, что кесарево сечение при выборе метода родоразрешения не увеличивает заболеваемость или смертность [63].

Накопленные данные свидетельствуют о повышении частоты первичного кесарева сечения после индукции родов, что диктует необходимость дальнейших исследований по оптимизации методов родовозбуждения у беременных с тяжелой преэклампсией. Особенно высокая частота абдоминального родоразрешения отмечается при тяжелой преэклампсии в сроке до 28 недель гестации. По результатам исследования в развивающейся стране установлено преимущество планового кесарева сечения в отношении перинатальных исходов по сравнению с вагинальными родами или экстренным оперативным родоразрешением после индукции [57].

Согласно данным когортного ретроспективного исследования, установлена обратная связь срока беременности на момент родов и уровня артериального давления, прямая связь с частотой кесарева сечения. Индукция родов чаще встречалась у женщин с более низким артериальным давлением и большим сроком беременности. Неонатальный исход был более благоприятным

после вагинальных родов по сравнению с плановым кесаревым сечением [112].

Систематическим обзором показано, что данные 6 исследований подтвердили снижение перинатальной заболеваемости при выжидательном подходе ведения женщин с тяжелой ранней преэклампсией. В двух исследованиях показано, что активная тактика не влияет на частоту кесарева сечения, но увеличивается частота внутри желудочковых кровоизлияний новорожденных, респираторного дистресса, необходимости вентиляции легких, длительности пребывания в отделениях интенсивной терапии. Исходы для матери требуют дальнейших исследований, так как качество доказательств этих исходов было очень низким [52, 54, 91].

В настоящее время родоразрешение остается наиболее эффективным методом лечения преэклампсии и дисфункция органов быстро восстанавливается после родов [108].

Интересные данные представлены исследователями, доказавшими, что частота планового кесарева сечения и экстренного кесарева сечения после индукции родов значимо не отличались. Однако, у женщин с кесаревым сечением после длительных родов риск неблагоприятного исхода был в 10 раз выше по сравнению с женщинами с запланированным кесаревым сечением [90].

При родоразрешениии путем кесарева сечения при сроках беременности больше 34 недель влияние спинальной анестезии более благоприятно по сравнению с общей анестезией у новорожденных [16].

Согласно четырех исследований, выжидательный подход к ведению женщин с тяжелой ранней преэклампсией связан со снижением заболеваемости ребенка. Необходимы дальнейшие крупные испытания, чтобы подтвердить этот вывод [91].

У женщин с преэклампсией после 37 недель беременности начинают родоразрешение, поскольку осложнения у матери снижаются без увеличения риска для плода. Неопределенность пользы и риска выжидательной или активной тактики остается в отношении вопроса ведения женщин с тяжелой

преэклампсией в сроки до 34 недель беременности [115].

При применении выжидательной тактики ведения тяжелой преэклампсии не выявлено значимых различий в материнских исходах между чернокожими и цветными женщинами. Успешность индукции родов определяется состоянием шейки матки, при этом ключевыми прогностическими факторами являются ее длина и оценка по шкале Бишоп более 4 баллов [130].

До 2000 года коэффициент индукции родов составлял 12,5%, в 2018 году 18,5%. Эти цифры показывают увеличение индукции родов, что объясняется увеличением различных показаний, среди которых гипертензивные расстройства составляют 7,0–11,1% [52].

В таких странах, как Индия и Замбия, предпочтение спонтанным родам у женщин с преэклампсией способствует неблагоприятному исходу у каждой 5-й женщины с преэклампсией, родоразрешенной в сроке после 34 недель беременности [116].

1.4. Акушерские и перинатальные исходы женщин с тяжелой преэклампсией при индукции родов

Индукция родов при тяжелой преэклампсии представляет собой сложную клиническую дилемму: с одной стороны, она позволяет предотвратить прогрессирование патологического состояния, с другой - сопряжена с повышением ранней неонатальной заболеваемости и смертности вследствие недоношенности. В этой связи ключевым стратегическим направлением улучшения материнских и перинатальных исходов при преэклампсии является комплексный подход, включающий прегравидарную подготовку, раннее выявление групп риска, своевременную диагностику и профилактику гипертензивных осложнений беременности [32].

В исследовании, в которое были включены около 500 женщин с тяжелой преэклампсией, индукция в сроки от 24 до 34 недель беременности оказалась эффективной в 47% случаев, а показатель индукции составил 38%. Частота успешных родов через естественные родовые пути увеличивается с

увеличением гестационного возраста. Индукция родов, закончившаяся экстренной операцией кесарево сечение по сравнению с плановой операцией кесарево сечение, явилась фактором риска отслойки плаценты, инфекции раны. Женщины с неудачной индукцией родов имели повышенную материнскую заболеваемость [71].

В отношении неонатальных исходов преэклампсии необходимо исследовать шесть групп исходов для новорожденного и плода: неонатальные исходы, связанные со смертью, неонатальные исходы, связанные с массой тела, неонатальные исходы, связанные с недоношенностью, неонатальные исходы, связанные с респираторными заболеваниями, неонатальные исходы, связанные с травмами, исходы, связанные с внутренними органами [145].

Необходимо принимать во внимание, что преэклампсия является фактором риска повышения частоты кесарева сечения после индукции родов ($p = 0,008$) [103].

Согласно данным другого исследования, у женщин преэклампсией при индукции родов частота успешных родов через естественные родовые пути увеличивается с увеличением гестационного возраста. Общие показатели тяжелой материнской и неонатальной заболеваемости и смертности не отличались между группами индукции родов и запланированного кесарева сечения, в то время как женщины с неудачной индукцией родов имели повышенную материнскую заболеваемость, подчеркивая необходимость консультирования сложного способа родов в этой группе высокого риска [71].

Международное общество по изучению гипертензии при беременности предлагает принимать во внимание в отношении неблагоприятных исходов материнские, плодовые факторы и степень выраженности ангиогенного дисбаланса [85].

Одним из осложнений тяжелой преэклампсии, отнесенных к критическим состояниями женщин, является эклампсия. Эффективность в снижении неблагоприятных материнских и перинатальных исходов может быть достигнута при эклампсии можно достигнуть с помощью своевременной и

эффективной помощи [102].

1.5. Способы преиндукции и индукции родов

Современные методы преиндукции родов включают как механические, так и медикаментозные способы подготовки шейки матки. Особого внимания заслуживает применение мифепристона, обеспечивающего комплекс положительных эффектов: сокращение длительности периода от начала преиндукции до родов, сохранение стабильных показателей фето-плацентарного кровотока, повышение эффективности простагландин-индуцированной родовой деятельности. Сокращение общей продолжительности родового процесса при использовании данного препарата способствует улучшению перинатальных исходов [28, 100, 106].

Клиническая эффективность мифепристона в отношении созревания шейки матки достигает 83%, причем характерной особенностью является спонтанное развитие родовой деятельности у большинства пациенток. Использование препарата у повторнородящих женщин способствует сокращению продолжительности родов и снижению частоты аномалий родовой деятельности. Значимым преимуществом данного метода является возможность его успешного применения в амбулаторных условиях [5].

Изучение эффективности мифепристона у женщин показало, что использование мифепристона снижает риск родоразрешения операцией кесарева сечения, сокращает безводный период, уменьшает удельный вес неонатальных септических осложнений [6].

Индукция окситоцином является широко используемым вмешательством во время родов. Доказано, что младенцы, рожденные от женщин, которым была проведена индукция окситоцином, демонстрируют более интенсивные реакции на боль и стресс, чем у новорожденных, матери которых не получали индукцию окситоцином [51].

Метаанализ исследований по эффективности путей введения мизопростола (перорально или вагинально) выявило различную длительность индукции – при пероральном использовании мизопростола длительность была

больше на 0,4 часа. Что касается рисков неонатальной смерти, тахисистолии, гиперстимуляции матки, то риск был ниже, а риски гипертонуса, потребности в окситоцине и кесарева сечения был выше в этой группе при пероральном использовании мизопростола [67].

Среди механических методов преиндукции родов баллонный катетер занимает лидирующие позиции, причем его применение часто комбинируют с медикаментозными средствами для созревания шейки матки. Мета-анализ 48 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал достоверно более низкую частоту кесарева сечения при использовании двухбаллонного катетера в сочетании с пероральным мизопростолом, а также при применении перорального или вагинального мизопростола по сравнению с катетером Фолея. Самым коротким временем от начала преиндукции до родов установлено при применении вагинального мизопростола. Однако, мизопростол повышал риск гиперстимуляции матки с изменением частоты сердечных сокращений плода по сравнению с катетером Фолея [33].

Использование катетера Фолею, а также или одновременного применения его с простагландинами связаны с низким риском неблагоприятных неонатальных исходов по сравнению с использованием только простагландинов [100].

При условии адекватного наблюдения за матерью и плодом в стационарных условиях динопростон можно безопасно вводить для индукции родов и считать целесообразным при беременности с высоким риском. Пациентка может самостоятельно определить тахисистолию и эффективно ее лечить. Однако на частоту кесарева сечения и неблагоприятных перинатальных исходов влияет кратность использования динопростона [136, 139].

Сравнение эффективности простагландина Е1 и Е2 показало одинаковую частоту вагинальных родов и повышенную вероятность неблагоприятных исходов для матери и новорожденного [96].

Сравнение эффективности и безопасности использования для преиндукции и индукции родов динопростона и двойного баллоннного катетера

показало отсутствие различий в частоте вагинальных родов и длительности родов в течение 24 часов, однако гиперстимуляция и дистресс плода отмечены только в группе женщин, которым индукция проводилась динопростоном [76].

У пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения для преиндукции родов эффективно и безопасно применение катетера Фолея, демонстрирующего минимальный риск акушерских и перинатальных осложнений [152]. В отношении подготовки незрелой шейки матки к родам простагландины и интрацервикальные баллонные катетеры при изолированном применении показывают сопоставимую эффективность. При этом комбинированное использование катетера Фолея с однократным введением интрацервикального геля динопростона в дозе 0,5 мг демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с монотерапией баллонным катетером. Комбинированный метод улучшил оценку по шкале Бишопа через 12 часов. Частота кесарева сечения и неонатальные исходы были одинаковыми при использовании обоих методов индукции родов. Хориоамнионит или гиперстимуляция не зарегистрированы ни в одном случае [65].

Сравнительное исследование двух комбинированных методов преиндукции родов показало сопоставимую эффективность сочетанного применения интрацервикального катетера Фолея как с однократным введением вагинального мизопростола в дозе 25 мкг, так и с интрацервикальным гелем динопростона в дозе 0,5 мг [64].

Время от начала индукции до родов оказалось одинаковым в исследовании по сравнению эффективности использования комбинации Фолея с мизопростолом, Фолея с динопростоном и Фолея с окситоцином. Также не установлено различий в частоте нежелательных последствий применения индукции родов [62, 110, 151].

Индукция родов с помощью катетера Фолея приводит к 40% успешному вагинальному родоразрешению. Комбинированные методы созревания шейки матки с использованием однократной дозы простагландинов (мизопростола или динопростона) оказались одинаково эффективными. Мизопростол является

более дешевой альтернативой динопростону и может использоваться в странах с ограниченными ресурсами [80, 135].

Биомедицинская значимость простагландинов расширилась в последние годы. Понимание роли простагландинов в репродуктивной физиологии привело к их широкому и эффективному применению в клиническом акушерстве и гинекологии, включая нарушения менструального цикла, терапевтический аборт и роды [131, 152].

Проведенный обзор литературы за 2001-2022 гг., посвященной применению влагалищных систем с постепенным выделением простагландина для индукции родов и проспективное исследование эффективности и безопасности системы с динопростоном у 18 беременных показали, что система с динопростоном имеет сопоставимую эффективность по сравнению с другими методами преиндукции/индукции родов. Вагинальная вставка с медленным высвобождением динопростона является хорошим выбором для многорожавших беременных женщин, которым требуется индукция, независимо от указанных причин [35, 155].

Приоритетной задачей современного акушерства является оптимизация акушерских и перинатальных исходов с акцентом на снижение частоты абдоминального родоразрешения. В контексте данной проблемы особого внимания заслуживает ведение беременности, осложненной тяжелой преэклампсией, при которой индукция родов рассматривается как относительное показание. Это обусловливает актуальность исследований, направленных на определение оптимальных методов и сроков родоразрешения, а также разработку критериев прогнозирования эффективности родовозбуждения. В связи с этим подход к выбору времени и способа родов у женщин с тяжелыми преэклампсиями, как при других состояниях беременных женщин, требующих вмешательств для родоразрешения, требует индивидуализации [7, 16].

Зрелая шейка матки является основным условием для благоприятного течения родов через естественные родовые пути. Одним из механизмов

действия Простагландин Е2 является размягчение шейки матки аналогично естественному протеканию беременности за счет увеличения секреции коллагеназы, что оправдывает приоритетность выбора данного препарата при незрелой шейке матки. Распространенность разрыва матки среди женщин с маткой без рубца при применение гландина Е2 крайне низка, достигая максимум 0,7/100 000 [38, 134].

Исследование по сравнению индукции посредством установки интрацервикального баллонного катетера Фолея и приема мифепристона при доношенной беременности показало преимущества использования катетера Фолея в отношении длительности родоразрешения и частоты родов через естественные родовые пути. Дистресс плода в 3 раза чаще выявлен у женщин, которым применяли баллонный катетер, чем у женщин использовавших мифепристон [15].

Анализ литературных данные о методах индукции родов у беременных в разных странах мира и возможности их применения при преэклампсии тяжелой степени показал, что значительное количество доказательных исследований посвящено сравнению сроков проведения индукции, режимам доз препаратов, сочетанию методов в зависимости от состояния «зрелости» шейки матки в отношении окситоцина, а также натуральных и синтетических прогестагенов. Однако проблема выбора метода родоразрешения и выбора метода индукции родов при преэклампсии остается актуальной. На сегодняшний день выбор метода индукции родов при преэклампсии тяжелой степени индивидуален [37].

В метаанализе литературных источников, посвященных путям введения мизопростола, позволили сделать вывод авторам - практические врачи могут принимать решение об использовании этого препарата перорально или вагинально в каждом конкретном случае, в зависимости от состояния беременной женщины и ребенка [67].

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих одновременное применение интравагинального мизопростола и интрацервикального катетера Фолея с

интравагинальным применением мизопростола для созревания шейки матки показал, что индукция родов с использованием комбинации интрацервикального катетера Фолея и интравагинального введения мизопростола сокращает время индукции на 2,71 ч а также риск гиперстимуляции и дистресса плода. различий в частоте кесарева сечения и хориоамнионита не установлено [92].

Изучены эффективность и безопасность баллона для созревания шейки матки у женщин с операцией кесарево сечение в анамнезе. Показано, что более чем в 50% случаев произошли вагинальные роды. На частоту экстренного кесарева сечения влияли ожирение у матери, возраст более 40 лет. Неблагоприятные перинатальные исходы в 3 раза были выше при экстренном кесаревом сечении по сравнению с индуцированными родами через естественные родовые пути [86, 135].

При принятии решения о выборе метода индукции родов необходимо знать современные данные о методах индукции родов, включая методы созревания шейки матки и методы стимуляции схваток [138].

Сравнение одномоментного введения катетера Фолея и мизопростола с последовательным их использованием было связано с более коротким интервалом от индукции до родов по сравнению с последовательным использованием, а также увеличивало частоту вагинальных родов в первые 24 часа [140].

Проведено сравнение эффективности индукции мизопростола с сочетанным применением мизопростола с пропранололом. При использовании пропранолола с мизопростолом для индукции родов происходит усиление действия мизопростола и значительное сокращение интервала между индукцией и родами, продолжительности латентной фазы, не было никакой статистически значимой разницы между способом родов в обеих группах, показаниями к кесареву сечению, дозами мизопростола и окситоцина или неонатальным исходом [51].

Сравнение использования для индукции родов вкладыша, содержащего

динопростон с таблетированным динопростоном сокращает время от начала индукции до совершившихся родов при использовании вкладыша. Несмотря на то, что увеличивается частоты тахисистолии при применении вкладыша, частота кесарева сечения, оперативных вагинальных родов, неблагоприятных неонатальных исходов не увеличивается по сравнению с использованием вагинального динопростона в таблетках [106].

Было установлено, что у пациенток, подвергающихся индукции родов, первые роды, высокая масса тела, даты родов и проживание в городе связаны с повышенным риском кесарева сечения. Оценка этих факторов до вмешательства по индукции родов необходима для снижения неблагоприятных исходов беременности, связанных с экстренным кесаревым сечением. Поэтому перед выбором метода индукции родов необходимо учитывать акушерский анамнез и клинические особенности пациентки [50, 146].

Исследование по кратности введения мизопростола цервикально, вагинально и сублингвально показали, что более 60% женщин потребовалась однократная доза мизопростола (50 мг). У 92,7% этих женщин родов произошли менее чем за 10 часов. Наиболее коротким было время от начала приема препарата до активной фазы родов у женщин с цервикальным путем введения мизопростола. Частота кесарева сечения была ниже в цервикальной группе. Достоверных различий между исследуемыми группами по шкале Апгар и окраске меконием амниотической жидкости не наблюдалось [68].

При исследовании различных режимов введения динопростона установлено, что его контролируемое поступление характеризуется пролонгированием латентной фазы при одновременном сокращении продолжительности активной фазы и второго периода родов в сравнении с таблетированной формой препарата. Сравнительный анализ не выявил значимых различий между группами по таким параметрам, как общая продолжительность первого периода родов, частота вагинального родоразрешения, нежелательные явления и перинатальные исходы [106].

Эффективность индукции родов определяется комплексом факторов,

включая исходную оценку по шкале Бишоп, срок гестации, паритет и индекс массы тела. Использование для оценки шейки матки упрощенной шкалы Бишоп рекомендовано для определения сроков использования окситоцина после преиндукции родов. Стимулирование родов с использованием режима низкой дозы окситоцина эффективно, как и при использовании режима высокой дозы, но со значительно меньшим количеством случаев маточной тахисистолии, которые могут привести к внутриутробным и неонатальным осложнениям [76, 82, 105].

Исследования показали преимущество симультанного применения вагинального мизопростола и катетера Фолея по сравнению с их последовательным использованием, что проявляется сокращением интервала "индукция-роды" и повышением частоты вагинального родоразрешения в первые сутки [140].

Индукция родов с помощью катетера Фолея привела к 40% успешному вагинальному родоразрешению и была признана безопасной у женщин с одной операцией кесарево сечение в анамнезе и отсутствием перинатальной или материнской смертности. Перинатальной и материнской смертности не было [135].

В группах женщин с низким риском созревание шейки матки с использованием баллонного катетера в амбулаторных условиях может быть безопасным для младенцев, что, вероятно, будет экономить средства. Однако требуется продолжение исследований в данном направление [59].

Двойной баллонный катетер не показал превосходства по сравнению с другими одиночными методами. Комбинация двухбаллонного катетера с пероральным мизопростолом значительно снижала частоту кесарева сечения по сравнению с катетером Фолея без увеличения риска гиперстимуляции матки с изменениями ЧСС плода, что было показано при пероральном или вагинальном применении мизопростола [95].

Амниотомия с благоприятной оценкой по Бишопу после удаления баллонного катетера Фолея связана с более низкой частотой кесарева сечения,

более короткими интервалами от индукции до родов и меньшим снижением гемоглобина после родов без увеличения неблагоприятных материнских или неонатальных исходов [53].

Доказательства влияния интервенционной помощи по сравнению с выжидательной тактикой при тяжелой преэклампсии между 24 и 34 неделями беременности получены из Кокрейновского систематического обзора, включающего шесть испытаний с участием 748 женщин с тяжелой преэклампсией в сроке беременности менее 34 недель. Изучены частота осложнений тяжелой преэклампсии и установлено, что эклампсия, HELLP-синдром, отек легких, почечная недостаточность не уменьшаются при интервенциях по сравнению с выжидательной тактикой. Такие же данные получены в отношении неблагоприятных перинатальных исходов [156].

Таким образом, основной подход к снижению критических тяжелых преэклампсий – это своевременное бережное родоразрешение женщин с тяжелой преэклампсией с учетом особенностей течения осложнения, лабораторных параметров, состояния плода, состояния женщины, состояния шейки матки [3].

ГЛАВА 2. МАТЕРАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Этапы проведенного исследования представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. – Этапы проведения исследования

Этап	Содержание	Объем
I	Отбор, изучение и анализ литературы по теме исследования	Всего 156 научных статей, из них 48 источников на русском языке, 108 – на английском языке
II	Ретроспективный анализ историй родов женщин с тяжелой преэклампсией	Всего 240 истории родов, из них 60 с ранней преэклампсией, 101 с преэклампсией позднего срока и 79 с преэклампсией доношенного срока
III	Проспективное исследование женщин с тяжелой преэклампсией, которым проводили индукцию родов.	Всего в 180 случаев было проведено исследование. Из них индукция аналогом гландина Е1 мизопростолом – 58 женщин, аналогом гландина Е2 - 51, окситоцином – 17, амниотомия – 54 женщины.

Ретроспективное исследование предусматривало разработку карт исследования, в которых были включены данные социального статуса, возраста, перенесенных экстрагенитальных заболеваний, особенностей гинекологического анамнеза, менструальной функции, репродуктивного анамнеза, особенностей течения настоящей беременности, акушерских и перинатальных исходов.

Данные проспективно обследованных женщин были внесены также в карты исследования, которые включали данные социального статуса, возраста, перенесенных экстрагенитальных заболеваний, особенностей гинекологического анамнеза, менструальной функции, репродуктивного анамнеза, особенностей течения настоящей беременности, данные общего осмотра, индекса массы тела, измерения пульса, артериального давления, данные лабораторных исследований, данные инструментальных исследований. Основным блоком карт проспективного исследования был блок, включающий информацию о методе индукции родов, продолжительности времени от начала индукции до начала родовой деятельности, продолжительности родов,

осложнениях послеродового периода, осложнениях индукции родов, состояние новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после родов, регистрация случаев мертворождений, ранней неонатальной заболеваемости и смертности. Данные карт ретроспективного и проспективного исследования были внесены в таблицы программы Excel и статистически обработаны.

Критериями включения в группы обследованных женщин явились репродуктивный возраст, беременность, развывшееся осложнение беременности – тяжелая преэклампсия. Критериями диагностики тяжелой преэклампсии, согласно клиническому протоколу Республики Таджикистан (2018 год), явились цифры артериального давления систолическое 160 и больше мм.рт.ст, диастолическое -110 мм.рт.ст; протеинурия 3 и более г/л в суточной порции мочи или критерии гипертензии и протеинурии, соответствующие умеренной преэклампсии в сочетании со следующими симптомами – головная боль, боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, анасарка, изменения биохимических анализов – повышенные уровни АлАТ, АсАТ, креатинин, мочевины, Критериями исключения были женщины после вспомогательных репродуктивных технологий, сердечно-сосудистая и легочная патология, являющиеся противопоказанием для родов через естественные родовые пути.

Таблица 2.2. – Критерии включения в группы ретроспективного обследования

Тяжелая преэклампсия критерий	Раннего срока (группа 1)	Позднего срока (группа 2)	Доношенного срока (группа 3)
Репродуктивный возраст	+	+	+
беременность	+	+	+
Цифры А/Д в мм.рт.ст: систолическое 160 и > Диастолическое110 и >	+	+	+
Уровень белка в моче: 3 или > г/л в суточной моче	+	+	+
Показатели А/Д и протеинурии соответствующие умеренной преэклампсии в сочетание с опасными симптомами	+	+	+

Критериями исключения из группы 1 явились сроки гестации от 34 недель+ 6 дней и больше, при которых диагностирована тяжелая преэклампсия. Критериями исключения из группы 2 явились сроки гестации до 34 недель+ 6 дней и после 37 недель+ 6 дней. Критериями исключения из группы 3 явились срок гестации менее 34 недель + 6 дней и более 37 недель+ 6 дней.

Проспективно обследованные женщины были разделены на подгруппы в зависимости от использованного препарата для индукции и амниотомии:

А – амниотомия (54 женщин)

О – окситоцин (17 женщин)

М – мизопростол (58 женщин)

Д – динопростон (51 женщина)

Всем женщинам, которым проводилась индукция родов был установлен диагноз «тяжелая преэклампсия». Критериями включения обследованных женщин явились репродуктивный возраст, срок беременности больше 34+6, диагностированная преэклампсия de novo, головное предлежание плода, нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод».

Критериям исключения из обследованных групп женщин явились срок гестации до 34 недель+ 6 дней, неправильное положения плода, многоплодная беременность, миома матки, гемолитическая болезнь новорожденных, серьезные экстрагенитальные заболевания, критические нарушения гемодинамической функции плаценты, критические тяжелые преэклампсии, требующие быстрого родоразрешения. Критериями исключения из группы А явились случаи индукции родов окситоцином, мизопростолом, динопростоном. Критериями исключения из группы О явились случаи индукции родов амниотомией, мизопростолом и динопростоном. Критериями исключения из группы М явились случаи индукции родов амниотомией, окситоцином, динопростоном.

Таблица 2.3. – Критерии включения и исключения женщин групп проспективного исследования

	А	О	М	Д
Репродуктивный возраст	+	+	+	+
Беременность больше 34+ 6 дней	+	+	+	+
Цифры А/Д в мм.рт.ст: систолическое 160 и > Диастолическое110 и >	+	+	+	+
Уровень белка в моче: 3 г/л в суточной моче и >	+	+	+	+
Показатели А/Д и протеинурии соответствующие умеренной преэклампсии в сочетание с опасными симптомами	+	+	+	+
выраженные изменения показателей допплерометрии плода	+	+	+	+
головное предлежание плода	+	+	+	+

Критериями исключения из группы Д явились случаи индукции родов амниотомией, окситоцином, мизопростолом.

2.2. Методы исследования. Общеклиническое обследование женщин.

