

На правах рукописи

Куфарева Татьяна Ивановна

**Применение мизопростола при преждевременном разрыве плодных
оболочек у женщин с доношенным сроком беременности**

14.00.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Томск 2004

Работа выполнена в ГОУВПО Сибирском государственном медицинском университете МЗ РФ

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Евтушенко Ирина Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Коломиец Лариса Александровна

кандидат медицинских наук

Габидулина Татьяна Васильевна

Ведущая организация:

ГОУВПО Красноярская государственная медицинская академия МЗ РФ
(г. Красноярск).

Защита состоится «__» _____ 2004 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «__» _____ 2004 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Герасимов А.В.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Известно, что характер течения и исход родов во многом зависит от степени биологической готовности беременной женщины. Изменения, происходящие в шейке матки в последние недели беременности, в частности, степень ее зрелости, являются наиболее важными прогностическими факторами благополучного течения родов и успеха при проведении родовозбуждения. Особую проблему составляет ситуация, когда имеет место преждевременный разрыв плодных оболочек при отсутствии достаточной зрелости шейки матки, наблюдающаяся в 2,1% - 18,1% случаев. Родовозбуждение в таких случаях может оказаться неэффективным и в родах возникают аномалии родовых сил, что приводит к росту частоты оперативных родоразрешений (15,6% - 50%). В связи с этим разработка методов родовозбуждения у беременных женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек является актуальной проблемой современного акушерства. (Гендель М.Г., 1984; Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Н., 1988; Кулаков В.И., 1994; Чернуха Е.А., 1999; Стрижаков А.Н., 2000; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2000, Сидорова И.С., 2001, Шалина Р.И., Караганова Е.Я., Носарева С.В., 2002; Абрамченко В.В., 2003; Jeferson H., Harman J.R., 1999, Kavanagh J., Thomas J., 2001).

Наибольшее распространение для родовозбуждения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек на фоне недостаточной зрелости шейки матки получил метод внутривенной инфузии простагландина F2-альфа. Известно, что инактивация простагландинов происходит очень быстро. Поэтому для достижения и поддержания должного эффекта препарата необходимо его длительное внутривенное введение. Это, в свою очередь, может привести к передозировке, нарушению процессов метаболизма, к возникновению выраженных отрицательных побочных эффектов. К тому же препарат противопоказан при ряде экстрагенитальных заболеваниях: бронхиальная астма, эмфизема легких, язвенный колит, эпилепсия и глаукома.

В последнее время большой интерес вызывает возможность применения с целью родовозбуждения синтетического аналога простагландина E1-мизопростола. В отечественной литературе найдены единичные сообщения об использовании аналогов простагландинов E1- мизопростола с целью преиндукции, индукции и регуляции родовой деятельности при целом плодном пузыре. Мизопростол так же используется с целью медицинского аборта в I и II триместрах беременности, для индукции родов, с целью лечения слабости родовой деятельности, для профилактики кровотечения в 3 периоде родов (Глаголева Е.А., Никонов А.П., 2000; Аксененко В.А., Никольская Т.Н., Хасьминская А.Г., 2001; Евтушенко И.Д. и соав., 2002; Саадех И.А. 2002; Абрамченко В.В., 2003; Bugalho A., 2000; Alfirovic Z., 2000; Embrey M.P., 2000; Kavanagh J., Kelly A.J., Thomas J.A., 2001; Karkanis S.G., 2002; Ozden S., 2002, Wing D.A., Tran S, Paul R.H., 2002, Fung T.M., 2002; Rayburn W.F., 2002; Shetty A., Danielian P., Templeton A., 2002; Chang Y.K., 2003).

В связи с этим изучение возможности применения синтетического аналога простагландина E1- мизопростола с целью родовозбуждения у женщин с доношенной беременностью при преждевременном разрыве плодных оболочек является актуальной задачей.

Цель исследования. Изучить эффективность применения синтетического аналога простагландина E1-мизопростола для индукции родов у женщин с доношенным сроком беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек на фоне «незрелой» и «созревающей» шейки матки.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения родов, раннего послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при родовозбуждении синтетическим аналогом простагландина E1-мизопростолом.

2. Изучить особенности течения родов, раннего послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при родовозбуждении простагландином F₂-альфа - энзапростом.

3. Провести сравнительный анализ сократительной активности матки методом наружной токографии у рожениц с преждевременным разрывом плодных оболочек при родовозбуждении простагландинами мизопростолом и энзапростом.

4. Оценить эффект применения мизопростола для индукции родов у женщин с доношенным сроком беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек на фоне «незрелой» и «созревающей» шейки матки.

Новизна полученных результатов. В результате проведенного комплексного исследования получены новые данные, касающиеся эффективности родовозбуждения, характера течения родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного при интравагинальном использовании синтетического аналога простагландина E1 мизопростола у беременных женщин с доношенной беременностью при преждевременном разрыве плодных оболочек на фоне «незрелой» и «созревающей» шейки матки. Впервые показано, что использование мизопростола сокращает период времени от начала родовозбуждения до развития родовой деятельности, способствует уменьшению длительности безводного периода и продолжительности родов по сравнению с простагландином F₂-альфа. Выявлено, что применение мизопростола способствует уменьшению частоты аномалий родовой деятельности, использования родоусиливающих средств, величины общей кровопотери в родах, сокращению частоты оперативного родоразрешения по причине неэффективности родовой деятельности. Впервые показано, что использование мизопростола у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек на фоне «незрелой» и «созревающей» шейки матки сопровождается уменьшением числа случаев гипоксии плода и улучшением показателей функционального состояния новорожденных по сравнению с пациентками, у которых применялся простагландин F₂-альфа.

