

Сучасні аспекти використання міфепристону в передіндукції та індукції пологів

С.І. Жук, Н.Г.Прядко, Н.Я. Жилка

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

В огляді літератури представлені сучасні погляди на передіндукцію та індукцію пологів як ланки одного фізіологічного процесу. Висвітлені дані про використання антигестагенів для підготовки шийки матки до індукції пологів (пологозбудження).

Ключові слова: індукція пологів, передіндукція пологів, пологодження, антигестагени, міфепристон.

Гармонічне входження роділлі в процес народження дитини є запорукою оптимального перебігу всіх етапів пологового процесу та збереження здоров'я матері і новонародженого. Порушення фізіологічного процесу підготовки організму жінки до пологів значною мірою призводить до розвитку ускладнень та можливих несприятливих віддалених наслідків. Тому, увагу як науковців, так і практиків продовжують привертати шляхи зниження частоти перинатальних ускладнень та дослідження сучасних методів підготовки шийки матки до пологів. Кожне покоління дослідників та лікарів відкриває нові аспекти надзвичайно складного та багатогранного процесу пологової діяльності і пропонує застосування таких засобів та методів його ведення, які відповідають поточним соціальним запитам, рівню наукових досягнень та прийнятним медичним підходам.

Так, відхід за останнє десятиріччя від нещодавно панівної тактики «акушерської агресивності», відмова від схеми пологодження, яка полягала у виконанні амніотомії без достатньої підготовки шийки матки, цілком виправдана, оскільки подібна тактика є безпосереднім чинником аномалій пологової діяльності, страждання плода, пологового травматизму, оперативного розродження за екстреними показаннями та ін. На нинішньому етапі розвитку акушерської допомоги сформувалась стала тенденція повернення до класичних підходів на основі вичікувальної тактики.

Однак завжди в акушерстві залишається ймовірність розвитку патологічних станів чи з боку матері, чи з боку плода, коли ризики, пов'язані з очікуванням спонтанних пологів, більш суттєві, ніж такі, які можуть виникнути при ятрогенному скороченні тривалості вагітності та/або застосуванні методів пологодження. Тому, як зазначає Л.Г. Назаренко (2013), в нинішній час в акушерській клініці склалися передумови для того, щоб поняття «активне ведення пологів» закономірно поступилося місцем світогляду «активного управління ризиками» [1].

Розвиток регулярної пологової діяльності формується з багатьох різнопланових факторів. За умови неускладненого перебігу пологів виникає ауксотонічний ефект – постійне зростання тонуусу матки при прогресуванні пологового акту. Розвивається так званий феномен потрійного низхідного градієнта й домінанти дна. Для фізіологічної пологової діяльності характерними є реципрокність скоротливої діяльності тіла матки і нижніх її відділів, координація по вертикалі й горизонталі, а також чітка різниця в тривалості окремих фаз маткового циклу (початок і наростання скорочення матки в кілька разів коротші, ніж розслаблення міометрія). Фізіологічний перебіг цих процесів відбувається лише за умови підготовленості організму жінки до пологів.

Ефективність пологової діяльності залежить також і від опору нижнього сегмента матки та шийки. Високий опір внаслідок спастичного стану тканин перешийку й шийки клінічно проявляється гальмуванням пологів та розвитком таких патологічних станів, як дистоція, дискоординація або слабкість скоротливої діяльності матки [2–4]. Тому вивчення та впровадження малоінвазивних фізіологічних методів прискорення дозрівання шийки матки з доведеною ефективністю є надзвичайно актуальним завданням для попередження агресивних медичних технологій. До порушення системи регуляції скоротливої діяльності матки також призводять розлади стану фетоплацентарного комплексу [2, 3].

Важливе значення на всіх етапах процесу пологів відіграють статеві стероїди, а саме прогестерон та утеротонік [5, 6]. Протягом вагітності прогестерон забезпечує релаксацію міометрія і блокує генералізовані скорочення матки. Наприкінці вагітності така гальмівна дія прогестерону слабшає і розрізнені скорочення утероміоцитів генералізуються, що спричиняє розвиток регулярної пологової діяльності [7]. Доведено, що розвиток пологової діяльності залежить не від вмісту естрадіолу і прогестерону в плазмі крові, а від чутливості утероміоцитів до статевих стероїдів, що зумовлено станом рецепторного апарату міометрія. При цьому, концентрація прогестерону напередодні пологів не змінюється [8, 9]. Тому одним із напрямків наукових досліджень є пошук шляхів зниження активності прогестерону.