Сбор анамнеза включал в себя место жительства, образование, социально экономический статус семьи (супруга - мигранта, работает женщина или домохозяйка). Информация о перенесенных соматических и гинекологических заболеваниях. Особое внимание было уделено информации о репродуктивном анамнезе – паритету, наличие преждевременных родов и самопроизвольных или искусственных абортов в анамнезе, а также особенностям течения настоящей беременности. Общая оценка включает в себя осмотр кожных покровов, частоту пульса, цифр артериального давления, которые проводились согласно стандартам быстрой оценки женщин во время беременности.

Акушерское исследование. Акушерское исследование включает в себя подсчет срока беременности, оценку гравидограммы, измерение высоты дна матки, установление положения плода, определение предлежащей части плода,

аускультацию сердца плода. Предполагаемый срок беременности оценивается методом подсчета последней менструации:

Дата рождения = количества месяцев от первого дня последней менструации + 7 дней.

Дата рождения = дата зачатия (к первому дню последней менструации прибавить 14 дней) + 266 дней (модифицированное правило Негеле).

Срок гестации = текущая дата - первый день последней менструации

Срок гестации = текущая дата - дата зачатия, овуляции или искусственного оплодотворения + 14 дней

Срок гестации (по данным первого УЗИ до 12 недель) = срок с момента первого УЗИ + количество недель до настоящего времени.

Оценка гравидограммы. Гравидограмма это графическая изображенное увеличение матки по мере развития беременности. Гравидограмму начинают с 20 недель беременности и измерение высоты дна матки производят при каждом визите женщины в период антенатального наблюдения и результаты изменения вносят на стандартный бланк. Затем соединив точки высоты дна матки, можно определить отклонения за пределы нижней границы или верхней границы нормы. Если точки выходят за пределы верхней границы нормальной гравидограммы, можно предугадать крупный плод, двойню и многоводие. Если гравидограмма выходит за пределы нижней границы нормы, тогда можно поставить диагноз СЗРП.

Положение и предлежащую часть плода можно определить, использованием наружное акушерское исследование (приёмы Леопольда-Левицкого, пальпация плода через переднюю брюшную стенку с целью определения положения, предлежания и позиции плода).

Высоту дна матки и окружности живота измеряли сантиметровой лентой. Для измерения окружности живота ленту располагали сзади на уровне середины поясничной области а спереди - на уровне пупка. Для измерения высоты дна матки конец сантиметровой ленты ставят к верхнему краю симфиза и прижимали правой рукой, левой рукой натягивали ленту до дна матки.

Сердцебиение плода выслушивали стетоскопом через брюшную стенку женщины с подсчетом частоты сердечных сокращений в течение одной минуты.

Для определения родов были рассчитаны продолжительности схваток и промежутка времени между схватками. При записи схваток не реже, чем через каждые 30 минут с продолжительностью 20-25 секунд ставили диагноз «преждевременные роды».

Осмотр женщин еще включал оценку целостности плодного пузыря. После предъявлении жалоб на подтекание околоплодных вод, женщинам производили осмотр в зеркалах. Когда подтекают околоплодные воды, заднее зеркало наполняется жидкостью.

Общеклинические лабораторные исследования включали в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, уровни фибрина и фибриногена. Общий анализ крови проводили на гемоанализаторе Mindray BC-20s.

Общий анализ мочи определяли методом фотометрии на мочевом анализаторе.

Для оценки функционирование почек определяли уровень креатинина и мочевины фотометрическим методом. В крови женщин нормальный уровень креатинина составляет 53-97 ммоль/л, мочевины в крови составляет 2,6-6,7 ммоль/л.

В сыворотке крови уровень общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы определяли методом фотоколориметрии. В норме уровень билирубина у женщин от 0,5 до 20,5 мкмоль/л, АлАТ до 31 Ед/л, АсАТ до 32 Ед/л.

Ультразвуковое исследование. При ультразвуковом исследовании определяли предполагаемый срок беременности, положение, предлежание плода, предполагаемую массу тела, объём околоплодных вод (измерения карманов бокового и передне-заднего), наличие малого для данного срока размеров плода (фетометрия плода, включающая измерение бипариетального

размера головки, окружность живота, окружность груди и длина бедренной кости).

Таблица 2.4. – Нормы параметров фетометрии плода в сроки 34-38 недель беременности

Срок беременности, в неделях	ОЖ, мм	ОГ, мм	БПР, мм	ДБ, мм
34	306	317	83	64
35	315	322	86	66
36	323	326	88	68
37	330	330	90	70
38	336	333	92	72

Нормальный вес плода постепенно увеличиваются по неделям в изученные сроки гестации с 2248 грамм до 2992 грамм. Вес плода практически каждую неделю увеличивается (таблица 2.5).

Таблица 2.5. – Вес плода в норме в сроки гестации 34-38 недель беременности

Срок беременности в неделях	Вес плода (г)	Прибавка за неделю (г)
34	2248	
35	2414	166
36	2612	198
37	2820	208
38	2992	172

Для диагностирования состояния кровотока в системе «мать-плацента-плод» проводили допп лерометрию маточных артерий и артерии пуповины, в которых измеряли систола–диастолическое отношение, пульсационный индекс, индекс резистентности. При совмещение малого для гестационного возраста плода с нарушениями кровотока ставили диагноз «синдром задержки роста плода».

Все женщины с диагнозом тяжелой преэклампсией в Таджикистане подверглись рутинно стандартному клинико-лабораторному обследованию согласно Национальным стандартам 2015 года по гипертензивным осложнениям в период беременности, родов и послеродового периода. Обследование включало в себя анализы на гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, время свертывания крови по Ли-Уайту, фибрин, фибриноген,

АЧТВ, общий анализ мочи, измерение уровня протеинурии, выявление мочевины, креатинина, электролитов, билирубина и его фракций, АЛаТ в крови. Кроме того, беременным женщинам делали электрокардиограмму, оценивали диурез и проводили ультразвуковое исследование плода, в том числе фетометрию, оценку количества околоплодных вод и допплерометрию плода. При надобности назначались еще дополнительные методы обследования и консультации других специалистов. Лабораторные исследования все выполнялись в клинико-эндокринных лабораториях НИИ акушерства гинекологии и перинатологии при МЗ СЗН РТ (заведующая лабораторией – Мирзоева М.З.).

Гемоглобин в крови измеряли с использованием гемоглобинцианидного метода на аппарате «МиниГем». Определение биохимического анализа крови включал таких показателей, как общий белок, билирубин, АлАТ, креатинин и мочевина. Содержание билирубина и АлАТ определяли методом Индрашека-Графа, используя при этом фотоэлектроколориметр. Общий белок в крови измеряли по методу биуретовой пробе, основанной на реакции образования комплексного соединения пептидных связей с биуретом, которое придает раствору синюю и фиолетовую окраску. Плотность этой окраски позволяет определит уровень белка в образце.

Изучение состояния плода было выполнено с применением кардиотокографа модели «STAR 5000C COMEN». Исследование выполнялось по методике Б.С. Демидова (2000). В процессе кардиотокографии проанализировались следующие параметры: базовый ритм сердцебиения плода, амплитуда и частота осцилляций, а также амплитуда и средняя продолжительность как акцелераций, так и децелераций сердечных сокращений плода. При показателе состояния плода (ПСП) = или < 1 считали, что нарушения отсутствуют, при ПСП от 1 до 2 – начальные проявления внутриутробного страдания плода, при ПСП щт 2 до 3 – выраженные нарушения состояния плода. При ПСП больше 3 – критическое состояние плода. Данные кардиотокографии позволяют выявить первичность и

вторичность изменений маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Ультразвуковое исследование плода проводилось применением УЗИ-оборудования фирмы ALOKA-620. Изучались следующие ультразвуковые параметры плода: бипариетальный и лобно-затылочный размеры головки плода, диаметры грудной клетки и диаметр грудной клетки, длина бедренной кости, а также окружность живота. Применялся также расчет предполагаемого веса плода. Плацентография разрешает определить расположение плаценты, её толщину, структурные изменения, уровень зрелости и выявить патологических признаков.

С целью расчета объема околоплодных вод проводили исследование размеры боковых передне-задних карманов, которые в норме составляют 5-20 см. Небольшой размер (меньше 5 см) определяется как маловодие, а при значении более размера 20 см - ставили многоводие.

Допплерометрическое исследование использовались для определение состояния кровообращения в системе мать, плацента и плод. В процессе работы оценивались такие параметры, как максимальная систолическая скорость (С), оно отражает работу миокарда, эластичность сосудов, артериальное давление, вязкость крови, и конечная диастолическая скорость (Д), которая зависит от состояния периферических сосудов. Кроме того измеряли угол независимые индексы: систола-диастолическое отношение (отношение максимальной систолической скорости к конечной диастолической), пульсационный индекс (разница между максимальной и минимальной скоростями, деленная на среднюю скорость) и индекс резистентности (оно показывает разницу между систолическим и диастолическим кровотоком касательно систолического). Все эти параметры фиксировали в разных местах: в маточных артериях, пуповинной артерии и аорте плода.

Исследование проводилось во время покоя и дыхательного апноэ плода, что оказывала возможность производить измерения на прямолинейных участках сосудов. Для расчета скорости кровотока в маточных артериях проводилось поперечное сканирование нижних боковых отделов матки. Для

определение пуповинной артерии измерения проводились в среднем ее сегменте, а для аорты плода - в грудном сегменте между точкой выхода аорты и диафрагмой. По полученным данные результатам вычисляли плацентарный коэффициент, показывающий состояние маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Для выявление степени тяжести гемодинамических расстройств в системе маточно-плацентарно-плодового кровотока применялась классификация Б.С. Демидова (2000 год), которая включает три степени:

1. Первая степень, подразделяющаяся на два типа (А и Б):

- Тип А: нарушения в маточно-плацентарном кровотоке при нормально функционирующем плодово-плацентарном кровотоке.
- Тип Б: нарушения в плодово-плацентарном кровотоке при нормальном маточно-плацентарном кровотоке.

2. Вторая степень: имеются расстройства в обеих системах маточно-плодово-плацентарного кровотока, но без критического состояния.
3. Третья степень: данные нарушения приобретают критический характер и могут сопровождаться изменениями в маточно-плацентарном кровотоке либо без таковых.

Ультразвуковое исследование проводилось в отделении функциональной диагностики на базе НИИ акушерства и гинекологии (заведующая – к.м.н., доцент Нарзуллаева З.Р.) Проспективная часть исследования включала в себя проведение общеклинических и биохимических анализов у пациенток с акушерскими кровотечениями. Для этого были выполнены общий анализ крови и мочи, а также биохимические анализы для оценки функций печени и почек, в том числе билирубин, АлАТ, АсАТ, креатинин, мочевину крови и биохимический анализ на фибрин и фибриноген крови.

Развернутый анализ крови, выполняемый на гемоанализаторе «Mindray I BC-5150», позволял оценить уровень лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Эти данные имеют важное значение для диагностики таких

диагнозов, как анемия, септические процессы и тромбозы, что позволяет своевременному выявлению и коррекции патологических изменений у пациенток.

Общий анализ мочи является важным диагностическим средством позволяющим оценить функциональное состояние почек и находить возможные патологии в организме. В почках вырабатывается моча, в ее составе содержится 96% воды, а остальные 4% составляют азотистые продукты белкового обмена. В процессе обследование анализа изучались физико-химические параметры мочи, а также цвет, прозрачность, удельный вес, еще определяли уровень концентрации в моче белка, глюкозы, билирубина и кетоновых тел. Кроме этого выполнялось микроскопическое исследование осадка мочи с исследованием количества эритроцитов, лейкоцитов, эпителиальных клеток, выявляли содержание в нем и количество цилиндров, бактерий и дрожжевых грибов. Данные исследования проводились аппаратом гемоанализатора марки «Mindray BC-5150».

Уровень общего билирубина в сывороточной крови определяли с использованием способа Ендрассика - Грофа. Кровь, взятую из вены, с начало хранили в недоступном для солнечных лучей месте, после чего проводилась подготовка сыворотки. Реагенты перед их применением доводили до необходимой температуры. Затем составляли калибровочный график и путем фотоколориметрии посчитали уровень содержания билирубина в сыворотке, в норме который варьируется от 0,5 до 20,5 мкмоль/л.

По числу содержания АлАТ (или глутамат пируват трансаминаза) в крови оценивали состояния печеночных клеток и степень поражения печенночной паренхимы. При употребление некоторых лекарственных препаратов может наблюдаться небольшое увеличение уровня АлАТ, который в норме у женщин не превышает 31 Ед/л.

АсАТ - это внутриклеточный фермент и имеет важное значение в метаболизме аминокислот. Повышение данного показателя может наблюдаться при употреблении медикаментов, приводящих к холестазу. АсАТ в норме у

женщин составляет 32 Ед/л.

Для обследования функционального состояния почек изучались уровни креатинина и мочевины в сывороточной крови методом фотометрии. В норме уровень содержания креатинина в крови у женщин составляет 42-80 ммоль/л, а уровень содержания мочевины - 2,6-6,7 ммоль/л.

Для определения объема кровопотери использовались методы, основанные на изменениях уровней гемоглобина и гематокрита. Для оценки объема потерянной крови по показателям гемоглобина применялась следующая формула.

Объем потерянной крови (л) = необходимый уровень ОЦК х необходимый уровень гемоглобина – настоящий уровень гемоглобина / необходимый уровень гемоглобина.

Для определения объема потерянной крови по показателям гематокрита применялась следующая формула:

Объем потерянной крови (л) = необходимый уровень ОЦК х необходимый уровень гематокрита – настоящий уровень гематокрита / необходимый уровень гематокрита.

Всем женщинам, которым были запланированы роды путем индукции, проводили оценку шейки матки по модифицированной шкале Бишоп, позволяющей оценить зрелость шейки матки (таблица 2.6).

Таблица 2.6. – Модифицированная шкала Бишоп для оценки «зрелости» шейки матки (RCOG, 2001)

Характеристика шейки матки	**Модифицированная шкала Bishop**			
	0	**1**	**2**	**3**
Раскрытие (см)	<1	1-2	3-4	>4
Длина (см)	>4	2-3	1-2	<1
Положение предлежащей части относительно седалищных остей (см)	Выше на 3 см (-3)	Выше на 2 см (-2)	Выше на 1 см или на уровне (-1/0)	Ниже на 1-2 см (+1/+2)
Консистенция	Плотная	Умеренно размягчена	Мягкая	-
Положение относительно проводной оси таза	Кзади	По центру	Кпереди	

Примечание: Модификация суммы балов

Добавить 1балл к оценке в случаях: преэкламспии, самопроизвольных родов в анамнезе. Отнять 1 балл в случаях: переношенная беременность; первые предстоящие роды; преждевременного излития вод или длительного безводного периода. Интерпретация балльной оценки зрелости шейки матки: «Незрелая» - 0–5 баллов; «недостаточно зрелая»: 6–7 баллов; «Зрелая»: 8–13 баллов.

Интерпретация балльной оценки зрелости шейки матки:

1. «Незрелая»: 0–5 баллов;
2. «Зрелая, но недостаточно»: 6–7 баллов;
3. «Зрелая»: 8–13 баллов.

Препараты, использованные в исследование:

1.Окситоцин – После предварительного применение простогландинов окситоцин использовать не ранее чем через 6 час. С целюиндукци родов при благоприятной шейке матки (МШБ ≥ 6) использовать инфузию окситоцина внутривенно капельно по схеме. Для обеспечения эффективности и безопасности индукции с использованием окситоцина строго придерживаться схемы введения препарата. После начала активной фазы первого периода родов (раскрытие шейки матки больше или равно 5) вливание окситоцина может быть выборочно прекращено.

Таблица 2.7. – Родовозбуждение в режиме низких доз окситоцина:

Время после начала вливания (мин)	**Доза окситоцина (мЕд/мин)**	**По инфузиомату (мл/час)**	**По в/в системе (капли/мин)**
		Разведение 10МЕ в 500 мл	**Разведение 5 МЕ в 500 мл**
0	1	3	2
0	1	3	2
30	2	6	4
60	4	12	8
90	8	24	16
120	12	36	24
150	16	48	32
180	20	60	40
210	24	72	48
240	28	84	56
270	32	96	64
300	36	108	72
300	40	120	80

Дозы окситоцина должны быть задокументированы на партограмме на протяжении всех родов. Введение окситоцина должно проводиться только внутривенно. Стремитесь к 3-4 сокращениям в течении 10 минут продолжительностью 40-60 секунд и периодом отдыха не менее 60 секунд. Индукция окситоцином может быть рассмотрена в качестве метода стимуляции родов через естественные родовые пути после кесарево сечения в анамнезе. Максимальная доза не должна превышать 5 мЕд/мин – для женщин без кесарево сечения в анамнезе. После начала внутривенного введения окситоцина рекомендуется тщательно контролировать скорость инфузии, реакцию матки и частоту сердечных сокращений плода, после начала схваток – непрерывный кардиоманиторинг плода и КТГ.

2. Мизопростол, являющийся синтетическим аналогом простагландина E1 (PGE1), зарекомендовал себя как эффективное и экономически доступное средство для подготовки (созревания) шейки матки и последующей индукции родовой деятельности. В клинической практике для этих целей предпочтение отдается вагинальному пути введения, поскольку он обеспечивает более постепенное высвобождение активного вещества по сравнению с пероральным приемом. Стандартная и наиболее безопасная схема предполагает интравагинальное применение препарата в дозировке 25 мкг с интервалом в 6 часов.

Протокол применения и титрации дозы:

Процедура индукции начинается с подготовки пациентки, включающей опорожнение мочевого пузыря для обеспечения комфорта и точности введения. Фармакологический этап заключается во введении 25 мкг мизопростола. Поскольку стандартная фабричная таблетка содержит 200 мкг, на практике используется 1/8 ее часть, которая аккуратно помещается медицинским персоналом глубоко в задний свод влагалища.

Последующие дозы, при необходимости, вводятся строго с 6-часовым интервалом, при этом важно вести кумулятивный подсчет и контролировать общую суточную дозу, которая не должна превышать 200 мкг.

Через 6 часов после аппликации проводится обязательная клиническая переоценка. Врач должен оценить динамику созревания шейки матки (например, изменение по шкале Бишопа) и определить возможность для дальнейших акушерских манипуляций. В случае, если состояние шейки матки всё еще не позволяет безопасно провести амниотомию (т.е. вскрытие плодного пузыря), принимается решение о введении повторной дозы препарата согласно установленному протоколу.

3. Динопростон. Проведение индукции с использованием динопростона допускается исключительно в условиях акушерских стационаров, имеющих уровень 2В или 3. Данное требование обусловлено профилем побочных эффектов препарата, в первую очередь риском гиперстимуляции матки. Такие стационары обладают ресурсами для обеспечения непрерывного кардиотокографического (КТГ) мониторинга плода и адекватного контроля за сократительной деятельностью матки. Кроме того, они должны иметь постоянную готовность к экстренному оперативному родоразрешению (кесареву сечению) в случае развития дистресса плода или других острых осложнений.

Действие динопростона направлено на повышение секреции колагеназы, эластазы и гиалуроновой кислоты в шейке матки, которое предшествует началу схваток. При применении динопростона развитие схваток происходит постепенно и связано с созреванием шейки матки.

Весь процесс индукции должен находиться под непосредственным контролем врача акушера-гинеколога. Фиксация состояния матери (витальные показатели, характер схваток) и плода (данные КТГ) в истории родов в режиме реального времени является неотъемлемым юридическим и клиническим требованием, позволяющим отследить динамику и своевременно принять решение о коррекции тактики.

Техника проведения индукции родов динопростоном:

1. Процедура начинается со стандартной подготовки пациентки, включающей опорожнение мочевого пузыря.

2. Используется вагинальная таблетка с дозировкой 3 мг. Непосредственно перед введением ее рекомендуется слегка смочить стерильной холодной водой (не физиологическим раствором), что облегчает ее размещение и инициирует процесс высвобождения активного вещества. Таблетка вводится глубоко в задний свод влагалища.
3. Протокол предусматривает возможность повторных введений. Максимально допустимая кумулятивная доза динопростона составляет 9 мг, что эквивалентно трем таблеткам. Интервал между введениями предоставляет определенную терапевтическую гибкость: он должен составлять не менее 6 часов, но может быть продлен до 12 часов. Это позволяет врачу адаптировать схему, основываясь на клиническом ответе матки и шейки.

Ключевым этапом является динамическая оценка. Через 6 часов после аппликации врач проводит повторный вагинальный осмотр для оценки созревания шейки матки. Если достигнутые изменения (например, по шкале Бишопа) недостаточны для безопасного проведения амниотомии, рассматривается введение повторной дозы. Принципиально важно, что перед каждым последующим введением динопростона обязательна повторная оценка состояния плода по данным КТГ.

Статистическая обработка полученных данных: Полученные данные были обработаны на ПК с применением прикладных статистических пакетов IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA) Количественные показатели были приведены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (Me [Q1; Q3], а качественные показатели в виде частоты или долей (%). Для множественных сравнений независимых количественных показателей применяли критерий Крускала-Уоллиса, а в качестве post-hoc анализа и для сравнения парных значений – критерий Данна. Для множественных сравнений связанных выборок применяли критерий Фридмана. Для сравнения парных связанных выборок применяли критерий Вилкоксона. Множественные сравнения независимых качественных показателей проводили

по критерию x2 для произвольных таблиц, а при парных сравнениях использовали критерий x2 для таблиц 2x2. Для зависимых множественных сравнений качественных показателей использовали критерий Кохрена, а для парных зависимых качественных показателей – критерий Кохрена, а для парных зависимых качественных показателей – критерий Мак Немара. Для определения факторов влияния анализ проводили с помощью отношения шансов (Odds ratio – OR). с определением 95% доверительного интервала. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости a=0,05.

ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ НАЧАЛА ПРЕЭКЛАМПСИИ

3.1. Клинико-социально-анамнестические характеристики и особенности родов женщин в зависимости от сроков начала преэклампсии

В рамках исследования проведен сравнительный анализ клинико-социальных и анамнестических характеристик пациенток с тяжелой преэклампсией. Материалом для анализа послужили данные историй родов женщин, родоразрешенных на клинической базе ГУ «ТНИИ АГ и П» МЗ СЗН РТ. Ключевым принципом формирования выборки стало распределение: все пациентки были разделены на три исследовательские группы, исходя из сроков гестационной манифестации (дебюта) заболевания. Первичный анализ базовых демографических показателей был сфокусирован на возрасте пациенток, поскольку он традиционно рассматривается как один из значимых факторов риска акушерских осложнений. В ходе работы было установлено, что возрастной состав всех трех исследуемых групп оказался в высокой степени сопоставимым.. Так, средний возраст в первой группе составил 28,8±7,7 лет, во второй - 29,2±10,2 лет, и в третьей - 27,8±8,8 лет. Статистическая обработка данных подтвердила отсутствие статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Данный факт является методологически важным, так как он позволяет исключить возраст в качестве вмешивающегося фактора (систематической ошибки) и свидетельствует об исходной гомогенности (однородности) выборок по этому ключевому параметру. При этом значительный диапазон стандартного отклонения (±7,7, ±10,2 и ±8,8 лет) указывает на то, что в исследование были включены женщины широкого возрастного диапазона, охватывающего различные периоды репродуктивного возраста.

Тот факт, что ранее установленный средний возраст пациенток во всех группах был сопоставим (около 28-29 лет), побудил нас к проведению более

детального анализа структуры выборки, а именно - распределения женщин по клинически значимым возрастным подгруппам. Этот углубленный анализ позволил выявить определенную тенденцию. Установлено, что, независимо от сроков гестационной манифестации тяжелой преэклампсии, доминирующей по численности во всех трех группах была группа наиболее молодых женщин. Так, в возрастной подгруппе 18-25 лет было сконцентрировано 41,6%, 45,6% и 48,5% пациенток из первой, второй и третьей групп соответственно. Однако, несмотря на это явное преобладание (составлявшее почти половину в каждой группе), последующая статистическая проверка не подтвердила наличия зависимости. При сравнении общего распределения пациенток по трем укрупненным возрастным категориям (16-25 лет, 26-35 лет и старше 35 лет) с использованием критерия хи-квадрат не было установлено статистически значимых различий между группами (p>0,05).

Таблица 3.1. – Распределение обследованных групп женщин по возрасту

группа / **возраст**	**1 (n=60)**	**2(n=101)**	**3(n=79)**	**p**
16-25 лет	25 (41,6 %)	49 (48,5%)	36 (45,6%)	**p1-p2** p > 0,05 **p1-p3** p >0,05 **p2-p3** p > 0,05
26-35лет	22 (36,6 %)	33 (32,7%)	27 (34,2%)	**p1-p2** p>0,05 **p1-p3** p>0,05 **p2-p3** p>0,05
Старше 35лет	13 (21,6%)	19 (18,8%)	16 (20,3%)	**p1-p2** p>0,05 **p1-p3** p>0,05 **p2-p3** p>0,05

Примечание: p1-p2 <0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 2; p1-p3<0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 3; p2-p3 <0,05 - статистически значимое различие между группой 2 и группой 3 при сравнении по хи-квадрат с поправкой Йейтса

При анализе исходов тяжелой преэклампсии в исследуемой когорте было установлено, что у 60 пациенток развились осложнения, достигшие степени критического, то есть жизнеугрожающего, состояния. Данный показатель составил 25% от общего числа наблюдений, что подчеркивает чрезвычайно высокий риск неблагоприятных исходов, сопряженных с этой

формой гестоза.

Однако ключевой задачей стал анализ структуры этих 60 критических случаев в прямой зависимости от сроков манифестации (дебюта) самого заболевания.

Результаты этого анализа продемонстрировали неравномерное распределение. Было выявлено, что абсолютное, подавляющее большинство - 51 случай (85%), пришлось на пациенток с диагнозом «ранняя преэклампсия». В эту группу вошли женщины, у которых клиническая картина заболевания развернулась в сроки гестации менее 34 полных недель (Рисунок 3.1).