Практическая значимость. Однократное применение мизопростола 20 мкг позволяет снизить общую продолжительность родов, продолжительность безводного периода, частоту аномалий родовой деятельности, количество абдоминальных родоразрешений и улучшает исход родов для новорожденных.

Простота исполнения, хорошая переносимость и доступность для любого лечебного учреждения позволяют рекомендовать этот способ для акушерских стационаров.

Положения, выносимые на защиту

1. Интравагинальное введение синтетического аналога простагландина E1 мизопростола в дозе 20 мкг является высокоэффективным методом родовозбуждения у женщин с доношенным сроком беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек на фоне «незрелой» и «созревающей» шейки матки, способствующим уменьшению продолжительности безводного периода, частоты аномалий родовых сил и оперативных родоразрешений по сравнению с использованием простагландина F₂-альфа.

2. Использование мизопростола у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек на фоне «незрелой» и «созревающей» шейки матки сопровождается уменьшением частоты гипоксии плода, способствует улучшению показателей адаптационного периода у новорожденных по сравнению с пациентками, у которых применялся простагландин F₂-альфа.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседаниях областного научно-практического общества акушеров - гинекологов (г. Томск, 2001, 2002) на 3-ем Российском форуме "Мать и дитя" (г. Москва, 2001 г.), на 3-ем Российском научном форуме "Охрана здоровья матери и ребенка 2001" (г. Москва, 2001 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных наблюдений и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Данные, приведенные в диссертации, иллюстрированы 28 таблицами. Библиографический указатель содержит 232 литературных источников (145 отечественных и 87 зарубежных авторов).

Материалы и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных в работе задач, использованы клинические, инструментальные и статистические методы исследования.

В соответствии с поставленными задачами под наблюдением находилось 138 рожениц с преждевременным разрывом плодных оболочек на фоне "незрелой" и "созревающей" шейки матки с доношенным сроком беременности. Все женщины в случайном порядке были разделены на две группы.

Первую основную группу составили 59 рожениц, с преждевременным разрывом плодных оболочек на фоне "незрелой" и "созревающей" шейки матки, у которых с целью родовозбуждения применяли синтетический аналог простагландина E1 и их 59 новорожденных.

Во вторую группу сравнения вошли 79 рожениц, с преждевременным разрывом плодных оболочек, у которых с целью родовозбуждения применяли простагландин F_{2α} и их 79 новорожденных.

Клинические методы исследования рожениц

Для оценки здоровья матери и ребенка разработана специальная карта обследования, в которую вносили паспортные данные, условия жизни матери, соматический анамнез, акушерско-гинекологический анамнез, а также подробные

сведения о течении беременности и родов. При рождении дети были обследованы неонатологом по общепринятой схеме, включая антропометрические показатели и нейросонографию.

Метод оценки степени зрелости шейки матки

Для оценки степени зрелости шейки матки (готовности к родам) применялась схема предложенная Е.Х. Бишопом (1964). Оценивались следующие признаки: положение шейки матки по отношению к проводной оси таза, длина шейки матки, консистенция шейки матки, проходимость шейечного канала, место расположения предлежащей части плода.

Метод оценки динамики родового акта

Регистрация динамики раскрытия шейки матки, скорость продвижения головки, продолжительность латентной и активной фазы родов проводились с использованием метода графического анализа - партограммы. Графическое изображение процесса родового акта производилось при помощи прямоугольной системы координат (Koller Th, 1948).

Метод регистрации сократительной деятельности матки

Для регистрации сократительной деятельности матки всем роженицам проводилась наружная токография двухканальным датчиком с помощью аппарата OXFORD Sonicaid Fetal-Monitor (Англия). Анализ сократительной деятельности матки проводился по методу А.З. Хасина (1971) путем вычисления эффективности сократительной деятельности матки по формуле :

$$E = \frac{\sum A \cdot \tau}{t}$$

где E - эффективность сократительной деятельности матки (в усл. ед.); Σ - математический знак суммы; A - амплитуда единичного сокращения (в мм рт.ст.); τ - продолжительность схватки (в с); t - время анализируемого процесса (в с). Координация маточных сокращений оценивалась путем вычисления Δt (в с). При нарушении маточных сокращений Δt имело отрицательное значение.

Метод оценки состояния плода

Интранатальную кардиотокографию проводили с помощью аппарата OXFORD Sonicaid Fetal-Monitor (Англия). Использовали нестрессовый тест.

Анализировали 10 минутные интервалы кардиотокограммы с вычислением следующих показателей: базального уровня частоты сердечных сокращений, частоту и амплитуду мгновенных осцилляций, амплитуду и продолжительность акцелераций и децелераций, вариабельность базального ритма (Fischer W. et al., 1976).

Метод оценки состояния новорожденного

Для определения состояния новорожденного использовалась шкала В. Апгар (1957). Оценка проводилась в конце первой и пятой минуты после рождения по пяти

наиболее важным клиническим признакам: сердечный ритм, дыхательная активность, рефлекторная возбудимость, мышечный тонус, окраска кожных покровов.

Метод нейросонографии новорожденного

Эхографическое сканирование головного мозга новорожденных проводили высокочастотными секторальными датчиками 5 - 7,5 МГц, с помощью аппарата Siemens SL - 450 (Япония). Сканирование выполняли в коронарной и сагиттальной плоскостях (Стрижаков А.Н., 1990).