Дослідження, які Н.Д. Гаспарян і Е.Н. Карева (2008) провели спеціалізованими біохімічними методами, виявили основні порушення функціонування статевих стероїдів на клітинному рівні. Було доведено, що одним з механізмів розвитку порушень скоротливої діяльності матки є порушення чутливості міометрія до стимулювальної дії натурального антигестагену – метаболіту самого прогестерону (5 α -дигідропрогестерону) [9]. Антигестагени нейтралізують гальмівну дію прогестерону на синтез білка міжклітинних контактів (коннексину D43), рецепторів окситоцину, ІЛ-10, ІЛ-8 і експресію індуцибельної циклооксигенази в фібробластах шийки матки [10], тим самим сприяють об'єднанню розрізнених скорочень утероміоцитів в генералізовані, продуктивні, які запускають пологову діяльність. Це може бути основою для патогенетичного обґрунтування використання синтетичних антигестагенів у підготовці та індукції пологів.

Антигестагеном, що конкурує з прогестероном на рівні його рецепторів, є міфепристон. Це синтетичний стероїдний антипрогестин, механізм дії якого полягає у пригніченні або блокуванні рецепторів прогестерону. Такий ефект досягається за рахунок високої спорідненості молекули міфепристону до рецепторів прогестерону і глюкокортикоїдів, та, як свідчать результати досліджень *in vitro* і експерименти на тваринах, діє як конкурентний антагоніст прогестерону. Міфепристон значно збільшує чутливість міометрія до прогестерону, відновлює чутливість клітин міометрія до окситоцину, знижену під дією прогестерону. Він не взаємодіє з естрогеновими рецепторами, однак інгібує вплив естрогенів на матку. Механізм цієї дії ще не з'ясовано [11, 12].

Під впливом міфепристону відбувається збільшення рівня цАМФ і зниження рівня цГМФ у цитоплазмі клітин шийки матки, що забезпечує включення в процес руйнівних ферментів і зміни синтезу екстраклітинних матричних протеїнів і глікопротеїнів. Також призначення антигестагену призводить до фрагментації та дегенерації колагену [13]. Це спричиняє «дозрівання» шийки матки шляхом її пом'якшення, скорочення і подальшого розкриття [12]. Усунення гальмівного впливу прогестерону на експресію гена проколагенази стимулює вивільнення металопротеїнази (колагенази та деяких желатиназ) в міометрії. Також міфепристон має цілу низку метаболічних властивостей, які безпосередньо впливають на матково-плацентарний комплекс [14].

Отже, дія міфепристону реалізується через низку механізмів: гормональні зміни, стимуляція ендогенних простагландинів і цитокінів, що відповідає сучасним поглядам на ініціацію і розвиток пологової діяльності; при доношеній вагітності міфепристон стимулює «дозрівання» шийки матки та активує скоротливу діяльність матки [11, 12].

У наш час індукція пологів як метод розродження набуває все більшого поширення в акушерстві. У розвинених країнах близько 25% термінових пологів проводять із застосуванням індукції. За даними різних авторів, ця цифра може коливатися у межах 11,4–29,1% [1, 15, 16]. У країнах з більш низьким прожитковим рівнем цей показник є нижчим, в деяких випадках ці показники співпадають [17].

Для підготовки шийки матки до пологів і пологозбудження в останні роки все частіше використовують дефініції «передіндукція» та «індукція» пологів.

Доведено, що ефективність індукції залежить від стану шийки матки. Пологи, які розпочинаються за відсутності біологічної готовності шийки матки (зрілості), мають високу вірогідність ускладнень. У таких жінок висока ймовірність передчасного розриву плодових оболонок (75,6%), аномалій пологової діяльності, близько 28% з яких припадає на слабкість скоротливої діяльності матки [19]. У кожній п'ятій жінці з незрілою шийкою матки пологи закінчуються оперативним шляхом, у 25% роділець спостерігаються травматичні ушкодження шийки матки, приблизно у 10% – гіпотонічні кровотечі в ранній післяпологовий період. При цьому високими є також показники перинатальної захворюваності і смертності (31,8%) [20–23].

С. Le Ray і співавтори (2007) вивчили перебіг індукованих пологів у 5046 жінок з низьким рівнем ризику і також довели, що вірогідність оперативного розродження збільшується у випадках, коли індукцію проводять при незрілій або недостатньо зрілій шийці матки (за шкалою Бішопа < 5 балів), і зменшується за умов дотримання вимог протоколів – проведення індукції при зрілій шийці [24]. Тому передіндукція пологів («дозрівання шийки матки» cervical ripening) розглядається як етап підготовки шийки матки до пологів і її обов'язково слід проводити при незрілій або недостатньо зрілій шийці матки [25]. Індукція ж пологів (пологозбудження) – це втручання, спрямоване на ініціювання пологової діяльності до її самовільного початку з метою досягнення вагінального розродження [26].