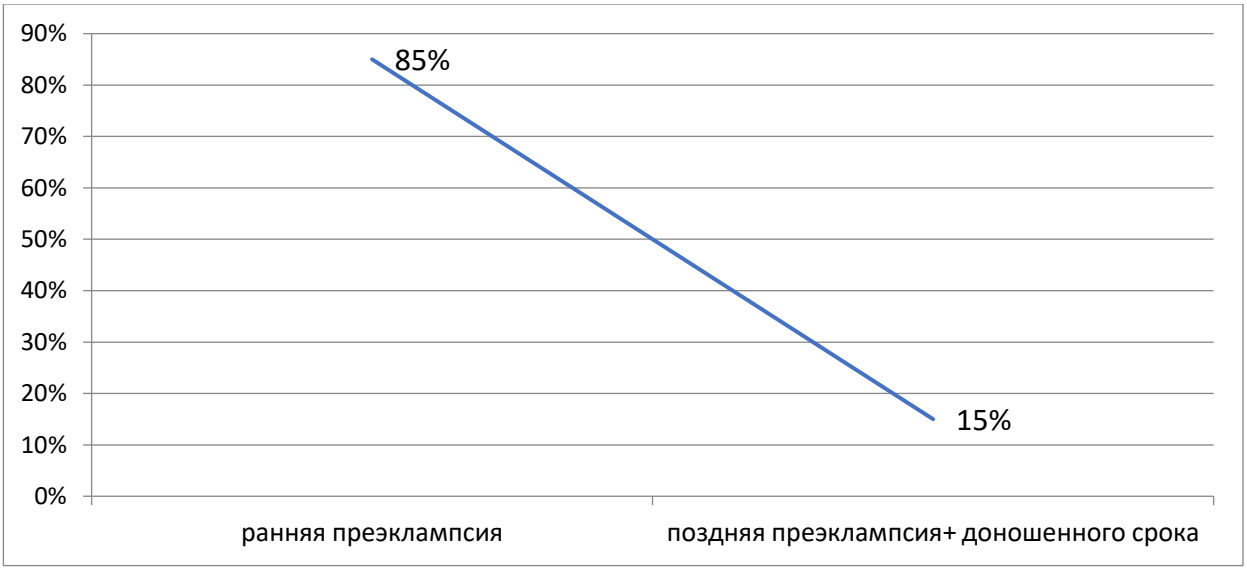


Рисунок 3.1. – Частота развития осложнений тяжелой преэклампсии в зависимости от срока начала преэклампсии

В то же время, более позднее начало патологии ассоциировалось с развитием критических состояний значительно реже. Так, преэклампсия, манифестировавшая в поздне-недоношенном сроке (после 34 недель, но до 37), привела к критическим исходам лишь в 3 случаях (5%). Развитие тяжелой преэклампсии при доношенной беременности (37 недель и более) осложнилось критическим состоянием у 6 пациенток (10%)

Проведенный детальный анализ 60 случаев критических осложнений, развившихся на фоне тяжелой преэклампсии, не только подтвердил ранее сделанный вывод об их преимущественной связи с ранней манифестацией заболевания, но и позволил выявить специфическую нозологическую структуру

этих состояний.

При рассмотрении профиля данных жизнеугрожающих ситуаций была установлена четкая иерархия по частоте встречаемости. Доминирующим осложнением являлась эклампсия. Это наиболее тяжелое проявление гестоза, сопровождающееся судорожным синдромом, было диагностировано у 17 женщин (что составило 28,3% от числа всех критических состояний).

Вторую по значимости позицию заняла группа гемолитических и печеночных нарушений. HELLP-синдром (в его развернутой, полной форме) был зарегистрирован у 12 пациенток (20,0%), в то время как частичные или неполные варианты данного синдрома (ELLP-синдром) были зафиксированы у 7 (11,6%).

Значительную долю составили полиорганные дисфункции. Отек легких развился у 6 пациенток (10,0%). Острая почечная недостаточность (ОПН), требующая интенсивной терапии, была отмечена у 5 женщин (8,3%). Тяжелая печеночная недостаточность была диагностирована у 3 пациенток (5,0%).

Среди акушерских геморрагических и гемостазиологических осложнений преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) была зафиксирована в 6 случаях (10,0%), что по частоте совпало с отеком легких. ДВС-синдром осложнил течение заболевания у 2 женщин (3,3%). Также у 2 пациенток (3,3%) была констатирована неуправляемая (рефрактерная) гипертензия, не поддающаяся стандартной гипотензивной терапии.– рисунок 3.2.

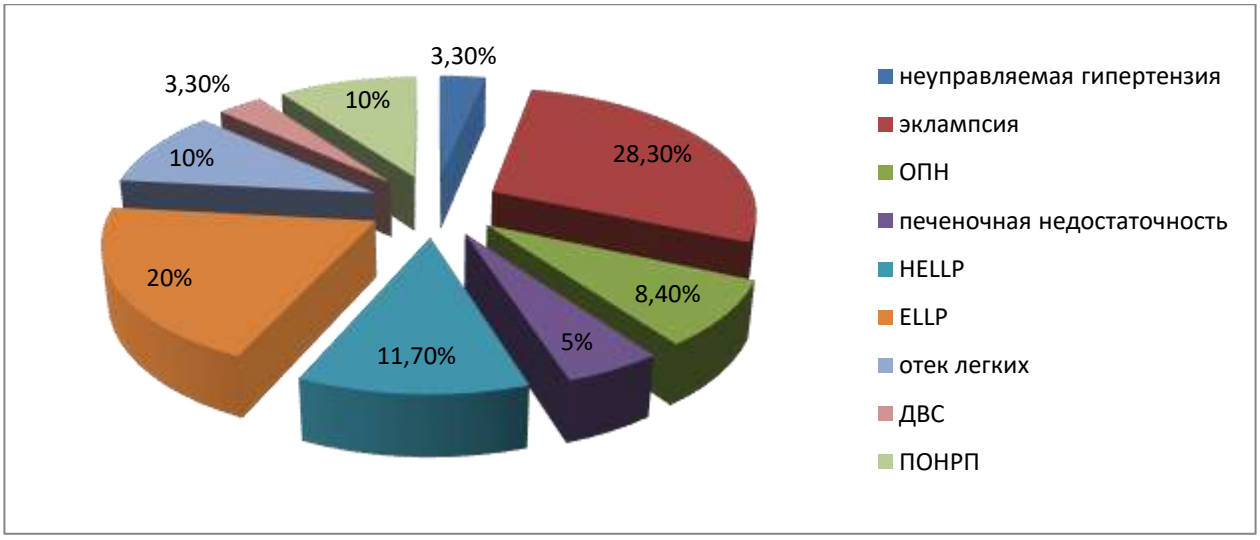


Рисунок 3.2. – Удельный вес осложнений тяжелой преэклампсии у женщин обследованных групп

Анализ социально-анамнестических характеристик исследуемой когорты пациенток с тяжелой преэклампсией позволил выявить ряд ключевых особенностей.

Первой из них стал выраженный дисбаланс в распределении по месту постоянного проживания. Было установлено, что подавляющее большинство обследованных женщин являлись жительницами сельской местности - этот показатель составил 87,7% (225 пациенток). В то же время, доля пациенток, постоянно проживающих в городских условиях, оказалась несопоставимо низкой, составив всего 6,3±1,6% (15 наблюдений). Таким образом, число женщин из сельской местности превышало число городских жительниц в 15 раз. Столь значительная диспарность была подтверждена высокой степенью статистической значимости ($t=38,6$; $p<0,001$). Данный факт не только характеризует профиль госпитализированных в ГУ «ТНИИ АГ и П», но и ставит вопрос о возможном влиянии факторов, ассоциированных с проживанием в сельской местности (например, доступность квалифицированной антенатальной помощи, особенности нутритивного статуса и труда), на формирование группы высокого риска по развитию тяжелой преэклампсии.

Второй важной характеристикой исследуемой популяции стал уровень образования, который в целом можно охарактеризовать как невысокий. При детальном анализе структуры выборки в разрезе трех групп, стратифицированных по срокам манифестации заболевания, была обнаружена абсолютно идентичная тенденция. В каждой из групп доминировали женщины, имеющие среднее или средне-специальное образование, их доля колебалась в узком диапазоне от 77,3% до 83,3%.

Доля пациенток, получивших высшее образование, была незначительной: 6,6% в первой группе, 6,9% во второй и 5,1% в третьей. Это наблюдение нашло подтверждение при анализе всей выборки в целом, где было статистически доказано ($t=39,7$; $p<0,001$) тотальное преобладание пациенток со средним и

средне-специальным образованием (93,8±1,6%) над женщинами с высшим (6,3±1,6%).

Однако, что примечательно, сам по себе образовательный статус, в отличие от факта проживания в сельской местности, не продемонстрировал никакой связи со сроками дебюта тяжелой преэклампсии. Статистический анализ не выявил значимых различий в распределении пациенток по уровню образования между тремя группами (p>0,05).

Таблица 3.2. – Распределение обследованных женщин по уровню образования.

группа / уровень образования	1 (n=60)	2(n=101)	3(n=79)	p
Среднее	50 (83,3%)	78 (77,3%)	64 (81,0%)	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
Средне-специальное	6 (10,1 %)	16 (15,8%)	11 (13,9%)	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
Высшее	4 (6,6%)	7 (6,9%)	4 (5,1%)	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05

Примечание: p1-p2 <0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 2; p1-p3<0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 3; p2-p3 <0,05 - статистически значимое различие между группой 2 и группой 3 при сравнении по хи-квадрат с поправкой Йейтса

Дальнейший анализ социального портрета пациенток был сфокусирован на их профессиональной занятости. В ходе исследования было выявлено, что подавляющее большинство женщин в исследуемой когорте не имели постоянного места работы за пределами дома. Лишь 42 пациентки (17,5%) были официально трудоустроены, в то время как 198 женщин (82,5%) определили свой социальный статус как «домохозяйка».

Этот выраженный дисбаланс был подтвержден статистически: преобладание неработающих женщин (82,5±2,5%) над работающими (17,5±2,5%) в общей структуре выборки оказалось высоко достоверным (t=18,4; p<0,001).

Данный факт профессиональной незанятости, рассматриваемый в

совокупности с ранее установленным низким образовательным цензом, формирует комплексную картину социального статуса пациенток. Отсутствие профессиональной деятельности, как правило, сопряжено с ограничением широких социальных контактов, которые предоставляет рабочая среда. В рамках нашего исследования, такая комбинация факторов (низкий уровень образования и социальная замкнутость в рамках домашнего хозяйства) может рассматриваться как совокупный маркер низкого социального статуса. Этот статус, в свою очередь, является одним из общепризнанных способствующих факторов неблагоприятного протекания беременности, что может быть опосредовано снижением доступа к информации, несвоевременным обращением за медицинской помощью и низкой приверженностью врачебным рекомендациям.

Анамнестические и медицинские факторы, способствующие развитию тяжелой преэклампсии, представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. – Частота экстрагенитальных заболеваний в зависимости от времени начала тяжелой преэклампсии

группа нозология	**1 (n=60)**	**2(n=101)**	**3(n=79)**	**p**
Частые ОРВИ	37-61,7%	89-88,1%	45-57%	**p1-p2** <0,001 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** <0,001
Заболевания почек	26 -43,3%	53-52,4%	43-54,4%	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
анемия	3-5%	9-8,9%	4-5,1%	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
хроническая гипертензия	3-5%	2-1,9%	3-3,8%	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
Заболевания ЖКТ	2-3,3%	4-3,9%	1-1,3%	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
Йоддефицитные состояния	1-1,7%	8-7,9%	8-10,1%	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05

Примечание: p1-p2 <0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 2; p1-p3<0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 3; p2-p3 <0,05 - статистически значимое различие между группой 2 и группой 3 при сравнении по хи-

квадрат с поправкой Йейтса

При анализе структуры сопутствующих заболеваний в исследуемой когорте было выявлено два явных лидера по частоте встречаемости. Первым оказался отягощенный инфекционный анамнез, в частности, указания на частые ОРВИ в течение жизни. Вторым, что было ожидаемо, стала хроническая артериальная гипертензия, являющаяся общепризнанным и одним из наиболее весомых факторов риска развития преэклампсии. При этом, если частота хронической гипертензии была сопоставима во всех трех группах (не зависела от сроков манифестации), то в отношении инфекционного анамнеза была установлена четкая закономерность. Сравнительный анализ с использованием критерия хи-квдарат продемонстрировал наличие высокодостоверных различий в частоте указаний на частые ОРВИ между 1-й и 2-й группами (χ^2=14,480; p<0,001), а также между 2-й и 3-й группами (χ^2=13,965; p<0,001). Это важное наблюдение позволяет выдвинуть предположение, что инфекционная нагрузка и состояние иммунной системы могут выступать в роли одного из факторов, ассоциированных непосредственно со сроками дебюта тяжелой преэклампсии.

Особое внимание в исследовании было уделено поиску фоновых состояний, коррелирующих не со сроком, а с тяжестью исхода - то есть с развитием критических состояний. Здесь было сделано ключевое наблюдение: у пациенток, чья тяжелая преэклампсия прогрессировала до жизнеугрожающих форм (эклампсии, HELLP-синдрома и др.), была выявлена статистически значимо более высокая частота йоддефицитных состояний в анамнезе. Чрезвычайно высокое значение статистики (критерий χ^2 с поправкой Йейтса = 67,222) и высокий уровень значимости (p<0,001) указывают на наличие очень сильной ассоциации между дефицитом йода и риском развития фатальных осложнений преэклампсии.

Одним из ключевых разделов анамнестической характеристики пациенток стал анализ их репродуктивного анамнеза, в частности - паритета родов. Была проведена стратификация всех пациенток на три подгруппы: первородящие (женщины, для которых данные роды являются первыми),

повторнородящие (2-4 родов в анамнезе) и многорожавшие (5 и более родов).

Как наглядно продемонстрировано на рисунке 3.3, распределение по паритету имело свои особенности в каждой из трех исследуемых групп.

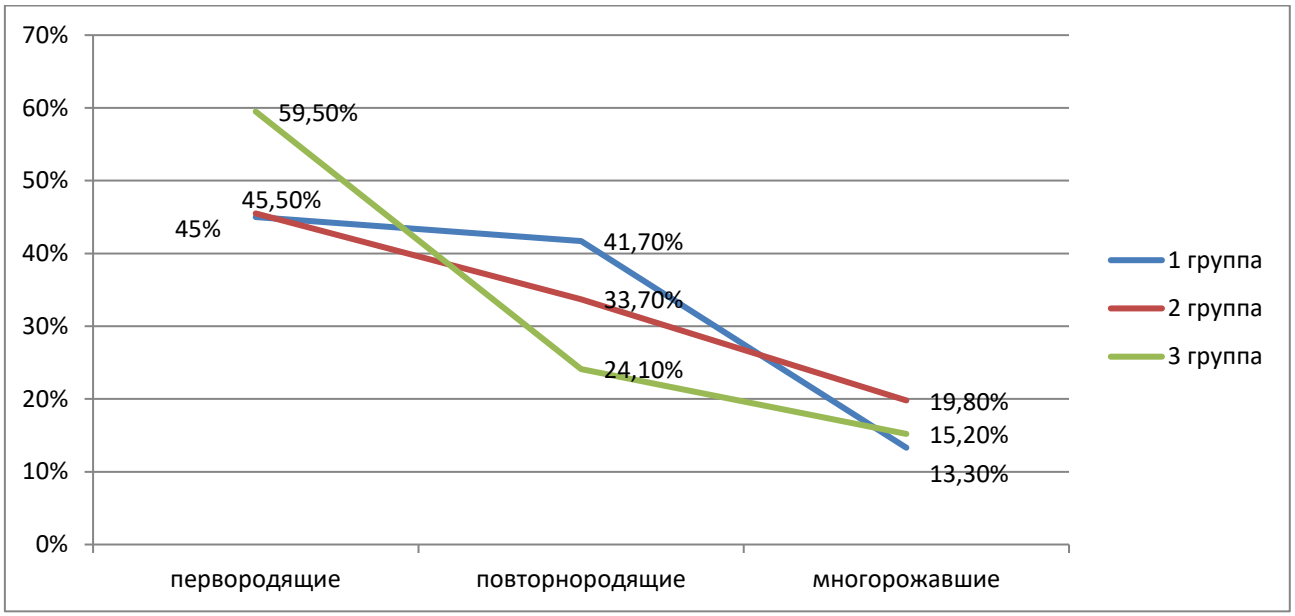


Рисунок 3.3 – Распределение женщин по паритету в зависимости от времени начала преэклампсии

В 1-й группе доли первородящих и повторнородящих женщин были практически сопоставимы и составляли 45,0±6,4% (n=27) и 41,7±6,4% (n=25) соответственно. Доля многорожавших была наименьшей - 13,3±4,4% (n=8).

Схожая тенденция, с некоторым смещением, наблюдалась во 2-й группе: первородящие также составляли основную часть (45,5±4,9%, n=46), однако доля повторнородящих была уже заметно ниже (33,7±4,7%, n=34), а многорожавших - несколько выше (19,8±3,9%, n=20).

Наиболее яркие отличия в структуре паритета были зафиксированы в 3-й группе (вероятно, доношенная преэклампсия). Здесь наблюдалось явное доминирование первородящих женщин, чья доля достигла 59,5±5,5% (n=47). Соответственно, доля повторнородящих (24,1±4,8%, n=19) и многорожавших (15,2±4,0%, n=12) была значительно ниже.

Выявлено статистически значимое повышение частоты первородящих в группе женщин с преэклампсией доношенного срока (хи-квадрат=2,9; $p<0,05$) по сравнению с соответствующим показателем у женщин с ранней

преэклампсией. Повторнородящих в группе женщин с ранней преэклампсией было статистически значимо (хи-квадрат=4,9; p<0,05) больше, чем в группе с преэклампсией доношенного срока. Установлена относительно сильная обратная связь между паритетом и удельным весом женщин с преэклампсией (нормированное значение коэффициента Пирсона=0,460). Возможно, это можно объяснить идентифицированным фактором рискаразвития преэклампсии – молодой возраст беременной женщины.

Гинекологическое заболевание в анамнезе было отмечено среди обследуемых женщин 1 группы в 7 случаях, женщин 2 группы – в 9 случаях и женщин 3 группы – в 9 случаях, что составило в процентах 11,7%, 8,9%, 11,7% соответственно.

Таблица 3.4. – Частота гинекологической патологии женщин обследованных групп

Группа нозология	1(п=60)	2(п=101)	3(п=79)	p
Воспалительные заболевания гениталий	1(1,7%)	3(2,9%)	4(5,1%)	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
Бесплодие	4(6,7%)	4(3,9%)	3(3,8%)	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
Кисты яичников	2(3,3%)	2(1,9%)	2(2,5%)	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05
всего	7(11,7%)	9(8,9%)	9(11,3%)	**p1-p2** > 0,05 **p1-p3** > 0,05 **p2-p3** > 0,05

Примечание: p1-p2 <0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 2; p1-p3<0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 3; p2-p3 <0,05 - статистически значимое различие между группой 2 и группой 3 при сравнении по хи-квадрат с поправкой Йейтса

Статистически значимых различий частоты гинекологической патологии в анамнезе в зависимости от времени манифестации преэклампсии не обнаружено (p > 0,05).

Анализ коморбидного фона у пациенток с ранней преэклампсией выявил универсальное сочетание гинекологической и экстрагенитальной патологии, при этом частые ОРВИ в анамнезе отмечались у 100% обследованных. Среди

гинекологических заболеваний, сочетавшихся с патологией почек, документированы эндометрит (8 случаев) и бесплодие (9 случаев). Сочетание хронической гипертензии с перенесенными в анамнезе воспалительными заболеваниями гениталий отмечено в 5 случаях. Поликистоз яичников имел сочетание с йододефицитным состоянием. По-видимому, у женщин с перенесенными гинекологическими заболеваниями происходят нарушения плацентарной имплантации, что способствует в последующем развитию преэклампсии, ввиду прогрессирования дисфункции эндотелия в сосудах плаценты и в последующем во всех сосудах материнского организма. Также играет роль кумулятивный эффект сочетания отягощенного гинекологического анамнеза с экстрагенитальной патологией.

При тяжелой преэклампсии ультразвуковое исследование является одним из обязательным методом исследования. Ультразвуковое исследование, включая допплерометрию и фетометрию, проведено 153 женщинам, из которых 35 женщины с ранней преэклампсией, 85 женщин с преэклампсией позднего срока и 33 женщин с преэклампсией доношенного срока. Из количества 153 обследованных женщин с тяжелой преэклампсией, нормальные параметры допплерометрии установлены в 28 (18,3%) случаев. Распределение женщин с нормальными показателями допплерометрии в зависимости от времени начала преэклампсии представлены на рисунке 3.4.

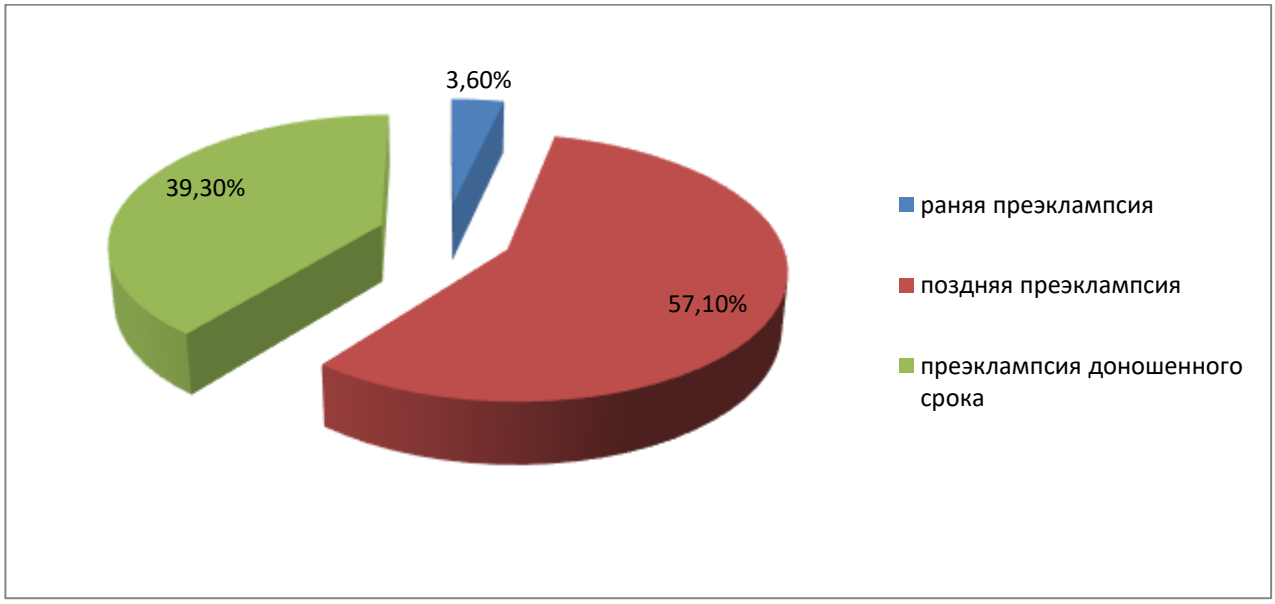


Рисунок 3.4 – Удельный вес женщин с нормальными показателями допплерометрии в

зависимости от срока начала преэклампсии

Одним из важнейших этапов антенатальной оценки состояния плода при тяжелой преэклампсии является допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока. Анализ результатов данного исследования в нашей работе выявил фундаментальные, патогенетически значимые различия, которые четко коррелировали со сроками манифестации заболевания.

Так, в группе пациенток с ранней преэклампсией (дебют < 34 недель) нормальные гемодинамические показатели были зарегистрированы лишь как исключение - в единичном наблюдении, что составило 3,6% (n=1). Этот факт подчеркивает, что ранняя форма заболевания практически облигатно (почти в 97% случаев в нашем исследовании) сопряжена с выраженными и объективно регистрируемыми нарушениями кровотока в системе «мать-плацента-плод».

Принципиально иная картина наблюдалась у женщин с более поздним дебютом. В группе преэклампсии позднего недоношенного срока (34+0 - 36+6 недель) нормальные показатели допплерометрии встречались уже в большинстве случаев - 57,1% (n=16). В группе с доношенной преэклампсией (≥37 недель) этот показатель также был высоким - 39,3% (n=11).

Прямое сопоставление демонстрирует, что относительная частота пациенток с сохранным кровотоком в группе преэклампсии поздних сроков (57,1%) превышала в 16 раз таковую в группе ранней преэклампсии (3,6%).

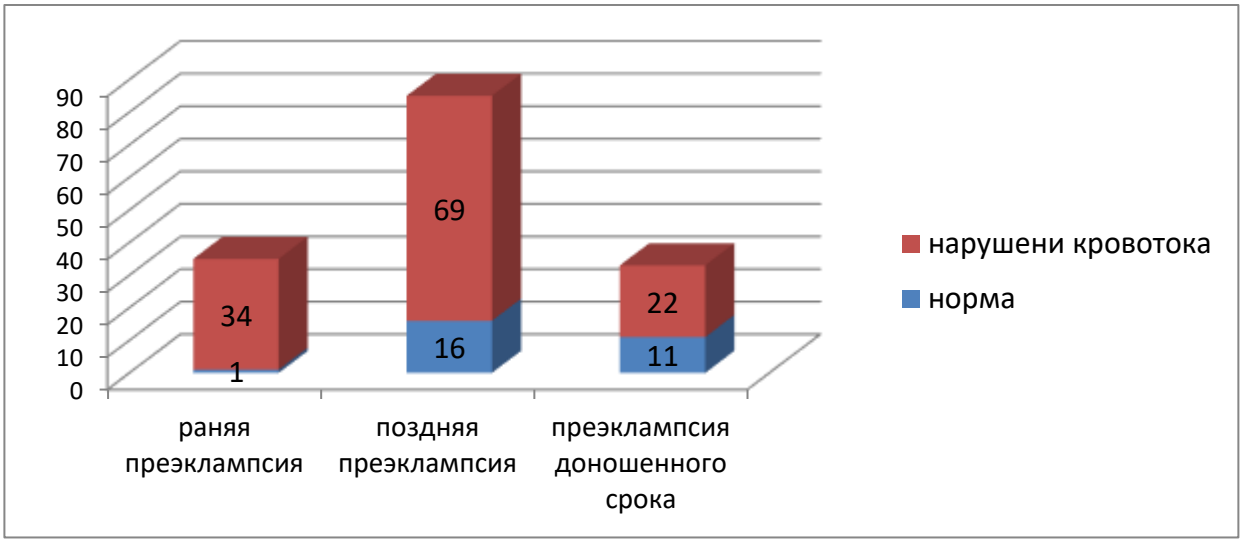


Рисунок 3.5 – Количество женщин с нормальным кровотоком и нарушениями

кровотока у обследованных групп женщин

Визуализация данных о состоянии маточно-плацентарной гемодинамики, представленная в работе на Рисунке 3.6, позволила выявить ключевую и статистически значимую закономерность. На данной диаграмме наглядно сопоставляется удельный вес пациенток с сохранным (нормальным) кровотоком и доля пациенток с диагностированными нарушениями гемодинамической функции плаценты.