Метод исследования матки после родов

Для выявления динамики обратного развития матки в послеродовом периоде в качестве скрининга у родильниц использовался метод ультразвукового сканирования. Эхографию осуществляли с помощью аппарата TOSHIBA - SAL 32B (Япония) с использованием конвексных датчиков 3,5 и 5 мГц. Характер инволюции матки оценивали путем измерения ее наружных и внутренних размеров на 5-е сутки. Для лучшей визуализации матки, эхографическое исследование проводили при наполненном мочевом пузыре. Для комплексной эхографической характеристики послеродовой матки оценивали ее положение, форму, состояние полости (Демидов В.Н., 1987).

Методы статистической обработки

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы "STATISTICA 6.0 for Windows". Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различий проверяли при помощи U-критерия Уилкоксона - Манна – Уитни (в случае независимых совокупностей) и W-критерием Уилкоксона (в случае зависимых совокупностей). Качественные признаки сравнивались при помощи точного теста (ϕ) Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения существования функциональных связей между параметрами вычисляли коэффициент корреляции R Спирмана, который считали достоверным при $p < 0,05$ (Лакин Г.Ф., 1990).

Методы стимуляции сократительной деятельности матки с использованием мизопростола и энзапроста

1. С целью подготовки шейки матки и стимуляции сократительной деятельности матки в работе был применен препарат мизопростол. Роженицам с интервалом в 4 часа интравагинально (в задний свод) вводили 20 мкг препарата (1/10 таблетки), от 1 до 2 раз, до появления регулярных схваток. Параллельно с каждым введением препарата струйно (медленно) проводили введение спазмолитиков. По показаниям, для обезболивания, использовали наркотические анальгетики или эпидуральную анальгезию
2. Для подготовки шейки матки и родовозбуждения применяли энзапрост. В одной ампуле (в 1мл раствора) содержится 5 мг вещества. Препарат вводили с помощью инфузомата с начальной скоростью 5 - 10 мл/час, постепенно доводя скорость введения до 10-20 мл/час. Одновременно с введением энзапроста проводили инфузию спазмолитиков. Для обезболивания, по показаниям, использовали наркотические анальгетики или эпидуральную анальгезию.

Результаты исследования и их обсуждение

При выполнении работы проведено обследование 138 рожениц и их новорожденных в условиях акушерской клиники Сибирского государственного медицинского университета.

Все обследованные роженицы в основном относились к средней и высокой степени риска по развитию аномалии родовой деятельности и перинатальной патологии (91,6% - в основной и 93,6% - в контрольной соответственно). Оценку степени риска в баллах проводили по следующим критериям: социально - биологический анамнез, акушерско - гинекологический анамнез, экстрагенитальная патология матери, осложнения данной беременности, оценка состояния плода. У рожениц основной и контрольной групп степени риска достоверно не различались ($P > 0,05$).

По анамнестическим данным, течению данной беременности, степени риска развития аномалии родовой деятельности и перинатальной патологии, по количеству госпитализаций при данной беременности роженицы основной и контрольной групп были идентичны.

Оценку течения родов проводили по следующим клиническим критериям: срок беременности, время от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до поступления в стационар, степень зрелости шейки матки (по Бишопу), время от преждевременного разрыва плодных оболочек до начала родовозбуждения, интервал времени от момента введения препарата до начала развития родовой деятельности, доза вводимых препаратов, общая продолжительность родов; продолжительность первого, второго и третьего периодов родов и безводного периода, применение спазмолитиков, наркотических анальгетиков, и эпидуральной анестезии в родах, наличие аномалий родовой деятельности, родовой травматизм и кесарево сечение, кровопотеря в родах, артериальное давление, пульс и температура тела рожениц.

У всех обследованных пациенток срок беременности составил 37 -41 недели. Время от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до поступления в стационар в основной и в контрольной группах достоверно не различались (в среднем $1,79 \pm 0,15$ часа и $1,65 \pm 0,12$ часа соответственно) ($P > 0,05$). Степень зрелости шейки матки, на момент поступления в стационар в обеих группах оценивалась как "незрелая" или "созревающая" ($P > 0,05$). Показатели времени от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до начала родовозбуждения в основной группе соответствовали таковым в контрольной группе ($2,82 \pm 0,10$ и $2,79 \pm 0,14$ часа соответственно) ($P > 0,05$). Интервал времени от введения препаратов до развития родовой деятельности оказался достоверно короче в группе рожениц получавших мизопростол ($0,75 \pm 0,49$ часа) по сравнению с группой рожениц получавших энзапрост ($1,93 \pm 0,08$ часа) ($P = 0,036$) - в 2,6 раза (табл. 1).

В основной группе начальная доза мизопростола - 20мкг применялась (интравагинально) у 59 рожениц. Повторное введение препарата в той же дозе (т.е. суммарная доза составила 40 мкг), через 4 часа от момента первого введения потребовалось только у одной (1,7%) женщины. При интравагинальном применении мизопростола роженицы чувствовали себя комфортно. Все женщины имели возможность свободного передвижения. Ни одна из пациенток не предъявляла жалоб на появление побочных реакций.

В контрольной группе начальная доза энзапроста -1,0 мл со скоростью 5-10мл/ч вводилась 79 пациенткам. При этом 14(18%) роженицам потребовалось увеличение

дозы. Скорость введения увеличивалась до 10-20 мл/ч, то есть в среднем потребовалось двухкратное увеличение дозы (P=0,002).