Ураховуючи зазначене вище, зрозуміло, що передіндукцію та індукцію пологів слід розглядати як ланки одного фізіологічного процесу, спрямованого на забезпечення розродження у ситуації, коли пролонгування вагітності більш небезпечно, ніж самі пологи, навіть спричинені штучним шляхом.

Безумовно, головною вимогою до передіндукції та індукції пологів є зниження кількості ускладнень та покращання материнських і перинатальних наслідків. Ці процедури слід проводити тільки за наявності чітких медичних показань, коли очікуваний позитивний ефект переважає над по-

тенційними ризиками [11]. Передіндукція та індукція пологів не є абсолютно безпечними і для багатьох пацієнток пов'язані з певним дискомфортом. Тому, успіх визначається конкретною стратегією їх проведення, яка включає всебічне оцінювання акушерської ситуації та чітке визначення показань і протипоказань, вибір часу проведення, визначення методу або послідовності методів з оцінювання механізмів дії препаратів й обґрунтуванням їхнього застосування в конкретній клінічній ситуації. Такий підхід до передіндукції та індукції пологів є засобом профілактики можливих ускладнень у пологах та післяпологовий період [18, 27].

Використання міфепристону для індукції пологів деякі автори вважають недоцільним у зв'язку з недостатньою кількістю даних [28, 29]. Тим не менш, міфепристон продовжує активно вивчатися і все ширше використовується на практиці [30]. D. Gallot і співавтори (2004) отримали позитивний ефект від застосування міфепристону після 41-го тижня вагітності у понад 50% спостережень [31]. Fassett M.J. і Wing D.A. (2008) за допомогою зовнішньої токодинамометрії з'ясували, що пероральне застосування міфепристону в термін 41 тиж вагітності достовірно збільшує скоротливу активність матки у порівнянні з плацебо без додаткового застосування токолітичних засобів [23].

Найбільш ефективною передіндукція міфепристоном є при незрілій шийці матки [32, 33]. В.А. Петрухін і співавтори (2013) повідомляють про 120 випадків застосування міфепристону з метою підготовки шийки матки до пологів. У перші дві доби на фоні застосування міфепристону пологова діяльність розвинулась у 34,1% пацієнток, у наступні 3–5 днів регулярні перейми мали місце у 22,5%. Також автори зазначають, що найкращий ефект було отримано при зрілості шийки матки 3–4 бали за шкалою Бішопа, у разі меншої зрілості (0–2 бали) рекомендують застосовувати комбінацію антигестагенів та простагландинів [34]. У дослідженні J. McGill та співавторів (2007) з'ясовано, що протягом 48 год у 66 % жінок почалась спонтанна пологова діяльність на зрілій шийці матки [35].

У Кокранівському систематичному огляді (2009), який охоплює 10 досліджень з включенням 1108 жінок, відзначається, що доза міфепристону у 200 мг є ефективною для дозрівання шийки матки протягом 72 год, і хоча зустрічались порушення частоти серцевих скорочень плода, не було виявлено жодних інших показників погіршення стану плода [29]. Також у роботі О.Р. Баєва (2011) представлено результати ефективного застосування 200 мг міфепристону двічі з інтервалом 24 год в підготовці до пологів, ініціації пологової діяльності у жінок групи ризику щодо аномалії пологової діяльності [15]. Е.Г. Гуменюк зі співавторами (2012) також відзначають високу ефективність наведеної вище схеми, за якою вони провели пологи у 154 жінок, з них розвиток пологової діяльності відбувся у 98,7% пацієнток без несприятливих перинатальних наслідків. Висока частота оперативного розродження (30,5%), яка мала місце в наведеному дослідженні, пояснюється авторами поєднанням акушерської та екстрагенітальної патології у групі дослідження, що у більшості випадків стало показанням до проведення передіндукції та індукції [36].

Слід зазначити, що за допомогою міфепристону пологова діяльність не тільки розвивається, а й підтримується на достатньо продуктивному рівні. Це відображається в тому числі й у зниженні частоти застосування полого стимуляції, з одного боку, а з іншого – повідомляється про збільшення вагінальних оперативних втручань, але без загального погіршення неонатальних показників [29].