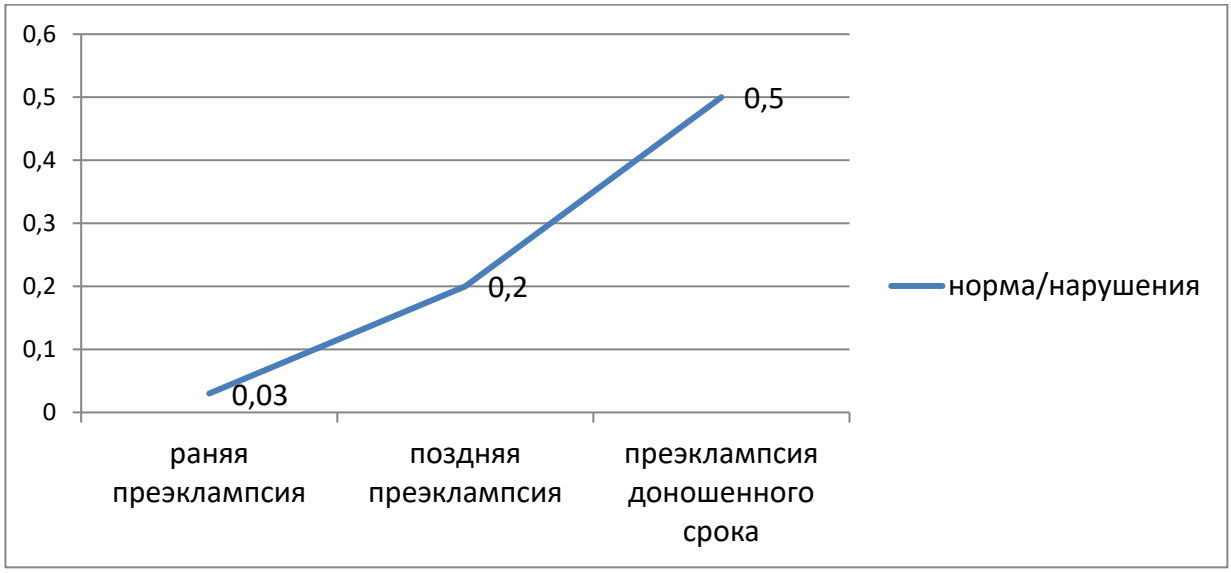


Рисунок 3.6 – Соотношение женщин с нормальным кровотоком и нарушениями гемодинамической функции плаценты в зависимости от срока развития преэклампсии

При анализе рисунка четко прослеживается прямая зависимость: по мере увеличения гестационного срока, в котором дебютировала тяжелая преэклампсия, соотношение между числом женщин с нормальным и нарушенным кровотоком прогрессивно смещается в пользу сохранной гемодинамики. Иными словами, если в группе ранней преэклампсии (как было показано ранее) нарушения кровотока носят почти тотальный характер, то в группах с поздним и доношенным началом патологии удельный вес женщин с нормальными показателями допплерометрии значительно возрастает.

Детальный анализ структуры гемодинамических расстройств, выявленных в системе «мать-плацента-плод», был систематизирован и представлен в Таблице 3.5. Данные этой таблицы позволяют провести углубленное сопоставление степени тяжести плацентарной недостаточности (в частности, ее компенсированных и субкомпенсированных форм) в прямой

зависимости от гестационного срока манифестации тяжелой преэклампсии.

Таблица 3.5. – Распределение пациенток в зависимости от выраженности нарушений кровообращения в маточно-плацентарно-плодовой системе

Группа / Степень нарушений	1(n=35)	2(n=85)	3(n=33)	p
компенсированные	1(2,9%)	18(21,2%)	8(24,2%)	**p1-p2 < 0,05 p1-p3 < 0,05 p2-p3 > 0,05**
субкомпенсированные	28(80%)	61(71,8%)	25(75,8%)	**p1-p2 > 0,05 p1-p3 > 0,05 p2-p3 > 0,05**
декомпенсированные	4(11,4%)	6(7,1%)	0	**p1-p2 > 0,05**
Антенатальная гибель плода	2(5,7%)	0	0	

Примечание: p1-p2 <0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 2; p1-p3<0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 3; p2-p3 <0,05 - статистически значимое различие между группой 2 и группой 3 при сравнении по хи-квадрат с поправкой Йейтса

Наиболее значимым результатом, полученным при обработке этих данных, стало выявление статистически значимой разницы в частоте компенсированных форм гемодинамических нарушений. Было установлено, что в 1-й группе (пациентки с ранней преэклампсией) такие нарушения встречались значительно реже, чем во 2-й и 3-й группах. Результаты статистического анализа (χ^2 с поправкой Йейтса составил 4,944 при сравнении 1-й и 2-й групп и 5,030 при сравнении 1-й и 3-й; $p<0,05$) убедительно подтверждают, что ранняя манифестация заболевания ассоциирована с более тяжелыми, менее компенсированными формами плацентарной дисфункции.

Эта зависимость была дополнительно верифицирована корреляционным анализом. Расчет нормированного коэффициента Пирсона выявил наличие выраженной отрицательной корреляционной связи ($r = -0,520$) между фактом раннего дебюта преэклампсии и наличием компенсированной плацентарной недостаточности. Это означает, что чем раньше развивалось заболевание, тем была ниже вероятность обнаружения у пациентки сохранных компенсаторных механизмов маточно-плацентарного кровотока. В то же время, при анализе более тяжелой субкомпенсированной формы нарушений, подобной

закономерности выявлено не было. Оказалось, что частота субкомпенсации была стабильно и угрожающе высокой во всех трех группах, варьируя в узком диапазоне от 71,8% до 80%. Статистически значимых межгрупповых различий по этому показателю (p>0,05) обнаружено не было.

Синдром задержки роста плода диагностирован в 9 (25,7%) случаях преэклампсии ранних сроков, в 20 (23,5%) случаях преэклампсии поздних сроков и в 7(21,2%) случаях преэклампсии доношенного срока, что не имело статистически значимых различий при сравнение величины данного показателя между группами (хи-квадрат с поправкой Йейтса=0,180; 0,023; p>0,05). Относительный риск развития СЗРП при воздействие факторов «ранняя преэклампсия» составил 1,212 (ДИ 0,510-2,881). При ультразвуковом обследование маловодие диагностировано в 6 (17,1%) случаях в группе с ранним началом преэклампсии, в 9 (10,5%) случаях в группе поздних преэклампсий и в 4 (12,1%) случаях группы преэклампсии доношенного срока, которое характеризовалось отсутствием дородового излития околоплодных вод и сочетанием с СЗРП.

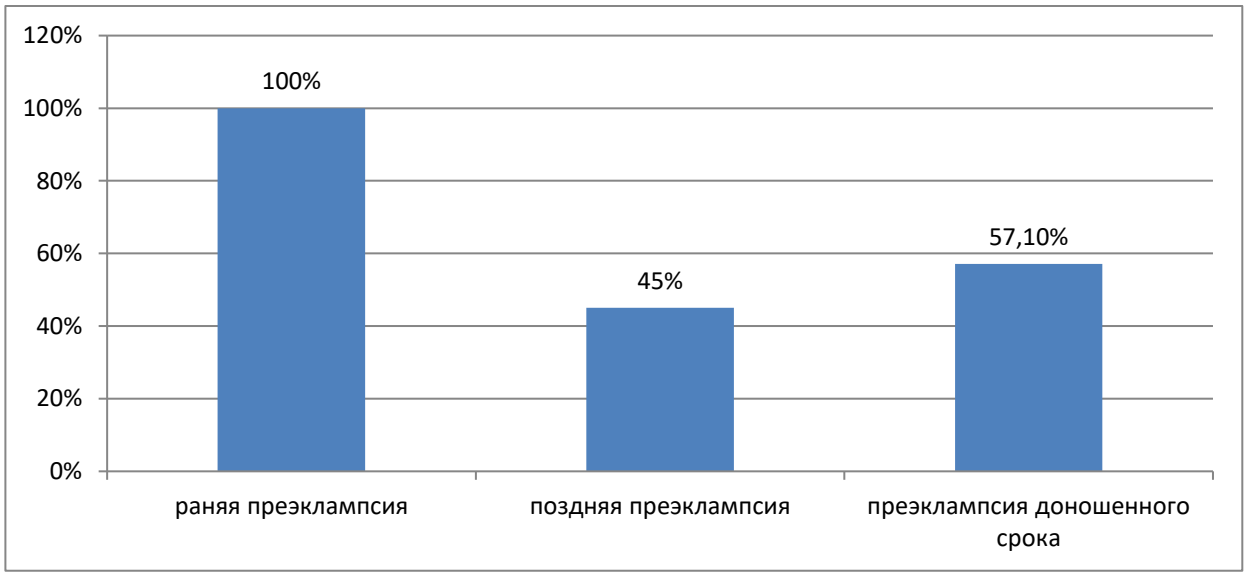


Рисунок 3.7 – Частота сочетания СЗРП с маловодием в группах обследованных женщин

В группах женщин с преэклампсией поздних сроков и доношенного срока частота сочетания СЗРП и маловодия встречалась в 2 раза реже, чем в группе с ранней преэклампсией.

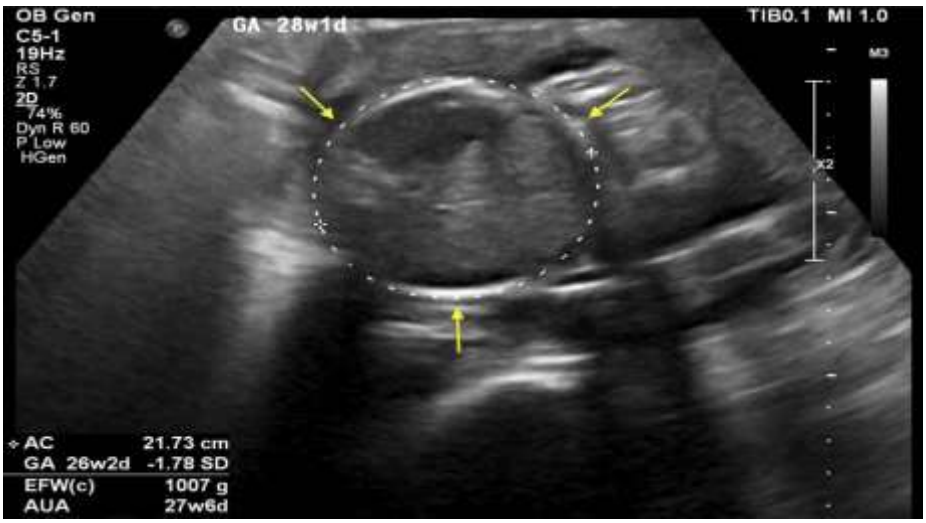


Рисунок 3.8 – Акушерское ультразвуковое исследование, показывающее окружность живота плода, ровную 21,73 см, обозначенную белыми пунктирными линиями и желтыми стрелками. Это измерение соответствует сроку беременности 26 недель и 2 дня, что свидетельствует о задержке внутриутробного развития плода.

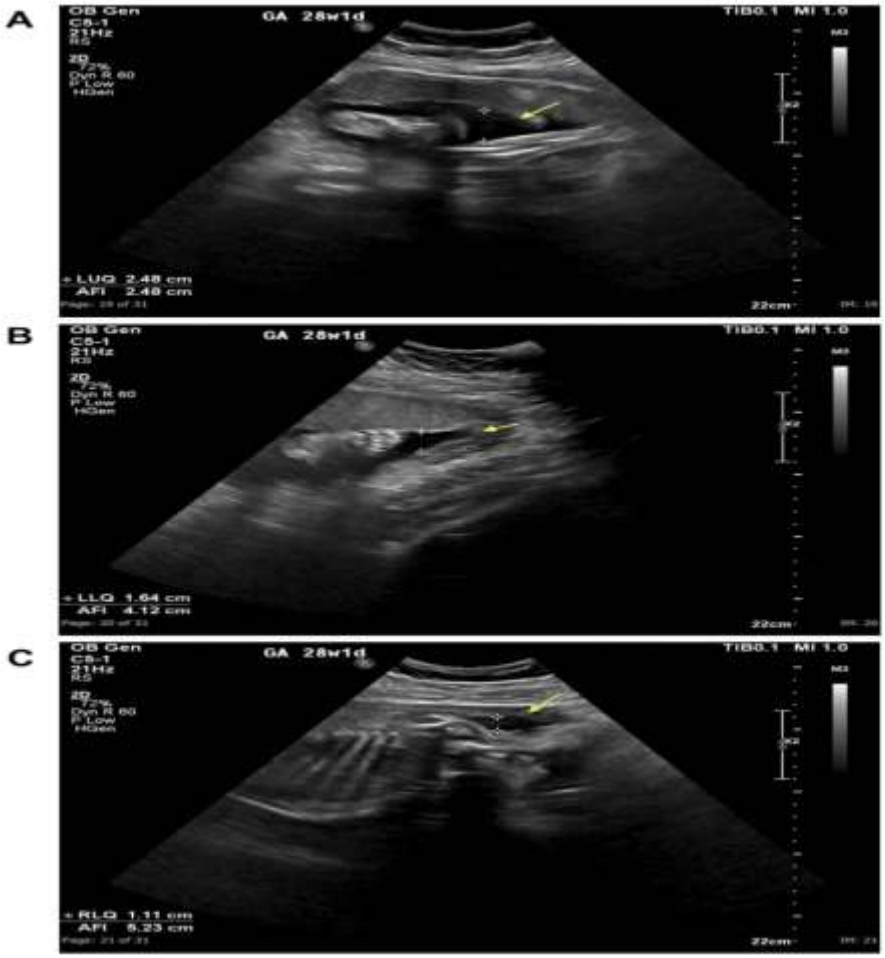


Рисунок 3.9 - Акушерское ультразвуковое исследование, показывающее: A- диаметр кармана жидкости в левом верхнем квадранте – 2,48 см. B- диаметр кармана жидкости в левом нижнем квадранте – 1,64 см. C- диаметр кармана жидкости в правом нижнем квадранте – 1,11 см. С общим индексом амниотической жидкости равным – 5,2 см, что свидетельствует об маловодии.

Анализ перинатальных исходов в наиболее прогностически неблагоприятной подгруппе, среди 34 пациенток с ранней манифестацией преэклампсией, осложненной верифицированными нарушениями кровотока в системе «мать-плацента-плод», выявил наличие фатальных осложнений. Именно в этой когорте было зарегистрировано 2 случая антенатальной гибели плодов, что составило 5,9% от числа женщин в данной подгруппе. Представленные результаты показывают, что наиболее неблагоприятное влияние на условия пренатального развития плода оказывает преэклампсия ранних сроков.

3.2. Акушерские исходы женщин с преэклампсией различного срока реализации осложнения

Нами проведен анализ акушерских исходов женщин с преэклампсией различного срока реализации осложнения.

Операция кесарево сечение произведена у 66 (20,8%) обследованных женщин. Самостоятельные роды естественным путем произошли у 9(3,8%), запланированные путем индукции - у 165 (68,8%) женщин. Показаниями к операции кесарево сечение явились осложнения тяжелой преэклампсии: эклампсия в 11 (16,7%), злокачественная гипертензия – в 15(22,7%), HELLP синдром – в 14 (21,2%) случаях, почечная недостаточность – в 4 (6,1%) случаях, отек легких в 7 (10,6%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – в 8(12,1%) случаях (рисунок 3.10).

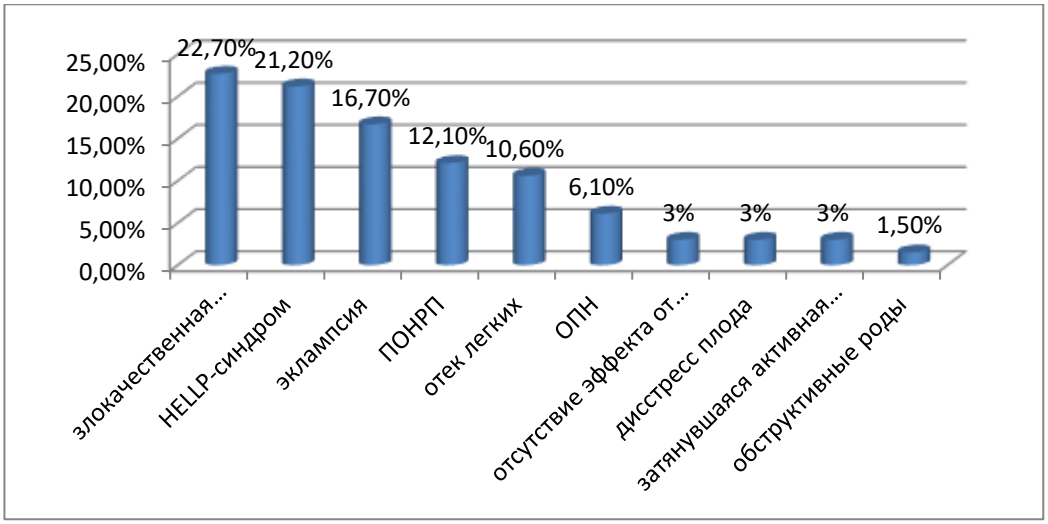


Рисунок 3.10 – Частота показаний к операции кесарево сечение в группах обследованных женщин

В случаях кесарево сечение последовало после начала индукции родов в результате: отсутствия эффекта от индукции родов 2(3%), дисстресса плода в 2 (3%) случаях, в результате затянувшейся активной фазы родов – в 2 (3%)случаях, обструктивных родов – в 1 (1,5%) случае Из всех случаев кесарева сечения (66), в 50 (75,8%) операция произведена у женщин с ранним началом преэклампсии, в 7 (10,6%) – у женщин с преэклампсией поздних сроков, в 9 (13,6%) у женщин с преэклампсией доношенного срока.

У женщин с ранней преэклампсией частота кесарева сечения в 3 раза превышала соответствующий показатель женщин с преэклампсией позднего и доношенного сроков. Установлено статистически значимое ($p<0,001$) повышение частоты женщин с кесаревым сечение в группе женщин с ранней преэклампсией по сравнению с соответствующим показателем женщин поздней преэклампсией (хи-квадрат с поправкой Йейтса = 92,762) и преэклампсией доношенного срока (хи-квадрат с поправкой Йейтса = 69,329) – рисунок. Обнаружена обратная сильная корреляционная связь между частотой кесарева сечения и времени начала преэклампсии (нормированный коэффициент Пирсона 0,865) (рисунок 3.11).

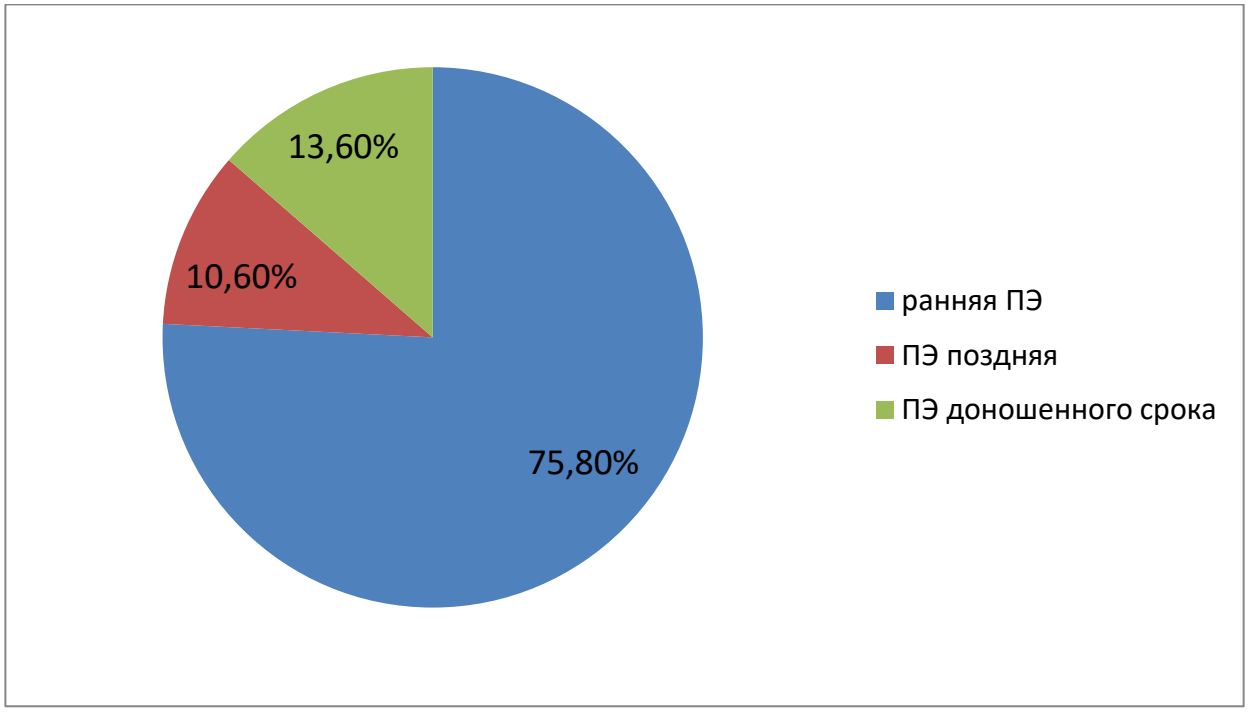


Рисунок 3.11 – Удельный вес различных подтипов преэклампсии женщин с кесаревым сечением

Зависимость частоты кесарева сечения от времени начала преэклампсии представлена на рисунке 3.12.



Рисунок 3.12 - Зависимость частоты кесарева сечения от времени начала преэклампсии

Относительный риска завершения беременности путем операции кесарева сечения у женщин с ранней преэклампсией составил RR=12,024 (DI 5,832 – 24,791).

По показаниям, связанным с усугублением тяжелой преэклампсии в группах женщин с преэклампсией позднего и доношенного срока кесарево сечение проведено в 8 (4,4%) случаях, в группе женщин с ранней преэклампсией – в 15 (25%) случаях. Сравнительный анализ выявил достоверное увеличение частоты кесарева сечения в первой группе по сравнению со второй и третьей группами, обусловленное прогрессированием тяжелой преэклампсии (χ^2 с поправкой Йетса = 19,635; $p<0,001$). Имеется относительно сильная связь (нормированное значение коэффициента Пирсона=0,409) между частотой кесарева сечения по показаниям появления опасных симптомов при воздействии фактора «ранняя преэклампсия». Полученные результаты показывают, что выбор метода родоразрешения женщин с ранней преэклампсией необходимо проводить с тщательной оценкой

состояния женщины, принимая во внимание индивидуальные подходы.

В 10 случаях женщины с ранней преэклампсией были родоразрешены через естественные родовые пути. При ведении родов через естественные родовые пути в родах у женщин с ранней тяжелой преэклампсией развилось осложнение - эклампсия в 2 (20%) случаях.

Вакуум-экстракцией плода роды закончены в 13 случаях. В группе женщин с ранней преэклампсией показаниями для вакуума -экстракции плода явилась развитие эклампсии во втором периоде родов в 2 случае. В группе женщин с поздней преэклампсией вакуум-экстракция плода произведена в 4 случаях, в группе преэклампсии доношенного срока – в 7 случаях. Все случаи вакуум- экстракции плода во второй и третьей группах выполнены ввиду дистресса плода. Таким образом, оперативное родоразрешение при родах через естественные родовые пути в группе женщин с ранним началом преэклампсии были обусловлены осложнениями тяжелой преэклапсии, в группах с поздней преэклампсией и преэклампсией доношенного срока – показания были обусловлены гипоксией плода.

Среди обследованных женщин всех групп акушерские кровотечения зарегистрированы в 18 (7,5%) случаях. Из всех случаев кровотечений у женщин с ранней преэклампсией имели место кровотечения в 12 (66,6%), у женщин с поздней преэклампсией – в 3 (16,7%), у женщин с преэклампсией доношенного срока – в 3(16,7%) случаев. Частота акушерских кровотечений в первой группе продемонстрировала статистически значимые различия при сравнении со второй (χ^2 с поправкой Йейтса 10,983; $p<0,001$) и третьей группами (χ^2 с поправкой Йейтса 7,692; $p<0,05$). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты диагностирована в 7 (11,7%) случаях в группе женщин с ранним началом преэклампсии, в 1 (0,99%) случае – в группе с поздним началом преэклампсии. В группе пациенток с доношенной беременностью случаев ПОНРП не выявлено. При сравнительном анализе частоты акушерских кровотечений, обусловленных ПОНРП, установлено статистически значимое повышение данного показателя в группе с ранней

преэклампсией по сравнению с группой поздней преэклампсии (χ^2 с поправкой Йейтса = 6,966; p<0,05).