Таблица 1

Преиндукционные параметры у обследованных рожениц

| Показатели | Мизопростол (n=59) | | | Энзапрост (n=79) | | | p |
|---|--------------------|------|------|------------------|------|------|--------------|
| | X±m | Min | Max | X±m | Min | Max | |
| Время от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до поступления в стационар, часы | 1,79±0,15 | 0,25 | 5,00 | 1,65±0,12 | 0,33 | 5,00 | 0,30 |
| Степень зрелости шейки матки по Бишопу, баллы | 3,49±0,13 | 3,00 | 8,00 | 3,77±0,08 | 2,00 | 5,00 | 0,66 |
| Время от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до начала родовозбуждения, часы | 2,82±0,10 | 1,20 | 5,00 | 2,79±0,14 | 1,00 | 8,00 | 0,85 |
| Интервал от момента введения препарата до начала родовой деятельности, часы | 0,75±0,49 | 0,33 | 1,17 | 1,93±0,08 | 0,33 | 5,67 | 0,036 |

Все роженицы получавшие энзапрост испытывали дискомфорт из-за вынужденного горизонтального положения на боку в течение продолжительного времени и были ограничены в движении. Кроме того, 9(11,4%) женщин предъявляли жалобы на чувство жжения по ходу вены и 12(15,2%) - отмечали тошноту.

Дополнительное введение 5 ЕД окситоцина для усиления родовой деятельности потребовалось при использовании энзапроста у 9(11,4%) женщин, а при применении мизопростола это проводилось лишь у одной (1,7%) женщины (P=0,028).

Состояние женщин обеих групп в родах было удовлетворительное. Однако, анализируя показания артериального давления в исследуемых группах, выявленная разница оказалась достоверной. В контрольной группе достоверно выше было как систолическое (P=0,011), так и диастолическое давление (P=0,043). При анализе пульса и температуры рожениц значимых различий в обеих группах выявлено не было (P>0,05).

При сравнении общей продолжительности родов в основной и контрольной группах отмечалось достоверное различие (6,28±0,41 и 9,08±0,39 часа соответственно) (P=0,026). Продолжительность первого периода родов в основной группой в среднем составила 5,89±0,41 часа, в группе с применением энзапроста в среднем - 7,98±0,01 часа (P=0,035), что указывает на более эффективное действие

мизопростола. Продолжительность второго и третьего периодов родов достоверно не различались в основной и контрольной группах (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика родов у обследованных рожениц

| Показатели | Мизопростол (n=59) | | | Энзапрост (n=79) | | | p |
|--|---------------------|--------|-------|---------------------|-------|--------|--------------|
| | X±m | Min | Max | X±m | Min | Max | |
| Общая продолжительность родов, часы | 6,28±0,41 | 2,42 | 16,45 | 9,08±0,39 | 2,91 | 17,83 | 0,026 |
| Продолжительность первого периода, часы | 5,89±0,41 | 0,37 | 15,00 | 7,98±0,01 | 2,00 | 16,33 | 0,035 |
| Продолжительность второго периода, минуты | 30,09±1,89 | 10,00 | 70,00 | 34,68±2,31 | 10,00 | 145,00 | 0,09 |
| Продолжительность третьего периода, минуты | 10,65±0,33 | 5,00 | 20,00 | 11,67±0,61 | 10,00 | 30,00 | 0,73 |
| Продолжительность безводного периода, часы | 7,90±0,40 | 2,25 | 18,67 | 10,75±0,36 | 5,08 | 21,33 | 0,001 |
| Кровопотеря в родах, мл | 243,22±15,55 | 100,00 | 600,0 | 304,43±15,42 | 150,0 | 700,00 | 0,001 |

Кроме того, у рожениц контрольной группы выявлена положительная корреляционная связь между сопутствующей гинекологической патологией и увеличением общей продолжительностью родов. Из гинекологической патологии наиболее часто встречаются эрозия шейки матки и хронический аднексит. В группе рожениц получавших энзапрост положительная корреляционная связь отмечается на удлинении общей продолжительности родов ($R=0,31$, $P= 0,005$) и третьего периода родов ($R=0,28$, $P=0,029$).

Роженицам обеих групп в родах применяли спазмолитики, наркотические анальгетики и эпидуральную анестезию, но в группе с использованием мизопростола достоверно меньшему количеству женщин потребовалось применение спазмолитиков в латентную и активную фазы родов и наркотических анальгетиков в латентную фазу родов ($P < 0,05$).

Роды в группе с применением мизопростола протекали физиологичнее, чем в группе с применением энзапроста (табл. 3). Сокращения мышц матки были более координированные как в дне матки, так и в нижнем сегменте (на этапах укорочения шейки матки и на раскрытии 2 - 4 см). Это, по-видимому, связано с избирательным действием простагландинов на дно матки и нижний сегмент. По данным ряда авторов, проводивших исследования влияния простагландинов на различные отделы

беременной матки, простагландин E1 в небольших дозах вызывает в миометрии дна матки и нижнего сегмента более физиологичные сокращения. При применении простагландина F2 - альфа для сокращения миометрия в нижнем сегменте матки требуются большие дозы, что в свою очередь приводит к дискоординации родовой деятельности (Глаголева Е.А., Никонов А.П., 2000; Сидорова И.С., 2000; Абрамченко В.В. 2003; Ngai S.W., 2000; Wilson E.A., 2000; Torday J.S., 2000; Abel M.N., 2000; Lerda M., 2001).