У вже описаному нами дослідженні Н.Д. Гаспарян та Е.Н. Каревої (2003) було виявлено, що протягом підготовки шийки матки до пологів міфепристоном та у процесі пологів,

вміст естрадіолу і прогестерону в плазмі периферійної крові статистично достовірно не змінювався, що було очікуваним виходячи зі схеми призначення і механізму дії антигестагену [8]. А от вивчення рівня рецепторів статевих стероїдів в біоптатах міометрія виявило їхнє зниження у жінок з вираженою біологічною неготовністю організму до пологів. Після проведеної підготовки міфепростоном динаміка рецепторів естрогенів (RE) та прогестерону (RP) не відрізнялась від контрольної групи. Так, співвідношення рецепторів статевих гормонів в міометрії до підготовки антигестагеном складало 0,9, а після – відповідно в 2 рази вище, що створювало сприятливі умови для розвитку пологової діяльності. Клінічно це проявлялось дозріванням шийки матки. У процесі пологів динаміка коефіцієнта RP/RE була такою самою, як і при фізіологічних пологах [8].

Також ґрунтовно доведено, що застосування міфепростону знижує ймовірність кесарева розтину у порівнянні із плацебо, або у випадках спонтанних переймів [29, 35]. Натомість, в огляді зазначається, що потрібні подальші дослідження впливу міфепростону на дозрівання шийки матки у порівнянні з іншими препаратами, що використовують на теперішній час [29].

В.А. Prairie та співавтори (2007) відзначають більш низький рівень болючості при дозріванні шийки матки із застосуванням міфепростону у порівнянні з ламінаріями [37]. Дані літератури свідчать, що розвиток аномалій пологової діяльності при застосуванні міфепростону має місце у 12,5–18,8%, частота кесарева розтину коливається від 11,4% до 23,3% [34, 38, 39].

Цікавим видається той факт, що в університетських клініках США частота індукції пологів з різних показань є нижчою, ніж у комунальних закладах: 22–32% проти 22–40%, без різниці у частоті кесаревих розтинів і це при тому, що пацієнтки клінічних закладів мають більшу кількість супутньої та поєднаної патології [40, 41]. Це спростовує думку про підвищення частоти кесарева розтину і ще раз підтверджує ефективність застосовуваних методик при професійному їх використанні [1, 42].

Клінічна Настанова Королівського коледжу Великої Британії акушерства та гінекології щодо ведення завмерлої вагітності в пізніх термінах одним з пунктів менеджменту розглядає індукцію пологів міфепростоном і простагландінами та/або механічними методами в контексті клінічних досліджень [43]. У цьому самому документі зазначається, що комбінацію міфепростону з простагландінами слід рекомендувати в першу чергу для індукції пологів, а у жінок з рубцем на матці цей препарат може бути використаний окремо, без застосування простагландинів, для підвищення шансів початку пологової діяльності протягом 72 год [43].

Лондонський Національний Інститут здоров'я в оновленій Настанові 2008 року рекомендує у разі внутрішньоутробної загибелі плода, якщо є ознаки розриву плодових оболонок, інфекції або кровотечі, розглядати індукцію пологів як кращий варіант менеджменту такого стану. Якщо жінка з внутрішньоутробною загибеллю плода вибирає індукцію пологів, має бути запропоновано міфепростон per os з подальшим використанням вагінального PGE₂ або PGE₁. Вибір і доза вагінальних простагландинів залежать від клінічних обставин, наявності препаратів та локальних протоколів [28, 44].

Цікавим є Кокранівський огляд робіт з вивчення різних методів індукції пологів при доношеній вагітності в амбулаторних умовах [45]. Проведено аналіз 28 досліджень, що включали 2616 жінок, індукції проводили простагландінами E₂ (ПГЕ₂) з вагінальним і інтрацервікальним шляхом введення, мізопростолом з вагінальним і пероральним введенням, ізосорбідом мононітратом, міфепростоном, естрогенами та акупунктурою. Результати свідчать, що проведення індукції пологів в амбулаторних умовах можлива, серйозні

побічні ефекти зустрічаються рідко, але неможливо виділити якийсь метод як найкращий.

Таким чином, напрацьовані результати дають можливість скерувати зусилля на систематизацію вже наявних акушерських та перинатальних профілактичних і лікувальних технологій та розроблення найбільш прийнятних схем їхнього використання і обережнішого підходу до застосування оперативного розродження за рахунок ширшого впровадження методів ведення пологів без акушерської агресії.

Як відомо, для плода пологи є не тільки стресом, а й потужним адаптаційним фактором на шляху підготовки до позаутробного життя. Послідовне проходження всіх етапів фізіологічного процесу забезпечує запуск низки ендогенних факторів більш швидкого пристосування новонародженого до нових умов існування. Адаптація ж новонароджених після кесарева розтину відбувається менш сприятливо, оскільки операція кесарева розтину несе в собі чисельні ризики для матері та плода, у сучасному науково-практичному акушерському середовищі беззаперечним є погляд на переваги природного шляху розродження за інших рівних умов перед оперативним [21].