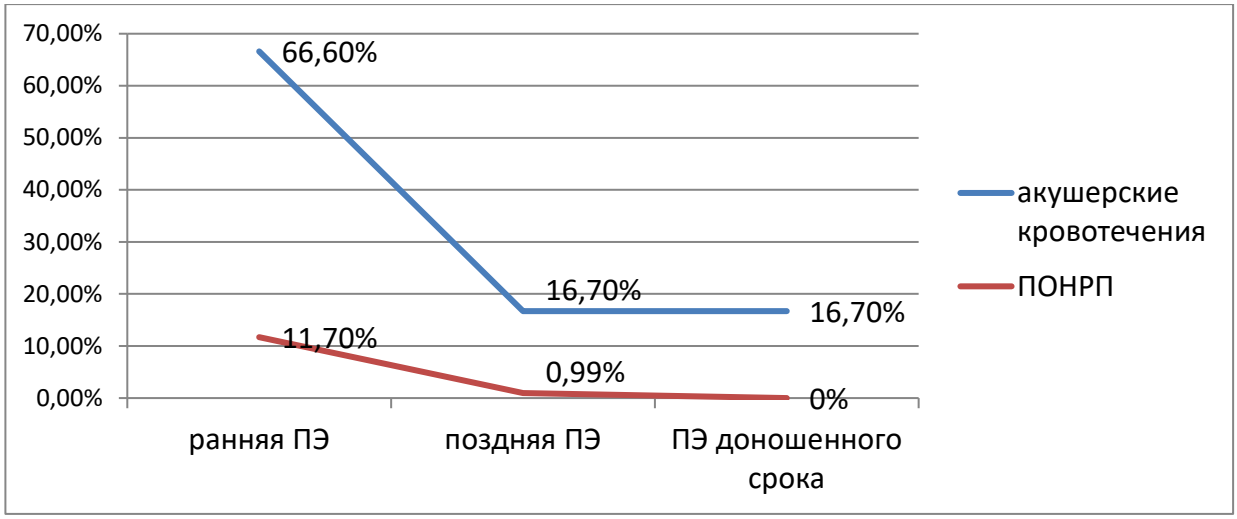


Рисунок 3.13 – Зависимость частоты акушерских кровотечений и ПОНРП от сроков манифестации преэклампсии

Гипотонические кровотечения в послеродовом периоде были диагностированы у 10 пациенток, что составило 4,2% от общего числа обследованных женщин. Оценка частоты кровотечений при родоразрешении в зависимости от сроков реализации преэклампсии представлена на рисунке, из которого видно, что частота гипотонических кровотечений в группе 1 составила 8,3%, в группе 2 – 1,9%, в группе 3 – 3,8%.

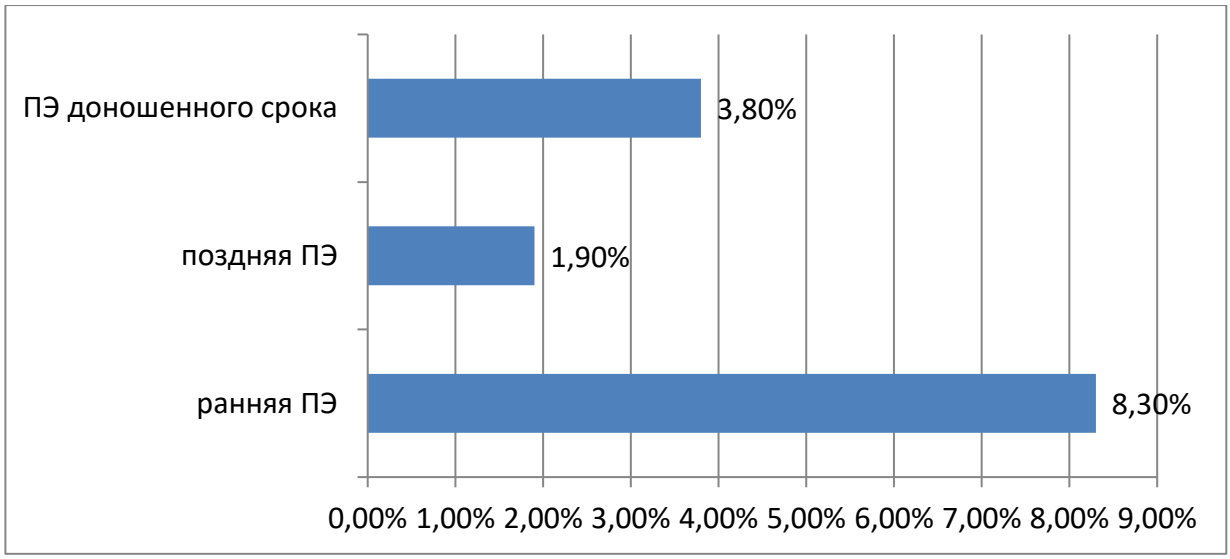


Рисунок 3.14 – Частота гипотонических послеродовых кровотечений в зависимости от сроков развития преэклампсии

Статистически значимых различий в частоте послеродовых

гипотонических кровотечений между группами обследованных женщин с различными сроками начала преэклампсии не установлено (хи-квадрат с поправкой Йейтса =2,285, 0,592; уровень значимости 0,131, 0,442).

Послеродовый период осложнился септическим осложнениям (инфекция раны после операции кесарево сечение) у одной женщины с ранним началом преэклампсии.

3.3. Перинатальные исходы женщин с преэклампсией различного срока реализации осложнения

Средняя масса тела новорожденных матерей группы 1 (n=60) составила 2100,9±131,4 г., новорожденных женщин группы 2(n=101) – 2443,8±58,7 г. новорожденных группы 3 (n=79)– 3071,0±69,5 г. Установлены статистически значимое снижение массы тела новорожденных 1-й группы по сравнению с группой 2 ($t=2,4$; $p<0,05$) и группой 3 ($t=12$; $p<0,001$) , а также статистически значимое различие между группой 2 и 3 ($t=6,8$; $p<0,05$). Средний рост новорожденных матерей 1 группы составил 42,4± 1,2 см., группы 2 – 46,2± 0,7 см., группы 3 - 50,3± 0,5 см. соответственно, что также имело статистически значимые различия ($t_{1-2}=2,8$; $p<0,05$; $t_{1-3}= 7,9$; $p<0,001$; $t_{2-3}=9,9$; $p<0,001$). Полученные статистически значимые отличия показателей средняя масса тела и средний рост новорожденных в группах изученных женщин объясняется различными сроками родоразрешения.

Детальное распределение новорожденных по весовым категориям в зависимости от срока гестационной манифестации материнской преэклампсии систематизировано и представлено в таблице 3.6.

При интерпретации данных, приведенных в этой таблице, необходимо сделать важное методологическое уточнение, касающееся 1-й группы (пациентки с ранней преэклампсией). Было выявлено, что у 30 женщин из этой, казалось бы, наиболее прогностически неблагоприятной группы, родились дети с массой тела свыше 2000 граммов.

Анализ историй родов этих 30 пациенток показал, что, несмотря на отнесение к группе ранней преэклампсии (вероятно, по времени появления

первых симптомов), окончательный диагноз «тяжелая преэклампсия» у них был верифицирован уже в сроки гестации после 34 недель. Это обстоятельство, по всей видимости, позволило применить выжидательную тактику, пролонгировать беременность и, как следствие, провести родоразрешение в более поздние, зрелые сроки.

Таблица 3.6. – Распределение групп женщин в зависимости от веса их новорожденных детей

Группа / Масса (г)	1 (n=60)	2 (n=101)	3 (n=79)
500-1000	7 (6,6%)	0	0
1000- 1500	11(18,3%)	3(2,9%)	0
1500- 2000	12(20%)	25(24,8%)	2(2,5%)
2000 -2500	30(50%)	25(24,8%)	7(8,9%)
2500-3000	0	31(30,7%)	24(30,4%)
Больше 3000	0	17(16,8%)	46(58,2%)

Одним из наиболее показательных объективных маркеров тяжести течения преэклампсии и степени ассоциированной с ней плацентарной недостаточности является синдром задержки роста плода (СЗРП), верифицированный постнатально. В нашем исследовании прицельный анализ частоты этого осложнения выявил четкую, ярко выраженную и статистически подтвержденную обратную зависимость: чем раньше происходила гестационная манифестация преэклампсии у матери, тем выше был риск рождения ребенка с дефицитом массы тела.

Так, наиболее высокие показатели - 38,3% (23 новорожденных) - были зафиксированы в 1-й группе, то есть у женщин с ранним дебютом заболевания (до 34 недель). Во 2-й группе, объединившей пациенток с поздней недоношенной преэклампсией, эта цифра снизилась почти вдвое, составив 19,8% (20 новорожденных). Ожидаемо минимальная частота СЗРП была отмечена в 3-й группе (преэклампсия доношенного срока), где она составила 8,9% (7 новорожденных).

Эта выраженная нисходящая тенденция была подтверждена

статистической обработкой данных. При попарном сравнении 1-й группы (ранняя ПЭ) со 2-й (поздняя ПЭ) разница в частоте СЗРП оказалась статистически значимой (χ^2 с поправкой Йейтса = 5,691; $p<0,05$). При сопоставлении 1-й группы с 3-й (доношенная ПЭ) уровень значимости был еще выше, что указывает на очень сильную ассоциацию (χ^2 с поправкой Йейтса = 15,804; $p<0,001$).

Надо также отметить, что в ходе работы был выявлен существенный разрыв между антенатальной и постнатальной диагностикой СЗРП. В частности, в наиболее прогностически неблагоприятной 1-й группе, где по факту рождения СЗРП был установлен у 38,3% детей, ультразвуковым методом во время беременности этот диагноз был заподозрен лишь в 9 из 35 проведенных исследований, что составило всего 25,7%.

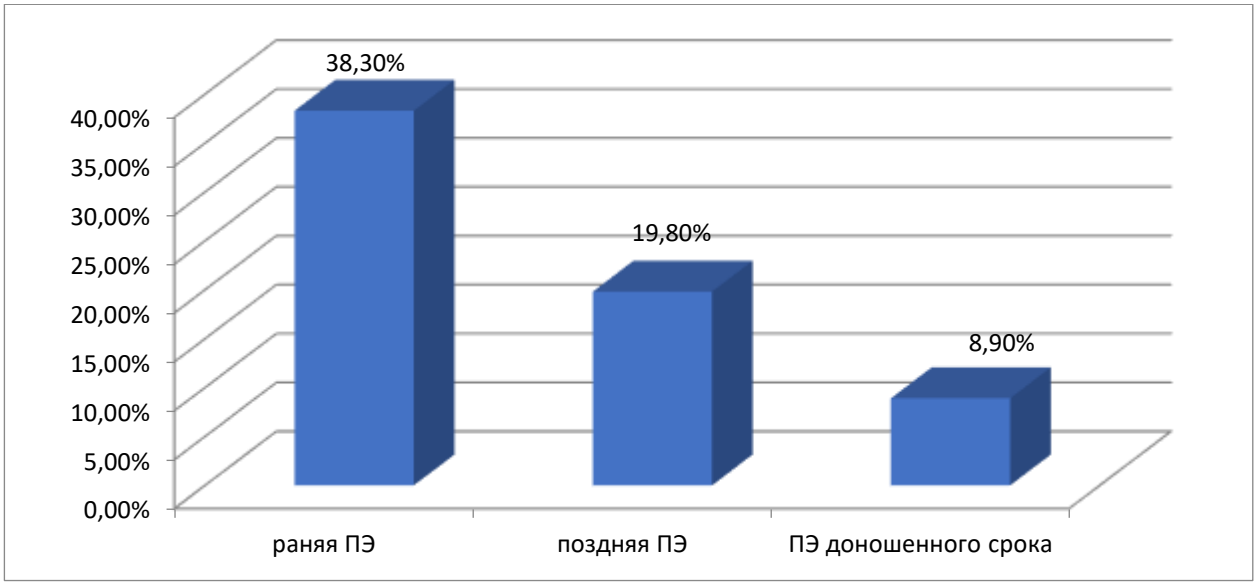


Рисунок 3.15 – Частота синдрома задержки роста новорожденных матерей с различным сроком реализации преэклампсии

Важным этапом оценки непосредственного состояния и адаптационных возможностей новорожденных стал сравнительный анализ их показателей по шкале Апгар.

В ходе нашего исследования была выявлена четкая и статистически значимая закономерность. Новорожденные, рожденные от матерей из 1-й группы (с ранней манифестацией тяжелой преэклампсии), продемонстрировали

достоверно более низкие средние оценки. Эта тенденция прослеживалась как на первой минуте жизни, что свидетельствует о более выраженной первичной неонатальной депрессии, так и, что более прогностически неблагоприятно, на пятой минуте. В обоих этих контрольных временных точках средние баллы в 1-й группе были статистически значимо ($p<0,05$) ниже, чем аналогичные показатели у новорожденных из 2-й и 3-й групп, где преэклампсия манифестировала в более поздние сроки.

Таблица 3.7. – Балльные оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах

группа	1(п=60)		2(п=101)		3(п=79)	
Апгар	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин
9	0	0	0	0	0	3 (3,8%)
8	8 (13,3%)	17 (28,3%)	12 (11,9%)	48 (47,5%)	26 (32,9%)	53 (67,1%)
7	14 (23,3%)	18 (30%)	64 (63,3%)	43 (42,6%)	36 (45,4%)	19 (24,1%)
6	13 (21,7%)	9 (15%)	14 (13,9%)	4 (4%)	13 (16,4%)	2 (2,5%)
5	8 (13,3%)	2 (3,3%)	4 (4%)	5 (4,9%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)
4	3 (5%)	2 (3,3%)	3 (3%)	1(1%)	1 (1,3%)	0
3	2 (3,3%)	3 (5%)	3 (3%)	0	0	1 (1,3%)
2	4 (6,7%)	1 (1,7%)	1 (1%)	0	1 (1,3%)	0
1	3 (5%)	0	0	0	0	0
0	5 (8,3%)	0	0	0	0	0

При изучении структуры ранней неонатальной заболеваемости выявлено преобладание дыхательной недостаточности, частота которой варьировала от 7,6% до 27,6%. При этом установлено статистически значимое повышение частоты респираторных нарушений у новорожденных первой и второй групп по сравнению с третьей группой (χ^2 с поправкой Йейтса = 7,934; $p<0,001$). В асфиксии различной степени родились 9 новорожденных матерей с преэклампсией ранних сроков, 2 новорожденных с преэклампсией позднего срока и 1 новорожденный с преэклампсией доношенного срока. Установлена обратная связь средней силы между воздействием фактора срок реализации преэклампсии и частоты асфиксии новорожденных (нормированный

коэффициент Пирсона= 0,342). Выявлено статистически значимое увеличение частоты травм головного мозга новорожденного в группе матерей с ранней преэклампсией по сравнению с поздней ПЭ и ПЭ доношенного срока (хи-квадрат с поправкой Йейтса= 7,774; 13,237; p<0,05, p<0,001).

Таблица 3.8. – Заболеваемость новорожденных матерей с различным сроков реализации преэклампсии

группа / показатель	1 (n=60)	2 (n=101)	3 (n=79)	p
Дыхательная недостаточность	16 (26,7%)	23(22,7%)	6(7,6%)	**p1-p2**<0,05 **p1-p3**<0,05 **p2-p3**<0,05
Асфиксия	9(15%)	2(1,98%)	1(1,3%)	**p1-p2**<0,05 **p1-p3**<0,05 **p2-p3**<0,05
Кровоизлияние в мозг	16(26,7%)	9(8,9%)	3(3,8%)	**p1-p2**<0,05 **p1-p3**<0,05 **p2-p3**<0,05

Примечание: p1-p2 <0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 2; p1-p3<0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 3; p2-p3 <0,05 - статистически значимое различие между группой 2 и группой 3 при сравнении по хи-квадрат с поправкой Йейтса

Всего зарегистрировано 17 случаев перинатальной смертности. Распределение случаев перинатальной смертности в зависимости от времени гибели плода и новорожденного и сроков реализации преэклампсии представлено в таблице 3.9.

Таблица 3.9. – Перинатальная смертность матерей с различным сроков реализации преэклампсии

группа / показатель	1 (n=60)	2(n=101)	3 (n=79)	p
антенатально	4(6,7%)	1(0,99%)	0	**p1-p2**>0,05
интранатально	1(1,7%)	1(0,99%)	0	**p1-p2**>0,05
РНС	9(15%)	1(0,99%)	0	**p1-p2**<0,05

Примечание: p1-p2 <0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 2; p1-p3<0,05 - статистически значимое различие между группой 1 и группой 3; p2-p3 <0,05 - статистически значимое различие между группой 2 и группой 3 при сравнении по хи-квадрат с поправкой Йейтса

При рассмотрении наиболее тяжелых, фатальных перинатальных

исходов, а именно антенатальной и интранатальной гибели плодов, проведенный анализ не выявил статистически значимых различий в частоте этих событий между тремя исследуемыми группами ($p>0,05$).

Однако принципиально иная и статистически значимая картина была установлена при анализе ранней неонатальной заболеваемости. Ключевым осложнением, частота которого четко коррелировала со сроками дебюта ПЭ, стал респираторный неонатальный дистресс-синдром (РНС). Было выявлено достоверное ($p<0,05$) повышение частоты РНС у новорожденных из 1-й группы (матери с ранней преэклампсией) по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе (поздняя преэклампсия). Высокое значение статистики (χ^2 с поправкой Йейтса = 10,391) подтверждает выраженность этой связи.

ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ ИНДУКЦИИ РОДОВ ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМИ ПРЕЭКЛАМПСИЯМИ ПОЗДНЕГО И ДОНОШЕННОГО СРОКОВ

4.1. Эффективность и приемлемость различных методов медикаментозной индукции женщин с преэклампсиями позднего и доношенного сроков

Следующим ключевым этапом нашего исследования стала проспективная оценка и сравнительный анализ эффективности различных фармакологических методов индукции родовой деятельности. В исследование были включены пациентки с верифицированной тяжелой преэклампсией, родоразрешение которым проводилось по медицинским показаниям в позднем и доношенном сроках гестации. Именно в этой клинической ситуации, когда пролонгирование беременности сопряжено с высокими материнскими и перинатальными рисками, выбор оптимального, безопасного и быстродействующего индуктора приобретает первостепенное значение.

Для проведения данного сравнительного анализа все пациентки, нуждавшиеся в индукции, были распределены на три клинические группы в зависимости от примененного протокола родовозбуждения:

1. Первая группа (Группа М, n=58): Пациентки, у которых для подготовки шейки матки и индукции родов использовался синтетический аналог простагландина Е1 — мизопростол.
2. Вторая группа (Группа Д, n=51): Пациентки, которым индукция проводилась с применением аналога простагландина Е2 — динопростона.
3. Третья группа (Группа О, n=71): Пациентки, у которых родовозбуждение осуществлялось по классической схеме с использованием внутривенной инфузии окситоцина.

Детальная клинико-социальная и анамнестическая характеристика пациенток, вошедших в три сравниваемые группы индукции (Мизопростол, Динопростон и Окситоцин), была подвергнута тщательному анализу и систематизирована в таблице 4.1. Основной целью данного этапа являлась

оценка исходной гомогенности (сопоставимости) этих групп. Установление базового сходства пациенток является критически важным методологическим требованием, позволяющим в дальнейшем корректно утверждать, что выявленные различия в исходах обусловлены именно примененным методом индукции, а не другими вмешивающимися факторами.

Таблица 4.1. – Клинико-социально-анамнестическая характеристика обследованных женщин

группа / показатель	М (n=58)	Д (n=51)	О (n=71)	p1-p2; p1-p3; p2-p3
Средний возраст (г)	28,9±1,1	28,5±1,0	28,4±1,0	>0,05; >0,05; >0,05;
Низкий уровень образования (%)	40(68,9%)	36(70,9%)	66(92,9%)	>0,05; <0,05; <0,05;
Жительницы села (%)	42(72,4%)	37(72,5%)	42(59,2%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Домохозяйки (%)	52(89,7%)	44(86,3%)	68(95,8%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Преэклампсия поздних сроков	33(56,8%)	31(60,8%)	37(52,1%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Преэклампсия доношенного срока	25(43,1%)	20(39,2%)	34(47,9)	>0,05; >0,05; >0,05;
Анемия	3(5,2%)	7(13,7%)	2(2,8%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Заболевания почек	36(62,1%)	24(47,1%)	32(45,1%)	>0,05; >0,05; >0,05;
ОРВИ в анамнезе	48(82,8%)	46(90,2%)	59(83,1%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Хроническая гипертензия	3(5,2%)	1(2%)	4(5,6%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Первородящие	28(48,3%)	27(52,9%)	41(57,7%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Повторнородящие	18(31,0%)	15(29,4%)	19(26,8%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Многорожавшие	12(20,7%)	9(17,6%)	11(15,5%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Маловодие	5(8,6%)	8(15,7%)	12(16,9%)	>0,05; >0,05; >0,05;
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	36(62,1%)	19(37,3%)	26(36,6%)	<0,05;< 0,05; >0,05;
СЗРП	7(12,1%)	17(33,3%)	3(4,2%)	<0,05; >0,05; < 0,001

Примечание: p1-p2 <0,05 - статистически значимое различие между группой М и группой Д; p1-p3<0,05 - статистически значимое различие между группой М и группой О; p2-p3 <0,05 - статистически значимое различие между группой Д и группой О при сравнении по хи-квадрат с поправкой Йейтса

Как наглядно демонстрируют данные, представленные в таблице, по абсолютному большинству ключевых клинических, социальных и анамнестических показателей статистически значимых различий между тремя группами установлено не было (p>0,05). Это позволяет констатировать высокую степень их исходной сопоставимости. Тем не менее, на фоне этой общей гомогенности было выявлено два значимых исключения, требующих внимания. Было обнаружено, что Группа О (окситоцин) имела статистически значимое отличие по образовательному цензу. В этой группе достоверно чаще встречались пациентки с низким уровнем образования по сравнению с Группой Д (динопростон) (χ^2=9.265; p<0.05) и, в еще более выраженной степени, по сравнению с Группой М (мизопростол) (χ^2=10.958; p<0.001).

Более важное с клинической точки зрения различие было зафиксировано в состоянии маточно-плацентарного кровотока. Сравнительный анализ показал, что Группа Д (динопростон) исходно выделялась статистически значимо более высокой частотой нарушений гемодинамической функции плаценты. Этот показатель в группе Динопростона был достоверно выше, чем в группе Окситоцина (χ^2=7,147; p<0,05) и в группе Мизопростола (χ^2=5,729; p<0,05).

Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении синдрома задержки роста плода (СЗРП), частота которого была достоверно выше в группе Д по сравнению с группами О (χ^2=16,285; p<0,001) и М (χ^2=5,962; p<0,05).

Таблица 4.2. – Распределение женщин обследованных групп по зрелости шейки матки (модифицированная шкала Бишоп)

Группа / Оценка шейки матки	М (n=58)	Д (n=51)	О (n=71)	p1-p2; p1-p3; p2-p3
незрелая (0-5 б)	53(91,4%)	44(86,3%)	0	>0,05; <0,001; <0,001
недостаточно зрелая (6-7 б)	5(8,6%)	7(13,7%)	64(90,1%)	>0,05; <0,05; <0,05
зрелая (8-13 б)	0	0	7(9,9%)	>0,05; <0,001;

				<0,001

Последующий анализ исходных характеристик был сфокусирован на степени зрелости шейки матки, поскольку именно этот параметр является ключевым фактором, определяющим выбор конкретного метода индукции. Как и ожидалось, распределение пациенток по этому показателю, оцененному по модифицированной шкале Бишопа, выявило фундаментальные и статистически значимые различия между группами (детально представлено в таблице 4.2).

Данные различия отражают не случайное распределение, а саму суть клинических протоколов. Так, в группах, где применялись простагландины, — Группа М (мизопростол) и Группа Д (динопростон) - абсолютно преобладали пациентки с «незрелой» шейкой матки.

Центральным элементом оценки эффективности исследуемых протоколов стал анализ временных параметров индукции, в частности, ключевого интервала: от момента введения первой дозы препарата до констатации начала регулярной родовой деятельности (начала родов). Наименьшая продолжительность этого латентного периода была зафиксирована в Группе О (окситоцин).

Напротив, в группах, где применялись простагландины (М и Д) для подготовки «незрелой» шейки, этот интервал был дольше. Статистический анализ подтвердил данное наблюдение: было выявлено достоверное ($p<0,001$) увеличение времени до начала родов в Группе М (мизопростол) и Группе Д (динопростон) по сравнению с Группой О (окситоцин).

Однако наиболее важным для целей нашего исследования стало прямое сопоставление двух простагландинов, применявшихся в схожих условиях. При сравнении Группы Д (динопростон) и Группы М (мизопростол) было установлено, что применение аналога простагландина Е2 (динопростона) позволило достичь начала родовой деятельности в среднем на 2 часа быстрее, чем при использовании аналога Е1 (мизопростола). Это сокращение времени было статистически значимым ($t=2,2$; $p<0,05$). Ценность этого вывода подкрепляется тем, что обе эти группы (Д и М), как было показано ранее, были абсолютно сопоставимы по ключевому исходному параметру — высокой частоте «незрелой» шейки матки. Тот факт, что, стартуя из одинаковых

«неблагоприятных» цервикальных условий, динопростон обеспечил более быстрое достижение регулярных схваток, является прямым доказательством его большей фармакологической эффективности для индукции родов у пациенток с преэклампсией поздних и доношенного сроков.

Таким образом, резюмируя, хотя окситоцин обеспечивает наиболее быстрый результат у пациенток с исходно «зрелой» шейкой, при необходимости проведения полноценной подготовки (ripening) динопростон (PGE2) демонстрирует явные клинические преимущества по сравнению с мизопростолом (PGE1) у данной категории женщин.