Таблица 3

Дискоординация родовой деятельности у рожениц

| Место регистрации Δt с, и состояние шейки матки | | Мизопропростол (n=59) | | Энзапрост (n=79) | | P |
|---|------------------------|-----------------------|-----|------------------|------|-------|
| | | Абсол. число | % | Абсол. число | % | |
| Дно матки | Укорочение шейки матки | 3 | 5,1 | 24 | 30,4 | 0,001 |
| | Раскрытие 2-4 см | 3 | 5,0 | 22 | 28 | 0,001 |
| | Раскрытие 5-7 см | 0 | 0,0 | 5 | 6,3 | 0,06 |
| | Раскрытие 8-10 см | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,0 |
| Нижний сегмент | Укорочение шейки матки | 5 | 8,5 | 25 | 31,6 | 0,001 |
| | Раскрытие 2-4 см | 3 | 5,1 | 23 | 29,1 | 0,001 |
| | Раскрытие 5-7 см | 0 | 0,0 | 1 | 1,3 | 0,57 |
| | Раскрытие 8-10 см | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,0 |

При применении мизопростола реже регистрировались дистоция шейки матки (P=0,024), дискоординированные сокращения мышц матки (ДСММ) по гипотоническому типу (P=0,021) и в три раза реже быстрые роды (P=0,045) (табл. 4).

Операция кесарево сечение по поводу дискоординированного сокращения мышц матки по гипотоническому типу проводилась меньшему количеству рожениц основной группы, чем в контрольной (P=0,005).

Таблица 4

Нарушения сократительной деятельности матки в родах у обследованных рожениц

| Показатели | Мизопропростол (n=59) | | Энзапрост (n=79) | | P |
|-------------------------------|-----------------------|------|------------------|------|-------|
| | Абсол. число | % | Абсол. число | % | |
| Нет патологии | 29 | 49,1 | 11 | 14 | 0,024 |
| Дистоция шейки матки | 15 | 25,4 | 34 | 43 | 0,024 |
| ДСММ по гипотоническому типу | 9 | 15,3 | 25 | 31,6 | 0,021 |
| ДСММ по гипертоническому типу | 6 | 10,2 | 9 | 11,4 | 0,52 |
| Стремительные роды | 1 | 1,7 | 4 | 5,1 | 0,27 |
| Быстрые роды | 3 | 5,1 | 12 | 15,2 | 0,045 |

Таким образом, интравагинальное введение мизопростола вызывает заметное улучшение характеристик шейки матки, выражающееся в ее размягчении, укорочении и увеличении проходимости цервикального канала. Кроме того, мизопропростол включая

автоматизм развития родовой деятельности, вызывает синхронные и координированные сокращения матки с достаточно полной ее релаксацией.

Продолжительность безводного периода в группе рожениц при применении мизопростола составила $7,90 \pm 0,40$ часов, а в группе при применении энзапроста - $10,75 \pm 0,36$ часов ($P=0,001$).

Общая кровопотеря при консервативном родоразрешении составила в среднем $243,22 \pm 15,55$ мл в основной группе и $304,43 \pm 15,42$ мл у рожениц контрольной группы ($P=0,001$). Это, по - видимому, связано с тем, что мизопростол оказывает агрегатное и вазоконстрикторное действие, способствующее ограничению кровопотери в родах (Сидорова И.С., 2000; Абрамченко В.В., 2003; Diab K.M.; Ramy A.R., 1999; El-Refaey H., Nooh R., O` Brien P. et al., 2000).

Осложнение родового акта как ручное отделение и выделение последа отмечалось лишь в группе с применением энзапроста ($P= 0,003$). В группе с применением мизопростола этого осложнения не было. По другим осложнениям родового акта (разрыв шейки матки, разрыв влагалища, эпизиотомия) достоверных различий в группах выявлено не было ($P>0,05$).

Изучение связи анамнестических данных и эффективности сократительной деятельности матки было проведено в основной и в контрольной группах. Оценка проводилась по следующим параметрам: возраст рожениц, время начала менструального цикла, регулярность цикла, наличие болевого синдрома, наличие эрозии шейки матки, количество беременностей и родов.

Сравнительный анализ показал, что у рожениц группы мизопростола в возрасте до 30 лет, с началом менструального цикла в 10-14 лет, с регулярным менструальным циклом, с наличием выраженного болевого синдрома во время менструации регистрировались более эффективные схватки как в дне матки, так и в нижнем сегменте (на этапах укорочения и раскрытия шейки матки на 2 - 4 см). Так же у рожениц, в анамнезе которых отмечалась эрозия шейки матки, у первобеременных и повторнобеременных женщин, у первородящих и повторнородящих женщин регистрировалась достоверно более эффективная сократительная деятельность матки при применении мизопростола в дне матки и нижнем сегменте на всех этапах раскрытия шейки матки ($P<0,05$). Эти результаты совпадают с данными некоторых авторов, проводивших подобные исследования (Абрамченко В.В., 2003; Zuckerman H., 1998; MacIsaac L., 1999; Ngai S.W., 2000; Wilson C., 2000; Wing D.A., 2000; Bartha J.L., 2000; Kwon J., 2001).

Для получения более полного сравнения эффективности сократительной деятельности матки в исследуемых группах, были проанализированы такие показатели как: степень зрелости шейки матки на момент поступления в стационар; интервал времени с начала родовозбуждения до развития родовой деятельности; наличие дистонии шейки матки; дискоординированные сокращения мышц матки; продолжительность безводного периода.