Таблица 4.3. – Средние показатели эффективности медикаментозных методов индукции обследованных групп женщин

группа / показатель	М (n=58)	Д (n=51)	О (n=71)	p1-p2; p1-p3; p2-p3
продолжительность от начала индукции до начала родов (час)	16,9±1,3	13,9±0,2	3,8±0,98	<0,05(t=2,2) <0,001(t=8) <0,001(t=10)
продолжительность родов (час)	6,8±3,2	7,1±4,1	8,3±0,44	>0,05(t=0,05) >0,05(t=0,4) >0,05(t=0,2)

Ключевым фармакологическим преимуществом использования динопростона (аналога ПГЕ2) является его способность максимально точно моделировать естественный физиологический каскад подготовки к родам. В норме, спонтанная родовая деятельность инициируется только после того, как под влиянием эндогенных простагландинов произошли структурные изменения в шейке матки - ее размягчение, укорочение и раскрытие (т.е. «созревание»). Применение динопростона искусственно запускает именно этот подготовительный этап, обеспечивая созревание шейки матки до начала активной сократительной деятельности миометрия.

Данный аспект приобретает особую клиническую важность в отношении преиндукции и индукции родов при недоношенной беременности. В таких ситуациях (например, при тяжелой преэклампсии, требующей досрочного родоразрешения) организм матери еще не готов к родам, а шейка

матки, как правило, является морфологически «незрелой» и неблагоприятной для родовозбуждения.

В рамках нашего исследования мы провели дополнительный внутренний анализ Группы Д (динопростон), чтобы проверить, различались ли пациентки по исходному состоянию шейки матки в зависимости от срока гестации. Мы сравнили подгруппу с «поздней» (недоношенной) преэклампсией и подгруппу с «доношенной» преэклампсией. Как показывают данные, представленные в таблице 4.4, статистически значимых различий в частоте «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейки матки между этими двумя подгруппами обнаружено не было (χ^2 с поправкой Йейтса = 1,077; p>0,05).

Таблица 4.4. – Распределение женщин основной группы по зрелости шейки матки женщин с преэклампсией позднего и доношенного сроков. (шкала Бишоп)

Группа / Оценка шейки матки	Д-1 (п=31)	Д-2 (п=20)	p
незрелая (0-5 б)	25(80,6%)	19(95%)	p>0,05
недостаточно зрелая (6-7 б)	6(19,4%)	1(5%)	p>0,05
зрелая (8-13 б)	0	0	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию $\chi 2$ с поправкой Йейтса)

Сравнительная эффективность преиндукции и индукции родов динопростоном у женщин с преэклампсией доношенного срока и с поздним началом преэклампсии представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5. – Показатели эффективности преиндукции и индукции с использованием динопростона у женщин с преэклампсией позднего и доношенного сроков.

подгруппа / показатель	Д-1 (п=31) –	Д-2 (п=20) –	U-критерий Манна-Уитни	P
продолжительность от начала индукции до начала родов (час)	от 7,8 до 18,3	от 5,3 до 17,4	90,5	<0,05
продолжительность родов (час)	от 4,8 до 16,2	от 5,4 до 17,4	193,5	>0,05

Примечание: p- статистически значимое различие (Критическое значение U-критерия Манна-Уитни при заданной численности сравниваемых групп составляет 119)

Углубленный внутригрупповой анализ временных параметров индукции в группе пациенток, получавших динопростон (Группа Д), выявил клинически значимую зависимость от срока гестации. При сопоставлении подгруппы с «поздней» (недоношенной, 34-37 недель) преэклампсией и подгруппы с «доношенной» (≥37 недель) преэклампсией было установлено достоверное ($p<0,05$) увеличение латентного периода, то есть интервала от начала применения препарата до развития регулярной родовой деятельности,именно у пациенток с недоношенной беременностью. Данный результат представляется патофизиологически закономерным. Можно предположить, что, несмотря на формально схожую оценку «незрелости» по шкале Бишопа, шейка матки в недоношенном сроке является менее рецептивной к фармакологической стимуляции и требует большего временного интервала для полноценного созревания по сравнению с шейкой матки при доношенной беременности. В то же время, что примечательно, общая продолжительность уже начавшегося родового процесса (от момента установления регулярных схваток до рождения ребенка) не продемонстрировала существенных, статистически значимых различий ($p>0,05$) между этими двумя подгруппами.

Для более глубокого понимания того, как именно динопростон (ПГЕ2) реализует свое фармакологическое действие в различных гестационных сроках, мы провели прицельный анализ степени зрелости шейки матки в тот момент, когда на фоне индукции развивалась регулярная родовая деятельность. Целью было выяснить, существует ли некий единый «клинический порог» зрелости, достигаемый препаратом, при котором запускается процесс родов. Результаты показали, что динопростон обеспечивает достижение практически идентичного состояния готовности родовых путей, независимо от исходного срока гестации. Статистический анализ не выявил достоверных различий ($p>0,05$) в структуре оценок по шкале Бишопа в момент начала родов между двумя подгруппами.

У пациенток с поздней преэклампсией начало родов при оценке в 7

баллов было зафиксировано в 30,8±7,4% случаев (n=12), а при оценке в 8 баллов — в 69,2±7,4% случаев (n=29). В группе с преэклампсией доношенного срока эти показатели были почти зеркальными: 35,0±10,7% (n=7) и 65,0±10,7% (n=13) соответственно. Это демонстрирует, что препарат стабильно доводит шейку матки до состояния «недостаточно зрелой» (близкой к «зрелой»), после чего инициируется родовой процесс.

Проведенный сравнительный анализ эффективности трех протоколов индукции (Мизопростол, Динопростон, Окситоцин) у пациенток с тяжелой преэклампсией позволяет сформулировать следующие ключевые выводы. Наиболее короткая продолжительность от начала индукции до развития регулярных схваток предсказуемо отмечена в группе окситоцина. Ключевое клиническое сопоставление развернулось между двумя простагландинами, которые использовались в исходно сложных условиях — при «незрелой» шейке матки. В этом прямом сравнении динопростон (ПГЕ2) продемонстрировал явное фармакологическое преимущество, сокращая среднее время до начала регулярных схваток на 3 часа по сравнению с мизопростолом (ПГЕ1). Финальным аргументом в пользу динопростона служат данные о достигнутой зрелости шейки. Тот факт, что родовая деятельность в обеих группах (поздней и доношенной ПЭ) инициировалась при достижении практически идентичного порога в 7-8 баллов, доказывает клиническую эффективность, надежность и универсальность данного препарата. Таким образом, применение динопростона является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным методом преиндукции и индукции родов у женщин с тяжелой преэклампсией, независимо от того, требуется ли родоразрешение в позднем недоношенном или в доношенном сроке.

Механизм действия динопростона, являющегося синтетическим аналогом простагландина Е2, основан на физиологическом процессе увеличения концентрации последнего в клетках плодных оболочек области

внутреннего зева к сроку родов. Препарат стимулирует секрецию коллагеназы, эластазы и гиалуроновой кислоты в шейке матки, что обеспечивает ее созревание, а также активирует сократительную деятельность матки. Результаты нашего исследования демонстрируют, что применение динопростона характеризуется постепенным развитием родовой деятельности, синхронизированным с процессом созревания шейки матки. Динопростон, являясь аналогом ПГЕ2, обеспечивает физиологическую последовательность родового процесса, при которой созревание шейки матки предшествует развитию сократительной активности. Особую значимость данный механизм приобретает при преиндукции и индукции родов в сроке недоношенной беременности. Несмотря на то, что к 34-37 неделям гестации завершается формирование основных органов и систем плода, недоношенные новорожденные сохраняют повышенную чувствительность к гипоксии и акушерским манипуляциям. В этой связи щадящее ведение родов при необходимости досрочного родоразрешения является ключевым фактором оптимизации показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

4.2. Акушерские, перинатальные исходы при индукции родов различными методами медикаментозной индукции родов

Ключевой задачей данного этапа исследования было не только сравнение эффективности (по времени), но и оценка безопасности трех протоколов индукции путем сравнительного анализа материнских и интранатальных акушерских исходов. Анализ исходов показал, что частота родов, завершившихся операцией кесарева сечения, была сопоставимой во всех трех группах. В Группе Д (динопростон) операцией закончились 4 из 51 индукции (7,8%). В Группе М (мизопростол) этот показатель составил 6 из 58 (10,3%). В Группе О (окситоцин) — 5 из 71 (7,0%). Единичные случаи, потребовавшие оперативного вмешательства, были связаны с развитием слабости родовой деятельности или появлением признаков дистресса плода в

родах.

Крайне важным результатом является тот факт, что в ходе исследования ни в одной из трех групп не было зарегистрировано ни одного случая гиперстимуляции матки.

При анализе геморрагических осложнений были отмечены лишь спорадические случаи. ПОНРП (преждевременная отслойка) была диагностирована однократно в Группе М. Гипотонические кровотечения в раннем послеродовом периоде были зафиксированы у двух пациенток в Группе М и у одной - в Группе Д. Усугубление симптомов преэклампсии в послеродовом периоде также было отмечено лишь у одной пациентки из Группы М..

Наиболее объективный показатель, средний объем кровопотери в родах и в течение первых двух часов послеродового периода, был тщательно проанализирован и не выявил статистически значимых различий между тремя группами.

Полученные нами комплексные результаты убедительно показывают, что материнские акушерские исходы при применении трех изученных медикаментозных методов индукции (динопростон, мизопростол, окситоцин) у женщин с преэклампсией не имеют статистически значимых ($p>0,05$) отличий.

Таблица 4.6. – Частота осложнений в родах, в послеродовом периоде и оперативного родоразрешения в группах обследованных женщин

группа / показатель	М (n=58)	Д (n=51)	О (n=71)	p
Слабость родовой деятельности	1(1,7%)	2(3,9%)	0	p>0,05
Дистресс плода	1(1,7%)	2(3,9%)	5(7,04%)	p>0,05
Кесарево сечение	6(10,3%)	4(7,8%)	5(7,04%)	p>0,05
гиперстимуляция	0	0	0	p>0,05
Послеродовые кровотечения	2(3,4%)	1(1,9%)	0	p>0,05
Вакуум-экстракция плода	2(3,4%)	2(3,9%)	6(8,6%)	p>0,05
Осложнение преэклампсии	0	1(1,9%)	0	p>0,05
Средняя кровопотеря в	319,6±34,5	287,7±17,6	292,6±43,8	p>0,05

родах(мл)				

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар, особенно на пятой минуте жизни, является одним из наиболее объективных и прогностически значимых маркеров успешности его постнатальной адаптации к внеутробной жизни. Этот показатель интегрально отражает адекватность кардиореспираторных функций и неврологического статуса ребенка.

В рамках нашего сравнительного анализа эффективности методов индукции детальное распределение новорожденных по баллам шкалы Апгар было систематизировано и представлено в таблице 4.7.

Последующая статистическая обработка этих данных (с применением критерия χ^2) не выявила каких-либо достоверных межгрупповых различий ($p>0,05$) в количестве новорожденных, получивших те или иные балльные оценки. Это означает, что частота рождения детей в удовлетворительном состоянии (например, 8-10 баллов) или, напротив, с признаками асфиксии (менее 7 баллов) была абсолютно сопоставимой, независимо от того, какой препарат (мизопростол, динопростон или окситоцин) использовался для индукции родов у матери. Данный факт является еще одним весомым подтверждением сопоставимого профиля неонатальной безопасности всех трех изученных протоколов.

Таблица 4.7. – Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте после родов в группах обследованных женщин

Группа / Апгар	М(п=58)	Д(п=51)	О(п=71)	p
10 балов	0	0	0	
9 балов	2(3,4%)	0	1(1,4%)	p>0,05
8 балов	29(50%)	29(56,9%)	44(62%)	p>0,05
7 балов	22(37,9%)	17(33,3%)	22(31%)	p>0,05
6 балов	2(3,4%)	3(5,9%)	1(1,4%)	p>0,05
5 балов	2(3,4%)	2(3,9%)	3(4,2%)	p>0,05
4 бала	0	0	0	
3 бала	1(1,7%)	0	0	p>0,05

2 бала	0	0	0	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами по критерию $\chi 2$ с поправкой Йейтса

Финальным и наиболее критичным аспектом оценки безопасности исследуемых протоколов индукции стал анализ структуры перинатальных потерь. К сожалению, несмотря на активную акушерскую тактику, в исследуемой когорте пациенток с тяжелой преэклампсией полностью избежать летальных исходов не удалось. Распределение этих случаев по группам было следующим. Было зафиксировано по 2 случая интранатальной гибели плода (потеря в процессе родов) в Группе М (мизопростол) и в Группе О (окситоцин). В Группе Д (динопростон) был зарегистрирован 1 случай ранней неонатальной смертности (гибель в первые 168 часов жизни). Примененный статистический анализ (в частности, точный критерий Фишера, используемый для малых выборок) не выявил статистически значимых различий в частоте этих фатальных осложнений между тремя группами.

Этот результат, в совокупности с ранее представленными данными (об отсутствии межгрупповых различий в частоте кесаревых сечений, объеме кровопотери и оценках по Апгар), позволяет нам сформулировать итоговый вывод. Изученные медикаментозные препараты (динопростон, мизопростол, окситоцин), при их применении по соответствующим клиническим показаниям у женщин с преэклампсией позднего и доношенного срока, демонстрируют сопоставимый профиль безопасности в отношении как материнских, так и наиболее тяжелых перинатальных исходов ($p>0,05$).

Алгоритм выбора метода индукции родов



ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из основных причин материнской смертности является грозное осложнение беременности – преэклампсия. В структуре причин материнской смертности в мире каждая четвертая женщина умирает от осложнений преэклампсии, а перинатальная смертность превышает этот показатель в общей популяции в 4 раза. Остаются высокими показатели перинатальной заболеваемости новорожденных матерей с тяжелой преэклампсией. 30% беременностей женщин с тяжелой преэклампсией заканчиваются индуцированными преждевременными родами, что является мерой предотвращения усугубления тяжелой преэклампсии и антенатальной гибели плодов [43].

Распространенность преэклампсии в разных странах широко варьируется и эпидемиология данного осложнения беременности зависит от уровня развития страны и системы здравоохранения, обеспечивающей безопасное материнство. В некоторых странах распространенность преэклампсии достигает 15%, что обуславливает актуальность изучения вопросов прогнозирования, профилактики улучшения акушерских и перинатальных исходов женщин с преэклампсиями [31, 123, 133].

Широкий спектр факторов риска преэклампсии отражает гетерогенность преэклампсии. В последние годы отмечается рост частоты ожирения во многих странах мира. Угрожающими темпами растет частота сердечно-сосудистых заболеваний. На распространенность преэклампсии влияет частота женщин детородного возраста с избыточным весом, с хроническими заболеваниями, с анемией во время беременности. Таких женщин необходимо включать в группы высокого риска и уделять им должное внимание. Изучение клинико-анамнестическо- социальных особенностей женщин с преэклампсией, учитывая региональные особенности Таджикистана, является особенно актуальным [93, 124, 144].

Эпидемиологические исследования в Таджикистане выявили высокую распространенность преморбидной патологии у женщин репродуктивного

возраста, при этом частота артериальной гипертензии и избыточной массы тела достигает 30%. Наличие данных факторов риска развития преэклампсии обусловливает значительную распространенность этого осложнения беременности в регионе и определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении [9].

Исходами для матери с преэклапсией были высокая частота преждевременных родов (45,6%), кесарева сечения (63%). Исходы для новорожденного характеризовались неонатальной смертностью у каждого 10-го новорожденного, повышение частоты синдрома дыхательных расстройств, асфиксии и задержки роста. Преэклампсии характеризуются связью материнских и перинатальных исходов с уровнем артериального давления матери. В исследовании китайских ученых показано, что при распространенности преэклампсии составляющей 3% повышается частота преждевременных родов (у каждой 2-й пациентки с тяжелой преэклампсией), повышается частота кесарева сечения (63%). Неонатальная смертность составила 11%. Авторами изучены факторы риска развития преэклампсии, значимыми из которых явились возраст моложе 24 лет (каждая 3-я женщина), низкий социальный уровень женщин (каждая 2-я-3-я женщина), низкий уровень образования (80%). Ретроспективный анализ анамнестических данных выявил наследственную предрасположенность у 37% пациенток с преэклампсией. Кроме того, установлена значимая корреляция между развитием преэклампсии и наличием таких коморбидных состояний, как сахарный диабет и хроническая артериальная гипертензия. Результаты этого исследования показали, что раннее выявление и грамотное ведение женщин с ппреэклампсией снижает частоту связанных с ней осложнений. В последние годы развиваются исследования по влиянию перенесенной преэклампсии на особенности старения женщин, что является весьма важным направлением геронтологии. Исследование взаимосвязи кардиального фенотипа в прегравидарном периоде и течения беременности продемонстрировало повышенную частоту ранней преэклампсии и задержки роста плода у пациенток как с впервые выявленной, так и с

предсуществующей кардиальной дисфункцией. Такая же зависимость установлена при наличии ожирения у женщин до беременности [122, 123, 129, 132].

Существующие клинические различия между преэклампсией с ранним и поздним началом такие как повышенный уровень неблагоприятных материнских исходов, повышенная перинатальная заболеваемость и смертность у женщин с ранним началом заболевания, необходимо учитывать как важный показатель тяжести заболевания с неблагоприятными исходами для матери, плода и новорожденного [60].

Влияние срока манифестации преэклампсии на материнские и перинатальные исходы изучено недостаточно и ограничено в основном проспективными когортными исследованиями, в котрых показано, что у женщин с ранней ПЭ в 10,5 раза чаще была отмечена плацентарная недостаточность, в 3,8раза - синдром задержки роста плода [27]. Остаются недостаточно изученными вопросы особенностей акушерских и перинатальных исходов у женщин с преэклампсией в зависимости от сроков развития осложнения.

Основным методом лечения преэклампсии является родоразрешение, что является основной причиной рождения недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Преждевременные роды, необходимы для поддержания благополучия матери, что делает преэклампсию ведущей причиной преждевременных родов, младенческой смертности и заболеваемости. [61, 74, 94, 111, 137].

Большинство беременностей осложнённых преэклампсией плохо поддаются медикаментозной коррекции и требуют досрочного родоразрешения в интересах матери и плода. В большинстве случаев беременностей, осложненных тяжелой преэклампсией, требуется досрочное родоразрешение. Имеются убедительные доказательства того, что плановые роды снижают материнскую заболеваемость и тяжелую артериальную гипертензию по сравнению с выжидательной тактикой, с большим количеством госпитализаций

новорожденных, связанных с недоношенностью, но без признаков большей неонатальной заболеваемости. Индукцию проводят в тех случаях когда преимущества перевешивают риски. Однако при индукции родов существует риск гиперстимуляции, отслойки плаценты, дистресса плода. При этом в исследованиях, касающихся рисков индукции родов, существуют многочисленные разногласия [25, 98].

Согласно данным когортного ретроспективного исследования, установлена обратная связь срока беременности на момент родов и уровня артериального давления, прямая связь с частотой кесарева сечения. Индукция родов чаще встречалась у женщин с более низким артериальным давлением и большим сроком беременности. Неонатальный исход был более благоприятным после вагинальных родов по сравнению с плановым кесаревым сечением [57, 112]. Существующие исследования, показывающие рост частоты первой операции кесарева сечения после индукции, подтверждают необходимость продолжения исследований по оптимизации индукции родов у женщин с тяжелой преэклампсией. Поэтому актуальны исследования по поиску наиболее бережных, эффективных и приемлемых методов индукции родов.

Анализ литературных данных о методах индукции родов у беременных и возможностей их применения при преэклампсии тяжелой степени показал, что значительное количество доказательных исследований посвящено сравнению сроков проведения индукции, режимам доз препаратов, сочетанию методов в зависимости от состояния «зрелости» шейки матки в отношении окситоцина, а также натуральных и синтетических прогестагенов. Однако проблема выбора метода родоразрешения и выбора метода индукции родов при преэклампсии остается актуальной [37].

Учитывая вышеизложенное, наше исследование посвящено оптимизации методов родоразрешения женщин с тяжелыми преэклампсиями. целью исследования явилось изучить акушерские и перинатальные исходы женщин в зависимости от срока и способа родоразрешения для оптимизации подходов индукции родов женщин с преэклампсией позднего и доношенного

сроков. План нашего исследования предусматривал последовательное решение задач:

1. Изучить клинико-анамнестические характеристики и особенности родов женщин в зависимости от сроков развития преэклампсии

2. Сравнить акушерские и перинатальные исходы женщин с преэклампсией в зависимости от сроков развития преэклампсии

3. Сравнить эффективность и приемлемость индукции родов различных медикаментозных методов индукции женщин с поздней преэклампсией и преэклампсией доношенного срока.

4. Оптимизировать алгоритмы преиндукции и индукции родов у женщин с тяжелыми преэклампсиями в позднем и доношенном сроках.

Было предусмотрено выполнение задач в 3 этапа. На первом этапе изучены литературные источники последних лет по выполняемой теме исследования. анализ отобранных источников из баз данных E-library, PabMed, Medline, Библиотеку ВОЗ за последние 7 лет были проанализированы, что позволило определить актуальность направлений исследования. Второй этап исследования включал ретроспективный анализ 240 историй родов женщин с тяжелыми преэклампсиями. Целью исследования являлось проведение комплексного анализа клинических, социальных и анамнестических характеристик пациенток с тяжелой преэклампсией с учетом сроков манифестации данного осложнения. Третий основной этап исследования – это проспективное обследование 180 женщин с тяжелой преэклампсией, которым использованы различные медикаментозные методы индукции родов. Проведен сравнительный анализ различных методов индукции родов: изучены акушерские и перинатальные исходы, осложнения, количество последующих индукции кесаревых сечений, что определяет приемлемость метода. Эффективность различных методов индукции включала оценку длительности от начала индукции до начала родовой деятельности, длительности родов, частоту начала родовой деятельности при «зрелой» шейке матки, количество случаев без эффективной индукции родов. На основании полученных данных

были оптимизированы подходы родоразрешения женщин с тяжелыми преэклампсиями позднего и доношенного сроков.

Для выполнения первой и второй задач проведен ретроспективный анализ 240 историй родов женщин с тяжелой преэклампсией. Критериями включения материала ретроспективных карт явились репродуктивный возраст, беременность, развывшееся осложнение беременности – тяжелая преэклампсия. Критериями исключения были женщины после вспомогательных репродуктивных технологий, сердечно-сосудистая и легочная патология, являющиеся противопоказанием для родов через естественные родовые пути. Отобранный материал был разделен на 3 группы: женщин с ранней преэклампсией (группа1), женщины с преэклампсией поздних сроков (группа2), женщин с преэклампсией доношенного срока (группа3). Формирование исследуемых групп проводилось с учетом следующих критериев исключения: для первой группы - срок гестации более 34 недель и 6 дней при диагностике тяжелой преэклампсии; для второй группы - сроки беременности менее 34 недель и 6 дней или более 37 недель и 6 дней; для третьей группы - гестационный срок менее 34 недель и 6 дней или более 37 недель и 6 дней.

Анализ клинико-социальных и анамнестических характеристик пациенток в зависимости от времени манифестации преэклампсии не выявил статистически значимых различий в возрастном составе групп: средний возраст составил 28,8±7,7 лет в первой группе, 29,2±10,2 лет во второй группе и 27,8±8,8 лет в третьей группе. Анализ распределения женщин в возрастных подгруппах показал, что наиболее часто женщины с преэклампсиями любых сроков начала осложнения встречались в возрастной подгруппе 18-25 лет (у каждой 2-3 женщины). Статистически значимых различий в возрастных подгруппах (16-25 лет, 26-35 лет и старше 35 лет) женщин в зависимости от срока начала преэклампсии не установлено ($p>0,05$). Анализ социально-демографических характеристик обследованной популяции выявил статистически значимое преобладание сельских жительниц над городскими ($p<0,001$). При оценке образовательного статуса установлено, что большинство

пациенток во всех группах имели среднее образование (77,3-83,3%), в то время как доля женщин с высшим образованием составила 6,6%, 6,9% и 5,1% в первой, второй и третьей группах соответственно. Выявлено достоверное различие в частоте среднего и средне-специального образования (93,8±1,6%) по сравнению с высшим образованием (6,3±1,6%), t=39,7, p<0,001. При этом распределение пациенток по срокам манифестации преэклампсии не зависело от уровня образования (p>0,05), что свидетельствует о преимущественно низком образовательном статусе во всех исследуемых группах. Анализ социально-экономического статуса выявил статистически значимое преобладание домохозяек над работающими женщинами (82,5±2,5% против 17,5±2,5%, t=18,4; p<0,001). Низкий образовательный уровень в сочетании с ограниченной социальной коммуникацией указывает на неблагоприятный социальный статус обследованных, что может рассматриваться как фактор риска осложненного течения беременности. При этом сравнительный анализ данных характеристик не выявил статистически значимых различий между группами в зависимости от сроков манифестации преэклампсии.

Полученные нами результаты подтверждают исследование, в котором идентифицированы следующие факторы риска – молодой возраст беременной женщины, низкий социально-экономический и уровень образования женщин [122]. Результаты нашего исследования дополняют проведенные ранее исследования и вносят новизну – выявленные такие характеристики, как низкий уровень образования, ограниченные возможности общения в социуме, а также сельское место проживания женщин, которое имеет одинаковую значимость для любого подтипа преэклампсии.

Нами были выделены случаи осложнений тяжелой преэклампсии, относящиеся к критическим состояниям (60-25%). Среди этих случаев 85% женщинам была диагностирована «ранняя преэклампсия», в 9(15%) случаях критического состояния женщин диагноз «тяжелая преэклампсия» был установлен в сроки после 34 недель беременности. Эти данные подтверждают более неблагоприятное течение преэклампсии при ранней манифестации и

дополняют предыдущие исследования, в которых доказано, что преэклампсия с ранним и поздним началом имеет разные патофизиологические механизмы, которые в итоге приводят к общим клиническим проявлениям с разницей в степени выраженности их [104, 126, 143]. Поэтому, правильный подход в отношении подтипов преэклампсии позволит конкретизировать цели для профилактики, прогнозирования и лечения преэклампсии.

В нашем исследование установлено, что наиболее частыми экстрагенитальными заболеваниями во всех группах обследованных женщин являлись частые ОРВИ в анамнезе и хроническая гипертензия, при этом установлены статистически значимые различия частоты этих ЭГЗ между группами женщин с ранней преэклампсией и преэклампсией позднего и доношенного сроков. У пациенток с тяжелой преэклампсией, осложнившейся критическими состояниями, статистически значимо повышалась частота йоддефицитных состояний.

Согласно полученным нами данным во всех группах обследованных женщин превалировали первородящие. Установлена относительно сильная обратная связь между паритетом и удельным весом женщин с преэклампсией. Предположительно, это объясняется идентифицированным значимым фактором риска, что приводит к развитию ранней преэклампсии – молодой возраст беременной женщины.

Статистически значимых различий частоты гинекологической патологии в анамнезе в зависимости от времени манифестации преэклампсии не обнаружено ($p>0,05$). У женщин с указаниями на гинекологические заболевания в анамнезе нарушения плацентарной имплантации часто обусловленное недостаточностью эндометрия ввиду перенесенной гинекологической патологии, способствует в последующем развитию преэклампсии за счет прогрессирования дисфункции эндотелия в сосудах плаценты и в последующем во всех сосудах материнского организма. Аномально функционирующая плацента играет центральную роль в развитие клинических проявлений преэклампсии. Поэтому интервенционные

исследования в группах риска до появления клинических симптомов являются весьма актуальным направлением научных исследований [127]. В нашем исследование показан кумулятивный эффект сочетания отягощенного гинекологического анамнеза с экстрагенитальной патологией.

Наиболее неблагоприятное влияние на условия пренатального развития плода оказывает преэклампсия ранних сроков [131]. Изучение гемодинамической функции плаценты в наших исследованиях показало, что удельный вес женщин с тяжелой преэклампсией поздних сроков и нормальными показателями допплерометрии был в 16 раз больше, чем у женщин с ранней преэклампсией. Соотношение количества женщин с нормальным кровотоком к количеству женщин с нарушениями кровотока постепенно увеличивается по мере возрастания срока начала развития преэклампсии. Нами выявлены статистически значимые отличия показателей допплерометрии в зависимости от сроков развития преэклампсии: снижение частоты женщин с компенсированными нарушениями женщин с ранней преэклампсией по сравнению с поздней и доношенного срока преэклампсией. Обнаружена относительно сильная обратная корреляционная связь (нормированное значение коэффициента Пирсона 0,520) между воздействие фактора риска «ранняя преэклампсия» и компенсированными формами плацентарной недостаточности. Относительный риск развития СЗРП при воздействие факторов «ранняя преэклампсия» составил 1,212 (ДИ 0,510-2,881). В группах женщин с преэклампсией поздних сроков и доношенного срока частота сочетания СЗРП и маловодия встречалась в 2 раза реже, чем в группе с ранней преэклампсией. Представленные результаты показывают, что наиболее неблагоприятное влияние на условия пренатального развития плода оказывает преэклампсия ранних сроков. Согласно данным литературы, преэклампсия влияет на течение беременности, со значительной материнской и фетальной заболеваемостью [9, 42, 69]. В нашем исследование изучение акушерских исходов в зависимости от сроков реализации преэклампсии показало, что у женщин с ранней преэклампсией частота кесарева сечения в 3 раза превышала

соответствующий показатель женщин с преэклампсией позднего и доношенного сроков. Установлены статистически значимое ($p<0,001$) повышение частоты женщин с кесаревым сечение в группе женщин с ранней преэклампсией по сравнению с соответствующим показателем женщин с поздней преэклампсией, обратная сильная корреляционная связь между частотой кесарева сечения и времени начала преэклампсии. Оперативное родоразрешение при родах через естественные родовые пути в группе женщин с ранним началом преэклампсии были обусловлены осложнениями тяжелой преэклапсии, в группах с поздней преэклампсией и преэклампсией доношенного срока – показания были обусловлены гипоксией плода. Выявлено статистически значимые различия частоты акушерских кровотечений у женщин с ранней преэклампсией за счет статистически значимого ($p<0,05$) увеличения частоты акушерских кровотечений, обусловленных ПОНРП по сравнению с соответствующим показателем в группе женщин с поздней преэклампсией.

Изучение перинатальных исходов показало, что частота новорожденных с СЗРП составила 38,3%, в группе женщин с ранним началом преэклампсии, 19,8% в группе женщин с поздней преэклампсией и 8,9% в группе женщин с преэклампсией доношенного срока. Сравнительный анализ перинатальных исходов выявил достоверное повышение частоты синдрома задержки роста у новорожденных от матерей с ранней преэклампсией по сравнению с группами поздней преэклампсии и преэклампсии доношенного срока. В структуре ранней неонатальной заболеваемости во всех исследуемых группах преобладала дыхательная недостаточность, частота которой варьировала от 7,6% до 27,6%. Установлено статистически значимое повышение частоты дыхательной недостаточности новорожденных групп 1 и 2 по сравнению с соответствующим показателем в группе 3 ($p<0,05$). Установлена обратная связь средней силы между воздействием фактора срок реализации преэклампсии и частоты асфиксии новорожденных. Статистический анализ перинатальных осложнений выявил достоверное повышение частоты церебральных травм у новорожденных от матерей с ранней преэклампсией в сравнении с группами поздней

преэклампсии и преэклампсии доношенного срока. Также в группе ранней преэклампсии зарегистрировано значимое увеличение показателя ранней неонатальной смертности по сравнению с группой поздней преэклампсии ($p<0,05$). Согласно данным литературы, преэклампсия влияет на течение беременности, со значительной материнской и фетальной заболеваемостью и смертностью. Исходы для новорожденных характеризуются неонатальной смертностью у каждого 10-го новорожденного, повышением частоты синдрома дыхательных расстройств, асфиксии и задержки роста [9, 42, 69, 122]. Нашими исследованиями показано, что перинатальные исходы зависят от сроков реализации преэклампсии и основной вклад в неблагоприятные показатели перинатальных исходов вносят ранние преэклампсии.

Сравнение эффективности различных медикаментозных методов индукции родов показало, что наибольшей была продолжительность от начала индукции до начала родов в группе женщин, которым использовали мизопростол, наименьшей – у женщин индукция которым проведена окситоцином. Сравнительный анализ временных параметров индукции родов выявил достоверное увеличение интервала "индукция-роды" в группах с применением мизопростола и динопростона по сравнению с группой окситоцина ($p<0,001$). Сравнение средней длительности времени от начала индукции до начала регулярных схваток при использовании динопростона и мизопростола показало, что применения динопростона сокращает на 3 часа данный показатель, п сравнению с мизопростолом. Установлено статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение средней продолжительности времени от начала индукции до начала схваток. Отсутствие различий в частоте незрелой шейки матки в этих группах и сокращение времени от начала индукции до начала родов при использовании динопростоном, подтверждает большую эффективность этого препарата для индукции родов женщин с преэклампсиями поздних и доношенного сроков.

Более детальный анализ временных параметров внутри группы, получавшей динопростон, выявил четкую, статистически значимую

закономерность. Было установлено, что латентный период — то есть интервал от введения первой дозы препарата до развития регулярной родовой деятельности — оказался достоверно продолжительнее у пациенток с «поздней» (недоношенной, 34-36+6 нед.) преэклампсией по сравнению с группой доношенного срока (>37 нед.).

При этом примечательно, что общая продолжительность самого родового процесса (от момента установления регулярных схваток до рождения ребенка) была абсолютно сопоставима в обеих этих подгруппах ($p>0,05$). Это позволяет нам сделать важное патофизиологическое заключение: меньший гестационный срок (и, вероятно, меньшая рецептивность тканей) влияет в первую очередь на продолжительность фазы «созревания» шейки матки, требуя большего времени, но не на длительность и эффективность активной фазы уже начавшихся родов.

Клиническая эффективность и, следовательно, безопасность применения динопростона в этих разных гестационных окнах подтверждается еще одним ключевым наблюдением. Наш анализ не показал никаких значимых различий ($p>0,05$) в степени зрелости шейки матки (например, 7-8 баллов по шкале Бишопа), достигнутой на момент начала родовой деятельности, в зависимости от срока родоразрешения. Это демонстрирует, что динопростон предсказуемо и надежно выполняет свою терапевтическую задачу, доводя шейку матки до состояния «недостаточно зрелой» и инициируя роды, что подтверждает его состоятельность для преиндукции и индукции во всем исследуемом диапазоне (34-40 недель).

Таким образом, продолжительность начало индукции родов – начало регулярных схваток наиболее короткое при использовании окситоцина, что объясняется использованием окситоцина в случаях зрелой шейки матки. Биомедицинская значимость простагландинов расширилась в последние годы. Понимание роли простагландинов в репродуктивной физиологии привело к их широкому и эффективному применению в клиническом акушерстве [131]. В нашем исследование в случаях незрелой и недостаточно зрелой шейки матки

использование динопростона сокращает время начало индукции – начало регулярных схваток в среднем на 3 часа по сравнению с мизопростолом. Механизм действия динопростона основан на его структурной аналогии с простагландином Е2, физиологическая концентрация которого в клетках плодных оболочек области внутреннего зева повышается к сроку родов. Препарат реализует свой эффект через стимуляцию секреции коллагеназы, эластазы и гиалуроновой кислоты в шейке матки, что обеспечивает ее созревание, а также активирует сократительную деятельность матки. Результаты нашего исследования демонстрируют, что применение динопростона характеризуется постепенным развитием родовой деятельности, синхронизированным с процессом созревания шейки матки. Применение аналога ПГЕ2 динопростона моделирует физиологический процесс родов, когда созревание шейки матки предшествует родовой деятельности. Данный момент особо важен для преиндукции и индукции родов в недоношенных сроках беременности. Несмотря на завершение формирования основных органов и систем плода к 34-37 неделям гестации, недоношенные новорожденные в этом сроке сохраняют повышенную чувствительность к гипоксии и акушерским манипуляциям. В этой связи применение щадящих методов родоразрешения при необходимости досрочного прерывания беременности является ключевым фактором оптимизации показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Согласно данным литературы преэклампсия является фактором риска повышения частоты кесарева сечения после индукции родов (p = 0,008) [103]. Согласно данным нашего исследования, частота кесарева сечения при индукции мизопростолом составила 10,3%, динопростоном – 7,8%, окситоцином – 7,04%, что не превышает должные показатели в общей популяции беременных. Нами также показано, что неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы у женщин с поздней преэклампсией и преэклампсией доношенного срока при индуцированных родах изученными медикаментозными препаратами (окситоцин, мизопростол и динопростон) не

имеют статистически значимых отличий.

На основании результатов исследования разработан оптимизированный алгоритм выбора метода индукции родов у пациенток с тяжелой преэклампсией поздних сроков и доношенного срока при незрелой и недостаточно зрелой шейке матки. Данный алгоритм, основанный на комплексной оценке состояния шейки матки, матери и плода, обеспечивает более эффективное и щадящее родоразрешение в поздние недоношенные сроки гестации. В случаях незрелой шейки матки мы рекомендуем проводить консультирование по использованию динопростона, в случаях недостаточно зрелой шейки матки консультирование проводится по преимуществам и недостаткам двух препаратов – мизопростол и динопростон, при этом выбор оставляем за женщиной.

Таким образом, становится очевидным, что поиск и внедрение наиболее эффективных подходов к оптимизации тактики родоразрешения у женщин со столь грозным осложнением, как тяжелая преэклампсия, является не завершенной, а динамично продолжающейся клинической задачей.

Дальнейшие целенаправленные исследования в этой области, как было показано в данной работе, являются критически необходимыми. Именно они будут способствовать реальному улучшению качества и безопасности стационарной помощи, напрямую влияя на показатели здоровья матерей и их новорожденных. Прямое снижение материнской и перинатальной заболеваемости в результате такой оптимизации полностью созвучно глобальной повестке. Эта работа представляет собой одно из приоритетных направлений для эффективного достижения Целей устойчивого развития тысячелетия, что лишь подчеркивает высокую социальную и научную значимость продолжения научных изысканий.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, способствующими развитию тяжелых преэклампсий любых сроков реализации, являются низкий уровень образования (93,8±1,6%; p<0,001), сельское место жительства (93,8±1,6%; p<0,001), ограничение общения в социуме женщин домохозяек (82,5±2,5%; p<0,001), первые роды (r=0,460) **[7-А]**.

2. Наиболее часто встречающимися экстрагенитальными заболеваниями женщин с тяжелой преэклампсией являются частые ОРВИ в анамнезе (71,3%), заболевания почек (51,7%). У женщин с ранним и поздним началом преэклампсии статистически значимо повышается частота ОРВИ по сравнению с соответствующим показателем женщин с преэклампсией доношенного срока (критерий хи-квадрат=13,965; p<0,001). Кумулятивный эффект воздействия сочетания гинекологической патологии с экстрагенитальными заболеваниями в анамнезе проявляется развитием более тяжелых форм преэклампсии **[7-А, 9-А]**.

3. Наиболее неблагоприятное влияние на условия пренатального развития плода оказывает преэклампсия ранних сроков, что доказывают статистически значимое снижение частоты (хи-квадрат с поправкой Йейтса=4,944; p<0,05), и степени тяжести нарушений гемодинамической функции плаценты (относительно сильная обратная корреляционная связь r=0,520 между воздействие фактора риска «ранняя преэклампсия» и компенсированными формами плацентарной недостаточности женщин, повышенный риск развития СЗРП при воздействие фактора «ранняя преэклампсия» (RR=1,212; ДИ 1,110-2,881) **[7-А, 9-А]**.

4. Перинатальные исходы зависят от сроков реализации преэклампсии и основной вклад в неблагоприятные показатели перинатальных исходов вносят ранние преэклампсии, что подтверждается статистически значимыми изменениями показателей: увеличение частоты СЗРП (хи-квадрат с поправкой Йейтса=15,804; p<0,001), статистически значимое частоты дыхательной недостаточности (хи-квадрат с поправкой Йейтса=7,934; p<0,001), травм

головного мозга(хи-квадрат с поправкой Йейтса = 13,237; p<0,001) новорожденных матерей с ранней преэклампсией женщин по сравнению с соответствующими показателями в группах женщин с преэклампсией поздних сроков, частота РНС (хи-квадрат с поправкой Йейтса=10,391). Установлена обратная связь между воздействием фактора «срок реализации преэклампсии» и частоты асфиксии новорожденных (нормированный коэффициент Пирсона= -0,342) **[4-А]**.

5. Зависимость акушерских исходов от сроков реализации тяжелой преэклампсии доказывают статистически значимое (p<0,001) повышение частоты кесарева сечения (хи-квадрат с поправкой Йейтса = 92,762), акушерских кровотечений (хи-квадрат с поправкой Йейтса 10,983) у женщин с ранней преэклампсией (75,8%) по сравнению с преэклампсией более поздних сроков (24,2%), обратная сильная корреляционная связь между частотой кесарева сечения (r= -0,865), относительно сильная прямая связь (r=0,409) между частотой появления опасных симптомов преэклампсии и временем начала преэклампсии **[3-А]**.

6. Сравнительный анализ эффективности различных методов индукции родов у пациенток преэклампсией поздних и доношенного сроков при незрелой и недостаточно зрелой шейке матки выявил достоверное сокращение интервала "индукция-схватки" при использовании динопростона по сравнению с мизопростолом (13,9±0,2 часа и 16,9±1,3 часа, p<0,05), что подтверждает преимущество применения аналога простагландина Е2. Безопасность использования динопростона для индукции родов в поздние недоношенные сроки подтверждается отсутствием значимых различий в частоте развития родовой деятельности при недостаточно зрелой шейке матки в зависимости от срока родоразрешения (30,8±7,4% и 35±10,7%) **[1-А, 2-А, 8-А]**.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам с тяжелой поздней преэклампсией и преэклампсией доношенного срока показано родоразрешение после проведения неотложной акушерской помощи.

2. При выборе метода индукции родов провести оценку состояния шейки матки по модифицированной шкале Бишоп (МШБ) и оценить наличие противопоказаний для индукции родов.

3.Индукцию родов следует проводить после добровольного информированного согласия женщины.

4. При консультировании женщин с преэклампсией поздних недоношенных и доношенных сроков и незрелой (0-5 баллов) шейки матки представить информацию об эффективности и безопасности индукции динопростоном. При недостаточно зрелой шейке матки (6-7 балов) проводить консультирование о возможности применения мизопростола и динопростона с предоставлением информации о недостатках и преимуществах каждого из этих препаратов. При этом выбор остается за женщиной.

5.При выборе метода индукции преждевременных родов женщин с преэклампсией позднего срока рекомендовано учитывать механизм действия метода, интервал времени достижения эффекта, противопоказания к использованию и возможность комбинации с другими методами.

6. Необходимо постоянное наблюдение за женщинами, которым проводится индукция родов окситоцином, мизопростолом и динопростоном.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаева Д. С. Современный взгляд на патогенез преэклампсии (обзор литературы) / Д.С. Абаева, Х.Р. Цугаева // Молодой ученый. – 2022. – № 25(420). – С. 205-206.
2. Азаматов А. Р. Клинико-патогенетическая общность преэклампсии разных сроков манифестации / А.Р. Азаматов, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – №. 2. – С. 78-86.
3. Абдусаматзода З.Х. Камилова М.Я., Муминова Ш.Т. Подходы к снижению частоты критических тяжелых преэклампсий и акушерских кровотечений // Мать и дитя. – 2023. – т№4. – С. 8-13.
4. Агафонова А.В., Васильев В.В., Рогозина В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении // Практическая медицина. – 2021. – № 1 (19). – С. 8–14.
5. Адизова С.Р., Ихтиярова Г.А. Морфологическая характеристика плаценты у женщин с преэклампсией // Новый день в медицине. – 2020. – № 2. – С. 26–30.
6. Ахиджак А.Н. Практический анализ: преиндукция родов препаратом мифепристон - исходы / А.Н. Ахиджак, К.А. Русина, Е.И. Ткаченко // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2022. – № 2(78). – С. 1-6.
7. Бондаренко К.В. Индукция родов: оценка различных методов стимуляции родовой деятельности / К.В. Бондаренко, А.Ю. Броницкая // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева, Тюмень, 12 апреля 2018 года. – Тюмень: РИЦ "Айвекс", 2018. – С. 28.
8. Борис Д.А. Преэклампсия: современные концепции патогенеза / Д.А. Борис, Р.Г. Шмаков // Акушерство и Гинекология. – 2022. – № 12. – С. 12-17.

9. ВОЗ: задачи ЦУР, связанные со здоровьем в Таджикистане: реализация политики и мер в области здравоохранения и повышения благополучия населения – доклад о ходе выполнения ЦУР / ВОЗ. – 2020. – С. 89.
10. Давлятова Г.К., Камилова М.Я., Ишан-Ходжаева Ф.Р. Систематизация причин упущенных возможностей развития критических ситуаций при акушерских кровотечениях и преэклампсии // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. – том 67. – вып.2. – С. 26-31
11. Джаббарова Ю.К. Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией / Ю.К. Джаббарова, Ш.Т. Исмоилова, Д.А. Мусаходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – №. 5. – С. 37-44.
12. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии / Панащатенко А.С., Панова И.А., Малышкина А.И. и др. // Медицинская иммунология. – 2021. – 23(4). – С. 845-852.
13. Железова М.Е. Роль материнского микробиома в патогенезе преэклампсии / М.Е. Железова, К.Б. Бектур, Р.И. Шарипова // ПМ. 2020. №18(6) – С. 8-12.
14. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии / А.С. Панащатенко, И.А. Панова, А.И. Малышкина и др. // Медицинская иммунология. – 2021. – 23(4). – 845-852.
15. Индукция родов Мифепристоном и интрацервикальным баллонным катетером / В.Е. Радзинский, О.К. Доронина, Н.М. Старцева [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2022. – № 2. – С. 103-115.
16. Индукция родов: тенденции в мировой практике / С.А. Васильев, О.А. Пересада, И.В. Курлович // Медицинские новости. – 2021. – №. 5 (320). – С. 9-14.
17. Исаева Э.В. Кесарево сечение при тяжелой преэклампсии: особенности ранней неонатальной адаптации / Э.В. Исаева, В.Т. Рыскельдиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – №. 4. –

С. 39-44.

18. Каптильный В.А. Преэклампсия: определение, новое в патогенезе, методические рекомендации, лечение и профилактика / В.А. Каптильный, Д.Ю. Рейштат // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 19-30.
19. Кинжалова С.В. Перинатальные исходы при абдоминальном родоразрешении беременных с тяжелой преэклампсией в условиях общей и спинальной анестезии / С. В. Кинжалова, Р.А. Макаров, Н.С. Давыдова [и др.] //Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63. – №. 5. – С. 36-43.
20. Клинические рекомендации по ведению гипертензивных нарушений в акушерстве / У.Д. Узакова, Ф.М. Абдурахманов, Ф.М. Абдурахманова, М.Ё. Камилова, С.М. Мухамадиева, Е.Н. Нарзуллаева, М.Ф. Додхоева, Душанбе – 2015.
21. Клинические рекомендации «Индукция родов» Таджикистан, 2023, 46 с; 1.
22. Королькова А.И., Гиндер М.В., Талицких А.А. Материнская смертность в России // Научные исследования и инновации. – 2021. – № 4. – С. 387–391.
23. Кулида Л.В., Рокотянская Е.А., Панова И.А. Иммуногистохимические параметры структурной перестройки в плаценте при гипертензивных расстройствах у беременных // Акушерство и гинекология. – 2019. – №S4. – С. 72.
24. Макроскопические и микроскопические морфологические особенности плаценты, ассоциированные с преэклампсией и хроническим гипоксическим повреждением плода / И. Мухаммад, М.М.Тусупбекова, Т.Н. Быкова [и др.]. // Медицина и экология. – 2021. – № 1 (98). – С. 5–14.
25. Методы индукции родов женщин с тяжёлой преэклампсией/ М.Я. Камилова, Б.К. Коимдодова, Ф.Р. Ишан-Ходжаева, М. Киёмиддинзода //

Вестник Авиценны. – 2023. – 25(3):380-9.

26. Липатов И.С. Роль патологической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. – №. 5. – С. 587-599.
27. К вопросу о морфологии плаценты человека // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – № 1 (33). – С. 10–17.
28. Михалёва Л.М., Коноплянников А.Г., Кудрявцева Я.Ю. Акушерские причины материнской смертности. Результаты патологоанатомических исследований // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – № 4 (19). – С. 99–109.
29. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии/ Л.В. Кулида, Е.А. Рокотянская, И.А. Панова // Российский медико-биологический вестник им. И.В. Павлова. – 2020. – т.28. - №4. – с. 449-461.
30. Нишанова Ф.П. Эпидемиология и факторы риска преэклампсии: обзор наблюдательных исследований / Ф.П. Нишанова, Л.С. Нурмухамедова// Вестник ташкентской медицинской академии. 2022. – С. 102-103.
31. Особенности экспрессии TLR9 в плаценте при преэклампсии и задержке роста плода / Н.В. Низяева, Э.Ю. Амирасланов, Н.А. Ломова и др. // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 70–78.
32. Олимова Ф.З. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы при тяжелой преэклампсии / Ф.З. Олимова, М. Ф. Додхоева // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2018. – Т. 61. – №1. – С. 102-108.
33. Опыт применения катетера Фолея в преиндукции родов / К. И. Обернихин, Е.В. Енькова [и др.] // VolgaMedScience: Сборник тезисов VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород, 17–18 марта 2022 года. – Нижний Новгород: Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 255-256.

34. Преэклампсия. Выбор акушерской тактики ведения / Ю.Э. Доброхотова, О.В. Макаров, Е.Ю. Лысюк [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 2. – С. 16-23.
35. Применение вагинальной терапевтической системы с простагландином для индукции родов / О. Р. Баев, В. А. Гусар, А. Р. Гайдарова, И. В. Эдильберг // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 16. – С. 84-91.
36. Ранняя и поздняя преэклампсия: материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения плаценты / А.Н. Нургалиева, Г.Т. Нургалиева, М.К. Кадыргазина [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 40-48.
37. Рыскельдиева В.Т. Методы индукции родов в современном акушерстве и возможности их применения при преэклампсии (обзор литературы) / В.Т. Рыскельдиева, К.З. Бектемир // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2018. – № 8. – С. 36-39.
38. Сакварелидзе Н. Индукция родов и подготовка шейки матки путём интравагинального введения динопростона / Н. Сакварелидзе, С.Г. Цахилова // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии», Сочи, 07–10 сентября 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 64-65.
39. Симанов И.В. Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе / И.В. Симанов // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6. – №. 2. – С. 289-297.
40. Сидоренко В.Н., Зенько Л.И. Предикторы эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии // Медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С.

15–21.

41. Спехова Е.С. Клиническая картина и патогенез преэклампсии / Е.С. Спехова, Г.А. Фукалов // Ответственный редактор. – 2021. – С. 36.
42. Степанова Р.Н. Эпидемиология преэклампсии: прогноз и профилактика / Р.Н. Степанова // Орел: Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева. – 2014. – С. 167.
43. Стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030 года – 104 с.
44. Сюндюкова Е.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е.Г. Сюндюкова, Чулков, М.Г. Рябикина // Доктор. Ру. – 2021. – Т. 20. – №. 1. – С. 11-16.
45. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода / Н.В. Низяева, Э.Ю. Амирасланов, Н.А. Ломова и др// Акушерство и гинекология. – 2019. - №11. – С. 97-106.
46. Ходжаева Д.Н. Выбор тактики родоразрешения при тяжелой преэклампсии / Д.Н. Ходжаева, Д.А. Аюпова, Н.Х.К. Мадолимова //Re-health journal. – 2021. – №. 2 (10). – С. 10-17.
47. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Р., Мишнев О.Д. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2020. № 6. – С. 21–28.
48. Юсупова З.С. Современные представления о преэклампсии-патогенез, диагностика, прогнозирование / З.С. Юсупова, В. А. Новикова, А.С. Оленев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – №. 6. – С. 45-51.
49. A five-year trend in pre-eclampsia admission and factors associated with inpatient eclampsia: a retrospective study from a resource-limited hospital in northeast Ethiopia / K.G. Tlaye, M.L. Endalifer, M.A. Getu [at all] // BMJ open. – 2021. – Vol. 2 (11). – P. e040594.
50. A safety review of medications used for labour induction / L. Sheibani, D.A. Wing // Expert opinion on drug safety. – 2018. – Vol. 2 (17). – P. 161–167.