По данным сравнительного анализа выявлено достоверно более эффективное действие мизопростола на сократительную деятельность матки при "незрелой" шейки матки, сформировавшейся дистонии шейки матки, при ДСММ по гипотоническому типу и продолжительном безводном периоде как в дне матки, так и в нижнем сегменте (при укорочения шейки матки и на раскрытии 2 - 4 см) ($P<0,05$).

Следовательно, более эффективная сократительная деятельность матки наблюдалась у рожениц, которым в родах применялся мизопростол.

Оценку характеристик функционального состояния плода в родах проводили по следующим параметрам: базальная частота сердечных сокращений, вариабельность базального ритма, частота и амплитуда мгновенных осцилляций, амплитуда и продолжительность акцелераций и децелераций. Полученные данные показали, что результаты кардиотокографии (КТГ) в группе с применением мизопроста были достоверно выше, чем в группе с применением энзапроста (табл. 5).

Признаки хронической внутриутробной гипоксии плода (относительно высокий ритм базальной частоты сердечных сокращений, монотонный ритм, низкие вариационные характеристики, длительные осцилляции) определялись в основной группе в 11,9%, а в контрольной группе в 33% случаев ($P=0,012$).

Таблица 5

Показатели кардиотокографии плода в родах у рожениц ($X \pm m$, %, P)

| Показатели | Мизопростол (n=59) | Энзапрост (n=79) | p |
|--|-----------------------|---------------------|-------|
| Базальный ритм, уд/мин | 136,4±4,2 | 156,8±2,3 | 0,001 |
| Мгновенные осцилляции: амплитуда, уд/мин | 23,9±1,8 | 17,2±2,0 | 0,038 |
| Число осцилляций | 8,3±0,9 | 5,7±0,6 | 0,027 |
| Акцелераций | | | |
| Число | 6,6±0,3 | 4,4±0,5 | 0,039 |
| Спорадические | 59 (100%) | 75 (95%) | 0,10 |
| Периодические | 0,0 | 4 (5%) | 0,10 |
| Децелерации | | | |
| Отсутствуют | 53(89,8%) | 68(86%) | 0,35 |
| Ранние | 6(10,2%) | 9(11,4%) | 0,52 |
| Поздние | 0,0 | 2(2,5%) | 0,33 |
| Баллы | 8,59±0,14 | 8,08±0,11 | 0,041 |

Кроме того, в группе рожениц с применением энзапроста, при проведении корреляционного анализа, выявлена отрицательная корреляционная связь между показателями КТГ плода и интервалом времени от введения препарата до начала родовой деятельности. Коэффициент корреляции Спирмана R составил - 0,36 ($P=0,041$). Чем длительнее был интервал времени до начала родовой деятельности, тем хуже были показатели кардиотокографии плода. Подобной зависимости при применении мизопроста выявлено не было. Следовательно, при применении мизопроста в родах функциональное состояние плода более благоприятно. Мизопростол сохраняет маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток на должном уровне. Кроме того, взаимодействуя с гормонами фетальной зоны коры надпочечников, он стимулирует синтез сурфактанта, сохраняет должный уровень эндорфина в тканях мозга плода и плаценты, что, по-видимому, играет важную роль в сохранении антистрессовой устойчивости плода (Савельева Г.М., 1989; Кулаков В.И., 1998; Сидорова И.С., Макаров И.О., Быховщенко А.Н. и соавт., 2001).

Обследовано 59 новорожденных от матерей из основной группы и 79 новорожденных от матерей из контрольной группы. Все новорожденные родились живыми (табл. 6).

Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте, в основной группе составила $8,00 \pm 0,05$ баллов (min - 7,00, max - 9,00 баллов), в контрольной группе $7,68 \pm 0,06$ (min - 6,00 баллов, max - 9,00 баллов) ($P=0,043$). На пятой минуте в основной группе средняя оценка так же была достоверно выше и составила $9,06 \pm 0,05$ баллов (min - 8,0 баллов, max - 10,0 баллов), а в контрольной группе $8,49 \pm 0,06$ баллов (min - 7,00 и max - 9,00 баллов) ($P=0,042$).

Асфиксия легкой степени в основной группе выявлена у 7(11,9%) детей, а в контрольной группе - у 26 (33%) ($P=0,012$). Следовательно, у рожениц в группе с применением мизопроста достоверно реже рождались дети с признаками асфиксии. По данным исследований ряда авторов при применении мизопроста реже рождались дети с признаками асфиксии (Аксененко В.А., Никольская Т.Н., Хасьминский А.Г., 2001; Alfirvis Z., 2000; Howarth G., 2000; Gaussmann A., 2000).

Изучение физического развития новорожденных показало, что средняя масса тела у детей, средняя длина тела, средняя окружность головки в группах достоверно не отличались ($P>0,05$). Конъюгационная желтуха регистрировалась у детей основной группы и контрольной группы, но не носила затяжного характера ($P>0,05$).

Гипоксическо - ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС) легкой степени выявлены у 7(11,9%) детей основной группы и - у 15(18,9%) детей контрольной группы ($P>0,05$). Гипоксическая ишемия ЦНС средней степени тяжести в контрольной группе выявлена у 13(16,5%) ребенка и ни у одного в основной группе ($P=0,001$). Следовательно, неврологические показатели новорожденных значимо лучше в основной группе.