51. Aksoy SD, Yel SY, Akyildiz D. The Effect of Maternal Oxytocin Induction during Birth on Early Neonatal Pain and Stress: A Quasi-Experimental Study // Biol Res Nurs. – 2025. – 27(1):101-108.
52. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labour / D. Coates, A. Makris, C. Catling [at all] // PloS one. – 2020. – Vol. 1 (15). – P. 0228196.
53. Assessing the timing of amniotomy after Foley balloon catheter removal in women with labor induction: The role of Bishop score: An observational study. / He Y, Tao Y, Ni Q, Li Z, Huang Y, Liu L. //Medicine (Baltimore). – 2024. – 103(51):e41068.
54. Bhide A. Induction of labor and cesarean section / A. Bhide // Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2021. T. 100. № 2. – C. 187–188.
55. Biró O. The pathogenetic role and expression profile of microRNAs in preeclampsia / O. Biró, J.J. Rigó // Orvosi hetilap. – 2018. – Vol. 14 (159). – P. 547–556.
56. Carlos De Bonrostro Torralba et al., 2019; H. Mendez-Figueroa ва дигарон, 2021.
57. Cesarean birth in the Global Network for Women's and Children's Health Research: trends in utilization, risk factors, and subgroups with high cesarean birth rates / M. S. Harrison, A. L. Garces, S. S. Goudar [at all] // Reproductive health. – 2020. – Vol. Suppl 3 (17). – P. 165.
58. Cervical ripening at home or in hospital during induction of labour: the CHOICE prospective cohort study, process evaluation and economic analysis / Black M, Yuill C, Harkness M et al.//Health Technol Assess. – 2024. – 28(81):1-142.
59. Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study / H. Teka, A. Yemane, H. E. Abraha [at all] // PloS one. – 2023. – Vol. 2 (18). – E. 0281952.
60. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy:

systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K. E. Medcalf, A. L. Park [at all] // BMJ (Clinical research ed.). – 2016. – (353). – P. i1753.

61. Combination of Foley and prostaglandins versus Foley and oxytocin for cervical ripening: a network meta-analysis / L. Orr, K. Reisinger-Kindle, A. Roy [at all] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 5 (223). – P. 743.e1-743.e17.
62. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. / MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ //EBioMedicine. – 2022. – 75:103780.
63. Comparison of Feto-maternal Outcome Between Planned Vaginal Delivery and Planned Cesarean Section in Women with Eclampsia: Observational Study / S. Chaudhuri, D. K. Giri, A. Mondal [at all] // Journal of obstetrics and gynaecology of India. – 2021. – Vol. 4 (71). – P. 369–378.
64. Comparison of intracervical Foley catheter combined with a single dose of vaginal misoprostol tablet or intracervical dinoprostone gel for cervical ripening: a randomised study / R. Garg, R. Bagga, A. Kumari [at all] // Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. – 2022. – Vol. 2 (42). – P. 232–238.
65. Comparison of intracervical Foley catheter used alone or combined with a single dose of dinoprostone gel for cervical ripening: a randomised study / A. Chowdhary, R. Bagga, J. Kalra [at all] // Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. – 2019. – Vol. 4 (39). – P. 461–467.
66. Comparison of obstetrical interventions in women with vaginal and cesarean section delivered: cross-sectional study in a reference tertiary center in the Northeast of Brazil / M. Q. Medeiros, P. H. M. Lima, C. L. C. Augusto [at all] // Ceska gynekologie. – 2019. – Vol. 3 (84). – P. 201–207.
67. Comparison of the effect of oral and vaginal misoprostol on labor induction: updating a systematic review and meta-analysis of interventional studies / M.

Rahimi, L. Haghighi, H. R. Baradaran [at all] // European journal of medical research. – 2023. – Vol. 1 (28). – P. 51.

68. Dadashaliha M. Labor induction with randomized comparison of cervical, oral and intravaginal misoprostol / M. Dadashaliha, S. Fallah, M. Mirzadeh // BMC pregnancy and childbirth. – 2021. – Vol. 1 (21). – P. 721.
69. Description and outcomes of patients with eclampsia and severe pre-eclampsia in a rural hospital in North-Eastern Bihar: A retrospective study / A. Dasari, P. M. Jacob, S. Jeyapaul [at all] // Journal of family medicine and primary care. – 2022. – Vol. 10 (11). – P. 6096–6100.
70. Dexamethasone on absent end-diastolic flow in umbilical artery, in growth restricted fetuses from early-onset preeclamptic pregnancies and the perinatal outcome / O. S. Tica, A. A. Tica, D. Cojocaru [at all] // Annals of medicine. – 2021. – Vol. 1 (53). – P. 1455–1463.
71. Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery / E. M. Coviello, S. N. Iqbal, K. L. Grantz [at all] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 1 (220). – E. 1–9.
72. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? Chaemsaithong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Am J Obstet Gynecol. – 2020 – 222(5):437-450.
73. Efficacy and safety of double balloon catheter and dinoprostone for labor induction in multipara at term / L. Yuan, J. Peng, L. Yang [at all] // Archives of gynecology and obstetrics. –2024. – 309(2):533-540.
74. El-Sayed A. A. F. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements / A. A. F. El-Sayed // Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. – 2019. – Vol. 5 (56). – P. 593–598.
75. Estrogen Actions in Placental Vascular Morphogenesis and Spiral Artery Remodeling: A Comparative View between Humans and Mice / M. Rusidzé, A. Gargaros, C. Fébrissy [at all] // Cells. – 2023. – Vol. 4 (12). – P. 620.
76. Favorable Simplified Bishop Score after cervical ripening associated with

decreased cesarean birth rate / D. S. Lee, M. D. Tandel, L. Kwan [at all] // American journal of obstetrics & gynecology MFM. – 2022. – Vol. 2 (4). – P. 100534.

77. Filipek A. Preeclampsia – a disease of pregnant women / A. Filipek, E. Jurewicz // Postepy biochemii. – 2018. – Vol. 4 (64). – P. 229–232.
78. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. // Obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 6 (135). – P. e237–e260.
79. Gerg R, Bagga R, Kumari A. Comparison of intracervical Foley catheter combined with a single dose of vaginal misoprostol tablet or intracervical dinoprostone gel for cervical ripening: a randomised study // J Obstet Gynaecol. – 2022. – 42(2):232-238.
80. Gyselaers W. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events / W. Gyselaers // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 7 (9).
81. High-Dose versus Low-Dose Oxytocin for Labor Augmentation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. / Moraes FCA, Kelly FA, Leite MGHSJ, Dal Moro L, Morbach V, Burbano RMR. // J Pers Med. – 2024. – 14(7):724.
82. Human leukocyte antigen HLA-C, HLA-G, HLA-F, and HLA-E placental profiles are altered in early severe preeclampsia and preterm birth with chorioamnionitis / C. E. Dunk, M. Bucher, J. Zhang [at all] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 4 (227). – P. 641.e1-641.e13.
83. Immediate versus delayed induction of labour in hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis / Li J, Shao X, Song S, Liang Q, Liu Y, Qi X. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – 20(1):735.
84. Impact of cesarean section in a private health service in Brazil: indications and neonatal morbidity and mortality rates / M. A. Almeida, E. Araujo Júnior, L. Camano [at all] // Ceska gynekologie. – 2018. – Vol. 1 (83). – P. 4–10.
85. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes / J. Lai, A. Syngelaki, K. H. Nicolaides [at all] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2021. – Vol. 5 (224). –

e.1–11.

86. Induction of Labor in Women with Previous Cesarean Section and Unfavorable Cervix: A Retrospective Cohort Study / C. Germano, I. Mappa, A. Cromi [at all] // Healthcare (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 4 (11).
87. Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery / Coviello EM, Iqbal SN, Grantz KL at al // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – 220(1):100.e1-100.e9.
88. Induction, labor length and mode of delivery: the impact on preeclampsia-related adverse maternal outcomes / L. D. Levine, M. A. Elovitz, M. Limaye [at all] // Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. – 2016. – Vol. 9 (36). – P. 713–717.
89. Inta A, Tongsong T, Srisupundit K. Pregnancy Outcomes of Conservative Management in Preeclampsia with Severe Features//J Clin Med. – 2023. – 12(19):6360.
90. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation / D. Churchill, L. Duley, J. G. Thornton [at all] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2020 – Vol. 7. – P. CD003106.
91. Intracervical Foley Catheter Plus Intravaginal Misoprostol vs Intravaginal Misoprostol Alone for Cervical Ripening: A Meta-Analysis / H. H. Lee, B.-S. Huang, M. Cheng [at all] // International journal of environmental research and public health. – 2020. – Vol. 6 (17). – P. 1825.
92. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity / A. Jeyabalan // Nutrition reviews. – 2023– Vol. 01 (71 Suppl 1). – S.18-25.
93. L. Guo, X. Lan, S. Liu. Distinct cytokine profiles in patients with preeclampsia. // Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]. – 2023.- 72(4):847-858.
94. Labor Induction with Intravaginal Misoprostol versus Spontaneous Labor: Maternal and Neonatal Outcomes / E. Ozbasli, M. Canturk, E. G. Aygun [at all] // BioMed research international. – 2022. – (2022). – P. 2826927.
95. Labor induction with prostaglandin E (1) versus E (2): a comparison of

outcomes / H. Mendez-Figueroa, M. J. Bicocca, M. Gupta [at all] // Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. – 2021. – Vol. 4 (41). – P. 726–735.

96. Liu H. MiR-200b-3p is upregulated in the placental tissues from patients with preeclampsia and promotes the development of preeclampsia via targeting profilin 2 / H. Liu, X. Wang // Cell cycle (Georgetown, Tex.). – 2022. – Vol. 18 (21). – P. 1945–1957.
97. Marconi A.M. Recent advances in the induction of labor / A.M. Marconi // F1000Research. – 2019. – 30(8). – F1000 Faculty Rev-1829.
98. Methods for the induction of labor: efficacy and safety/ Luis Sanchez-Ramos, Lisa D. Levine, Anthony C. Sciscione et al // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2024. – Volume 230. – Issue 3. – P. S669-S695.
99. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2022. // NCHS Data Brief. – 2023. – (477):1-8. PMID: 37642980.
100. Maternal and Neonatal Outcomes in Nulliparous Participants Undergoing Labor Induction by Cervical Ripening Method / M. Andrikopoulou, E. T. Bushman, M. M. Rice [at all] // American journal of perinatology. – 2023. – 40(10). – 1061-1070.
101. Maternal and perinatal outcomes in women with eclampsia by mode of delivery at Riley mother baby hospital: a longitudinal case-series study / K. Irene, P. P. Amubuomombe, R. Mogeni [at all] // BMC pregnancy and childbirth. – 2021. – Vol. 1 (21). – P. 439.
102. Maternal and perinatal outcomes of indicated inductions of labor / E. F. Magann, S. T. Ounpraseuth, C. D. Miller [at all] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. – 2016. – Vol. 14 (29). – P. 2240–2244.
103. Melchiorre K. The placenta and preeclampsia: villain or victim? / K. Melchiorre, V. Giorgione, B. Thilaganathan // American journal of obstetrics

and gynecology. – 2022. – Vol. 2S (226). – P. S954–S962.

104. Misoprostol vaginal insert versus dinoprostone vaginal insert: A comparison of labour and delivery outcomes / K. Rankin, R. Chodankar, K. Raymond [at all] // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2019. – (235). – P. 93–96.
105. Misoprostol vaginal insert versus misoprostol vaginal tablets for the induction of labour: a cohort study / D. Bolla, S. V. Weissleder, A.-P. Radan [at all] // BMC pregnancy and childbirth. – 2018. – Vol. 1 (18). – P. 149.
106. Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. / de Vaan MD, Ten Eikelder ML, Jozwiak M et al // 2023. – 3(3):CD001233.
107. Narkhede A. M. Preeclampsia and Related Problems / A. M.Narkhede, D. R. Karnad // Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. Suppl 3 (25). – P. S261–S266.
108. Narrative review of the relationship between the maternal-fetal interface immune tolerance and the onset of preeclampsia / F. Luo, J. Yue, L. Li [at all] // Annals of translational medicine. – 2022. – Vol. 12 (10). – P. 7
109. Oxytocin administration for induction and augmentation of labour in polish maternity units - an observational study / B. Baranowska, A. Kajdy, I. Kiersnowska [at all] // BMC pregnancy and childbirth. – 2021. – Vol. 1 (21). – P. 764.
110. Planned delivery for pre-eclampsia between 34 and 37 weeks of gestation / Chappell LC, Brocklehurst P, Green M et al. // Health Technol Assess. – 2023. – 27(28):1-22.
111. Perinatal Outcome and Its Association with Blood Pressure Levels in Women with Preeclampsia / D. Willy, R. Schmitz, W. Klockenbusch [at all] // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 21 (11). – 11(21):6334.
112. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps / Creswell L., N. O'Gorman, K. R. Palmer [at all] // International journal of women's

health. – 2023. – (15). – P. 255–271.

113. Placental cell type deconvolution reveals that cell proportions drive preeclampsia gene expression differences / K. A. Campbell, J. A. Colacino, M. Puttabyatappa [at all] // Communications biology. – 2023. – Vol. 1 (6). – P. 264.
114. Planned delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia: study protocol for a randomised controlled trial (PHOENIX trial) / L. C. Chappell, M. Green, N. Marlow [at all] // Trials. – 2019. – Vol. 1 (20). – P. 85.
115. Planned early delivery for late preterm pre-eclampsia in a low- and middle-income setting: a feasibility study / A. Beardmore-Gray, N. Vousden, S. A. Silverio [at all] // Reproductive health. – 2021. – Vol. 1 (18). – P. 110.
116. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial / L. C. Chappell, P. Brocklehurst, M. E. Green [at all] // Lancet (London, England). – 2019. – Vol. 10204 (394). – P. 1181–1190.
117. Potential Protein Biomarkers for Preeclampsia / A. He, Y. Zhou, Y. Wei [at all] // Cureus. – 2020. – Vol. 6 (12). –E.8925.
118. Poon L.C. et al. 2021; Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
119. Preeclampsia Among African American Pregnant Women: An Update on Prevalence, Complications, Etiology, and Biomarkers / M. Zhang, P. Wan, K. Ng [at all] // Obstetrical & gynecological survey. – 2020. – Vol. 2 (75). – P. 111–120.
120. Preeclampsia Incidence and Its Maternal and Neonatal Outcomes With Associated Risk Factors / B. Khan, R. Allah Yar, A. K. Khakwani [at all] // Cureus. – 2022. – Vol. 11 (14). – e. 31143.
121. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China / Y. Yang, I. Le Ray, J. Zhu [at all] // JAMA network open. – 2021. – Vol. 5 (4). – P. e218401.

122. Preeclampsia screening from the patient's perspective / B. Luchian, M. Neagu, L. Luchian [at all] // Journal of medicine and life. – 2016. – Vol. 3 (9). – P. 321–323.
123. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing [at all] // Nature reviews. Nephrology. – 2019. – Vol. 5 (15). – P. 275–289.
124. Preeclampsia: Pathophysiology and management / R. Nirupama, S. Divyashree, P. Janhavi [at all] // Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. – 2021. – Vol. 2 (50). – P. 101975.
125. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger [at all] // Circulation research. – 2019. – Vol. 7 (124). – P. 1094–1112.
126. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition / K.-J. Chang., K.-M. Seow, K.-H. Chen // International journal of environmental research and public health. – 2023. – Vol. 4 (20).
127. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics / E. C. Miller, A. Wilczek, N. A. Bello [at all] // Ageing research reviews. – 2022. – (73). – P. 101535.
128. Pre-induction cervical assessment using transvaginal ultrasound versus Bishops cervical scoring as predictors of successful induction of labour in term pregnancies: A hospital-based comparative clinical trial / Z. H. A. Abdullah, K. T. Chew, V. R. V Velayudham [at all] // PloS one. – 2022. – Vol. 1 (17). – P. e0262387.
129. Preparation of the immature cervix with prostaglandin F2 alpha prior to the induction of labor / A. Kuhl, L. Lampé, G. Nagy [at all] // Orvosi hetilap. – 1984. – Vol. 45 (125). – P. 2729–2732.
130. Prevalence of pre-eclampsia and adverse pregnancy outcomes in women with pre-existing cardiomyopathy: a multi-centre retrospective cohort study / L. Ormesher, S. Vause, S. Higson [at all] // Scientific reports. – 2023. – Vol. 1

(13). – P. 153.

131. Predictors of Preeclampsia Based on a 10-Year Case-Control Study/ Shayan A, Sourinejad H, Refaei M, Masoumi SZ, Tapak L, Soltani F.// J Family Reprod Health. – 2019. – 13(1):14-20.

132. Prevalence of uterine rupture among women with one prior low transverse cesarean and women with unscarred uterus undergoing labor induction with PGE2: A systematic review and meta-analysis. / Chiossi G, D'Amico R, Tramontano AL, Sampogna V, Laghi V, Facchinetti F. //PLoS One.- 2021. – 16(7):e0253957.

133. Ramya Mohana V. A. Outcome of Induction of Labor with Foley's Catheter in Women with Previous One Cesarean Section with Unfavorable Cervix: An Experience From a Tertiary Care Institute in South India / V.A. Ramya Mohana, G. Dorairajan // Journal of obstetrics and gynaecology of India. – 2022. – Vol. 1 (72). – P. 26–31.

134. Repeated dose of prostaglandin E2 vaginal insert when the first dose fails / C. Karadağ, S. Esin, Y.A. Tohma [at all] // Turkish journal of obstetrics and gynecology. – 2021. – Vol. 1 (18). – P. 50–55.

135. Results of a Five-Year Experience in First Trimester Preeclampsia Screening / S. Capriglione, F.A. Gulino, S. Latella [at all] // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol 11(15):4555.

136. Review of Evidence-Based Methods for Successful Labor Induction / N. Carlson, J. Ellis, K. Page [at all] // Journal of midwifery & women's health. – 2021. – Vol. 4 (66). – P. 459–469.

137. Safety of the use of dinoprostone gel and vaginal insert for induction of labor: A multicenter retrospective cohort study. / Di Tommaso M, Pellegrini R, Ammar O, Lecis S et al. // Int J Gynaecol Obstet. – 2025. – 168(3):1039-1046

138. Sequential Versus Concurrent Use of Vaginal Misoprostol Plus Foley Catheter for Induction of Labor: A Randomized Clinical Trial / I. A. E. El Sharkwy, E. H. Noureldin, E. A. E. Mohamed [at all] // Journal of obstetrics and gynaecology of India. – 2018. – Vol. 5 (68). – P. 408–412.

139. Sgayer I. Induction of labor at 39 weeks of gestation versus expectant management / I. Sgayer, M. Frank // Harefuah. – 2019. – Vol. 12 (158). – P. 802–806.
140. Sium AF, Getachew A, Gudu W. Pre-referral management of preeclampsia with severity features in a low-income country-characteristics and challenges in a Sub-Saharan setting: a mixed method study. // AJOG Glob Rep. – 2024. – 4(3):100379.
141. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness / J.M. Roberts, J.W. Rich-Edwards, T.F. McElrath [at all] // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). – 2021. – Vol. 5 (77). – P. 1430–1441.
142. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa / M.W. Meazaw, C. Chojenta, M.D. Muluneh [at all] // PloS one. – 2020. – Vol. 8 (15). – P. e0237600.
143. Systematic literature review on the neonatal outcome of preeclampsia / T.F. Atamamen, N.N. Naing, J.A. Oyetunji [at all] // The Pan African medical journal. – 2022. – (41). – P. 82.
144. Tarimo C. S. Prevalence and risk factors for caesarean delivery following labor induction at a tertiary hospital in North Tanzania: a retrospective cohort study (2000-2015) / C.S. Tarimo, M.J. Mahande, J. Obure // BMC pregnancy and childbirth. – 2020. – Vol. 1 (20). – P. 173.
145. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [at all] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 2S (226). – P. S844–S866.
146. The role of epigenetic changes in preeclampsia / A. Kamrani, I. Alipourfard, H. Ahmadi-Khiavi [at all] // BioFactors (Oxford, England). – 2019. – Vol. 5 (45). – P. 712–724.
147. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia / C. Apicella, C.S.M. Ruano, C. Méhats [at all] // International journal of molecular sciences. - 2019. - Vol. 11 (20).
148. The Role of Oxidative Stress, Adhesion Molecules and Antioxidants in Preeclampsia / K. Haram, J.H. Mortensen, O. Myking [at all] // Current

hypertension reviews. – 2019. – Vol. 2 (15). – P. 105–112.

149. Use and Effects of Augmentation of Labor with Oxytocin: A Single-Center, Retrospective, Case-Control Study of 4350 Women in Warsaw, Poland, 2015-2020 / G. Bączek, S. Rychlewicz, M. Budner [at all] // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2022. – (28). – P. e937557.
150. Use of Intracervical Foley Catheter for Induction of Labor in Women With Singleton Term Pregnancy and Previous Lower Segment Cesarean Section: A Pilot Study. / Dsouza QS, Sasidharan SE, Dsouza TS, Ambusaidi Q, Monteiro AD. // Cureus. – 2025. – 17(2):e78404.
151. Using dinoprostone vaginal insert for induction of labor: A single institute experience. / Tseng JY, Lin IC, Chang WH, Yeh CC, Horng HC, Wang PH. // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2020. – 59(5):723-727.
152. WHO recommendations: Policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term / Geneva: World Health Organization. – 2018.
153. WHO systematic analysis, 2023.
154. World Health Organization. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term // WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. 2018.
155. Wu S. W. Effects of Modes and Timings of Delivery on Feto-Maternal Outcomes in Women with Severe Preeclampsia: A Multi-Center Survey in Mainland China / S. W. Wu, W. Y. Zhang // International journal of general medicine. – 2021. – (14). – P. 9681–9687.
156. Zhao G. Safety and efficacy of double-balloon catheter for cervical ripening: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials / G. Zhao, G. Song, J. Liu // BMC pregnancy and childbirth. – 2022. – Vol. 1 (22). – P. 688.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Dinoprostone in the Induction of Labor in Women with Late and Term Preeclampsia / М.Я. Камилова., Ф.Р. Ишан-Ходжаева., М Киёмиддинзода // Central Asian journal of medical and natural sciences. 2023. - № 4. – С. 107-114.

[2-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Методы индукции родов женщин с тяжелой преэклампсией (обзор литературы) / М.Я. Камилова, Б.К. Коимдодова, Ф.Р. Ишан-Ходжаева, М. Киёмиддинзода // Журнал: Вестник Авиценны. Душанбе - 2023. - №3. – С. 380-389.

[3-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Сравнение результатов различных методов досрочного родоразрешения женщин с тяжелыми преэклампсиями в сроки после 34 недель беременности / М. Киёмиддинзода // Наука и инновация. 2025. - № 1. – С. 73-83.

[4-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Акушерские исходы у женщин с реализацией осложнений преэклампсии в различные сроки / М.Я. Камилова., М Киёмиддинзода. // Мать и дитя. – 2025. - №1. – С. 9-17.

[5-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Перинатальные исходы у женщин с преэклампсией различного срока реализации / М. Киёмиддинзода // Мать и дитя. – 2025. - №2. – С. 5-12.

Статьи и тезисы в сборниках материалов сьездов и конференций

[6-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Использование простогландинов для индукции родов у женщин с тяжелой преэклампсией (обзор литературы) / З.М. Абдусамадзода, М. Киёмиддинзода // Журнал: Мать и Дитя. Душанбе. - 2023. - №1. – С. 5 – 11.

[7-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Клинико – социально – анамнестическая характеристики женщин с критической тяжелой преэклампсией / Г.К. Давлатзода, Ф.Р. Ишан –Ходжаева, М. Киёмиддинзода // Журнал: Мать и Дитя. Душанбе - 2023. - №4. – С. 36 – 43.

[8-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Индукция родов женщин с преэклампсией поздних сроков / М. Киёмиддинзода // Современные вызовы и стратегия развития медицинской науки и здравоохранения. Республиканская научно – практическая конференция ГОУ «ХГМУ» (IV – ая годичная). Душанбе 22.12. 2023г. – С.64-65.

[9-А]. Мадинаи Киёмиддинзода. Частота тяжелых преэклампсией и осложнений тяжелых преэклампсий в стационаре 3-го уровня Таджикистана / М.Я. Камилова, М. Киёмиддинзода, Ш.Ш. Амонова // Журнал: Мать и Дитя. Душанбе - 2024. - №1. – С. 16– 21.

Доклады на съездах и конференциях

1. Мадинаи Киёмиддинзода. Динопростон в индукции родов женщин с преэклампсией позднего и доношенного сроков. Научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье Узбекистана: достижения и планы на будущее», Самарканд, 23.09.2023 г.
2. Мадинаи Киёмиддинзода. Клинико – социально – анамнестическая характеристики женщин с критической тяжелой преэклампсией. Научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве, гинекологии и перинатологии», НИИ АГ и П РТ, 25.11.2023 г.
3. Мадинаи Киёмиддинзода. Индукция родов женщин с преэклампсией поздних сроков. Республиканская научно-практическая конференция «ХГМУ» (IV-ая ягодичная), «Современные вызовы и стратегия развития медицинской науки и здравоохранения» посвященная 32-летию Государственной независимости Республики Таджикистан 22.12. 2023 г.