Таблица 6

Показатели по шкале Апгар новорожденных детей у обследованных рожениц

| Показатель в баллах | Мизопростол (n=59) | | Энзапрост (n=79) | | p |
|-------------------------|-----------------------|------|---------------------|------|-------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| На первой минуте | | | | | |
| 6 баллов | 0 | | 3 | 3,8 | 0,33 |
| 7 баллов | 7 | 11,9 | 23 | 29,2 | 0,012 |
| 8 баллов | 50 | 84,7 | 52 | 65,8 | 0,010 |
| 9 баллов | 2 | 3,4 | 1 | 1,3 | 0,57 |
| На пятой минуте | | | | | |
| 7 баллов | 0 | | 3 | 3,8 | 0,33 |
| 8 баллов | 12 | 20,3 | 37 | 46,8 | 0,001 |
| 9 баллов | 46 | 78,0 | 39 | 49,4 | 0,001 |
| 10 баллов | 1 | 1,7 | 0 | | 0,67 |

Проведенный корреляционный анализ, выявил положительную корреляционную связь в группе рожениц с применением энзапроста между общей продолжительностью родов, продолжительностью первого периода родов и неврологическими показателями новорожденных. Коэффициенты взаимозависимости по Спирману были равны $R=0,45$ ($P=0,003$) и $R=0,49$ ($P=0,004$) соответственно. Следовательно, чем продолжительнее первый период и общая продолжительность

родов, тем хуже неврологические показатели у новорожденных. Такой взаимообусловленности при применении мизопроста выявлено не было.

При проведении нейросонографии новорожденным достоверно выраженной патологии в обеих группах выявлено не было ($P > 0,05$).

Все родильницы основной группы со своими детьми были выписаны домой, в то время как 7 (8,9%) родильниц контрольной группы переведены в отделение патологии новорожденных в связи с дальнейшим обследованием и лечением детей. Таким образом, данные клинического наблюдения за течением раннего неонатального периода свидетельствуют о более благоприятном воздействии мизопроста при родостимуляции на новорожденных (Сидорова И.С., 2000; Аксененко В.А., 2001; Абрамченко В.В., 2003; Nunes F., 1999; Belfrage P., 2000; Alfirevis Z., 2000; Howarth G., 2000).

У родильниц основной группы отсутствовали послеродовые осложнения. В контрольной группе они были диагностированы у 14 (17,7%) женщин, лохиометра - у 6 (6,7%) родильниц ($P = 0,032$) и субинволюция матки - у 8 (10,1%) ($P = 0,010$).

При развитии послеродовых осложнений - у 14 (17,7%) родильниц в группе с применением энзапроста отмечали повышение температуры тела до 38°C . Пульс был учащен соответственно температуре.

При оценке ультразвуковых данных размеров матки на 5-ые сутки после родов наблюдаемые различия оказались значимыми (табл.7). Все эхографические показатели матки основной группы были достоверно меньше по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). По срокам пребывания в стационаре родильниц, отмечалось достоверно меньшее число койко-дней у женщин основной группы (среднее $6,6 \pm 0,2$ дня) при сравнении с контрольной группой (среднее $8,0 \pm 0,2$ дней) ($P = 0,001$).

Таблица 7

Эхографические данные инволюции матки родильниц на 5-ые сутки после родов ($X \pm m, P$)

| Ультразвуковые показатели | Мизопростол (n=59) | Энзапрост (n=79) | p |
|--|-------------------------------|-----------------------------|--------------|
| Длина матки, мм | $108,5 \pm 1,5$ | $114,7 \pm 2,6$ | <i>0,032</i> |
| Ширина матки, мм | $99,2 \pm 1,8$ | $107,9 \pm 2,2$ | <i>0,029</i> |
| Передне-задний размер матки, мм | $65,9 \pm 1,0$ | $68,3 \pm 0,7$ | <i>0,018</i> |
| Наибольший передне-задний размер полости матки, мм | $3,4 \pm 0,4$ | $4,5 \pm 0,1$ | <i>0,024</i> |

Следовательно, полученные данные указывают на отсутствие послеродовых осложнений в основной группе, на ускорение динамики обратного развития матки в послеродовом периоде и достоверно меньший срок пребывания в стационаре, чем в контрольной группе.

Таким образом, применение мизопроста является высоко эффективным методом родовозбуждения при преждевременном разрыве плодных оболочек. Стимулирующее влияние мизопроста на сократительную активность матки

заключается в регуляции внутриклеточного обмена, обеспечивающего синтез и ресинтез сократительных белков матки. В частности, простагландин E1 индуцирует выход ионов кальция из саркоплазматического ретикула во внутриклеточное пространство, что ведет к активации миозинкиназы и вызывает ритмические сокращения миометрия. Также он способствует снижению количества коллагенов в шейке матки, оказывает определенное релаксирующее воздействие на перешеек, шейку, нижний сегмент матки в отличие от простагландина F2 - альфа. Кроме того, простагландин E1 доминирует в начале родового акта, а простагландин F2 - альфа усиливает и поддерживает сократительную деятельность матки (Корхов В.В., Мац М.Н., 1994; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2000; Абрамченко В.В., 2003; Mitchel M.D., 2000; Chong S. et al., 2001; Carsten M.E., Miller J.D., 2003).

Интравагинальное применение мизопростола способствует развитию родовой деятельности при преждевременном разрыве плодных оболочек на фоне "незрелой" и "созревающей" шейки матки, нормализует дискоординированные сокращения мышц матки при укорочении шейки матки и ее раскрытии на 2 -4 см., сокращает кровопотерю в родах, снижает частоту абдоминальных родоразрешений и не влияет на функциональное состояние плода в родах и течение адаптационного периода у новорожденных.

Выводы

1. Интравагинальное применение мизопростола сокращает интервал времени от излития околоплодных вод до развития родовой деятельности в 2,6 раза, сокращает продолжительность первого периода родов (в 1,4 раза) общую продолжительность родов (в 1,5 раза) и безводного периода (в 1,4раза), по сравнению с внутривенным введением энзапроста.

2. При применении мизопростола дистоцию шейки матки регистрировали в 25,4%, дискоординированные сокращения мышц матки по гипотоническому типу - в 15,3%, быстрые роды - в 5,1%, абдоминальное родоразрешение - в 10,1% случаев. В то время как, при внутривенном применении энзапроста дистоция шейки матки отмечалась у 43% рожениц, дискоординированные сокращения мышц матки по гипотоническому типу - в 25%, быстрые роды - в 15,2%, абдоминальное родоразрешение - в 22,8% случаев.

3. Интравагинальное применение мизопростола оказывает более эффективное действие на сократительную деятельность матки при " незрелой" шейки матки и продолжительном безводном периоде на этапе укорочения шейки матки, а также при сформировавшейся дистоции шейки матки и дискоординированных сокращениях мышц матки по гипотоническому типу при укорочения шейки матки и ее раскрытии на 2-4см., чем энзапрост.

4. У новорожденных от матерей, в родах которым применялся мизопростол, асфиксия легкой степени диагностировалась в 11,9% случаев, гипоксическая ишемия центральной нервной системы легкой степени в 11,9% , средней степени тяжести отсутствовала, в то время как при применении энзапроста асфиксия легкой степени диагностировалась у 33% детей, гипоксическая ишемия центральной нервной системы легкой степени у 18,9% детей и средней степени тяжести у 16,5% детей.

5. У рожениц при интравагинальном применении мизопростола отсутствовали послеродовые осложнения. При применении энзапроста в послеродовом периоде отмечались лохиометра в 7,6 %, субинволюция матки - в 10,1% случаев.

Практические рекомендации

Роженице, с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной беременности на фоне "незрелой" и "созревающей" шейки матки, можно проводить индукцию родов интравагинальным введением 20 мкг мизопростола. При отсутствии родовой деятельности введение препарата повторяется в той же дозе через 4 часа. Параллельно проводится внутривенное введение спазмолитиков.

Список печатных работ опубликованных по теме диссертации

1. Эффективность синтетического аналога простагландина E1 мизопростола при родоразрешении беременных с незрелой шейкой матки // Охрана здоровья матери и ребенка 2001. Материалы третьего Российского научного форума. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. - Москва, 2001.- С. 290-291.(соавт. И.Д.Евтушенко, А.Ш. Махмутходжаев, Т.В.Иванова, И.А.Саадех)
2. Применение синтетического аналога простагландина E1 мизопростола при родовом излитии околоплодных вод // Фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Материалы 3-го Российского форума " Мать и дитя". - Москва, 2001. - С. 96-98. (соавт. А.Ш. Махмутходжаев, Т.В. Иванова, О.В. Паршина, И.Д. Евтушенко)
3. Применение мизопростола у беременных при родовом излитии вод / Клинические исследования лекарственных средств в России. Тезисы научных работ. Первая международная конференция " Клинические исследования лекарственных средств" 20-22 ноября 2001г, Москва, Россия. - С. 102-103. (соавт. И.Д. Евтушенко, А.Ш. Махмутходжаев, Т.В. Иванова, Е.В. Махмутходжаева, В.Н. Попова)
4. Применение синтетического аналога простагландина E1 для подготовки шейки матки и индукции родов / Клинические исследования лекарственных средств в России. Тезисы научных работ. Первая международная конференция "Клинические исследования лекарственных средств" 20-22 ноября 2001г, Москва, Россия. - С.104-105. (соавт. И.Д. Евтушенко, А.Ш. Махмутходжаев, Т.В. Иванова, О.В. Паршина, И.А. Рыжова, В.Н. Попова)
5. Родовозбуждение при отсутствии достаточной биологической готовности к родам // Сборник научных трудов, посвященных 110-летию кафедры акушерства и гинекологии СГМУ.-Томск, 2002.- С.106-111. (соавт. И.Д. Евтушенко, Т.В. Иванова, О.В. Паршина, И.А. Рыжова, В.Н. Попова, А.Ш. Махмутходжаев).
6. Применение синтетического аналога простагландина E1 для подготовки шейки матки и индукции родов // Бюллетень сибирской медицины. - 2003. № 3.- С.75-79 (соавт. И.Д. Евтушенко, А.Ш. Махмутходжаев, Т.В. Иванова, О.В. Паршина, И.А. Рыжова, В.Н. Попова,).
7. Способ индукции родов при родовом излитии околоплодных вод у женщин с доношенным сроком беременности на фоне незрелой и созревающей шейки матки // Изобретения. Полезные модели. Москва, 2003. - № 29. - С. 244.(соавт. И.Д. Евтушенко, А.Ш. Махмутходжаев, Т.В. Иванова)

Изобретения:

Патент на изобретение "Способ индукции родов при дородовом излитии околоплодных вод у женщин с доношенным сроком беременности на фоне незрелой и созревающей шейки матки" № 2214248 от 20 октября 2003 (совт. И.Д. Евтушенко, А.Ш. Махмутходжаев, Т.В. Иванова).