Основними методами оцінювання стану плода на рівні з традиційною аускультатцією є кардіотокографія (КТГ), ультразвукове дослідження (УЗД) та доплерометрія кровотоку в системі мати–плацента–плід.

Аналізуючи особливості перебігу пологів та стан новонароджених у постнатальний період при застосуванні методів підготовки шийки матки, автори зазначають зниження ускладнень зі сторони матері та плода. В.Є. Радзинський, І.М. Ордянц зі співавторами (2009) провели передіндукційну підготовку шийки матки з використанням міфепростону 63 роділяям, всі діти народилися живими, 93,6% з них мали оцінку за шкалою Апгар 8–10 балів. У стані важкої асфіксії народилися 4,8% дітей. Співставні дані приводить В.А. Петрухін зі співавторами (2013) – 96,6% новонароджених отримали високий бал за шкалою Апгар (7–10 балів) та Е.Г. Гуменюк зі співавторами (2012) – всі діти народилися живими, оцінка за шкалою Апгар 8–10 балів у 91,6%, 5–7 балів у 8,4% новонароджених [34, 36, 38]. В.Г. Волков і співавтори (2013) визначили, що у таких пацієнток рідше виникали показання для оперативного розродження; менше виявлялося патологічних станів новонароджених, а саме – церебральна ішемія, жовтяниця новонароджених, перелом ключиці, кефалогематома; відзначалась більш висока психологічна прийнятність методу для пацієнтки; можливість використання при кольпітах різної етіології та бактеріальному вагінозі [46].

О.Р. Баєв та В.П. Рум'янцева (2011) провели порівняння даних КТГ при пологозбудженні міфепростоном та окситоцином і з'ясували, що виражена брадикардія і повторні пізні децелерації при застосуванні міфепростону зустрічаються рідше [11]. Також автори зазначають, що найоптимальнішим за їхніми даними строком проведення передіндукції та індукції пологів є термін вігінності 40–41 тиж [47].

У роботі N. Berkane і співавторів (2005) доплерометричним методом оцінювання встановлено, що міфепростон під час індукції пологів не впливає на кровотік в артеріях пупкового канатика плода. Проте, у пацієнток, які отримували міфепростон, частіше спостерігалися зміни на КТГ-графіках, у порівнянні з тими, які отримували плацебо [48].

Аналіз представлених в науковій літературі результатів свідчить, що при правильному використанні передіндукції та індукції пологів процедура добре переноситься вагітною та плодом, не відбувається погіршення неонатальних показників, а за деякими даними, навпаки, – відзначається загальне поліпшення перинатальних наслідків [35, 48, 49]. На біохімічному рівні доведена ефективність застосування син-

тетичного антигестагену у підготовці організму до пологів, ініціації і підтримці пологової діяльності [8]. Застосування міфепристону сприяє спонтанному розвитку пологової діяльності, профілактиці розвитку аномалій скоротливої діяльності матки, зниженню частоти оперативного розродження [24].

Слід зазначити, що виявляються поодинокі випадки повної відсутності реакції організму жінки на міфепристон. У таких випадках констатується відсутність дозрівання шийки матки, повна біологічна неготовність організму до пологів, що підвищує ризик кесарева розтину у найбільш доцільному випадку – у плановому порядку [35].

Для спостереження за перебігом пологів обов'язковим є ведення партограми. Партограму використовують в акушерських відділеннях усього світу більше 50 років. Основні положення партограми розроблені Е.А. Friedman (1955–1965) та ґрунтуються на графічно відображених усереднених та узагальнених даних про процес розкриття шийки матки в пологах. Сформовані графічні криві відображують процес просування передлеглої частини плода у часі та є суперпозицією лінійної і нелінійної функцій, які відображують два незалежних процеси. Лінійний процес трактується як результат руйнування колагену в шийці матки, а нелінійний пов'язується зі скоротливою діяльністю міометрія [21, 50].

На сучасному етапі спостерігається тенденція скорочення тривалості нормальних пологів у сучасній репродуктивній генерації відносно попередніх поколінь, що, можливо,

пов'язане з підвищенням кількості жінок з метаболічними розладами, передусім, аномаліями сполучної тканини, в результаті змін характеру харчування, інших антропогенних впливів [1, 36].

Проведений аналіз літератури свідчить про складність та різноплановість теми щодо початку та перебігу пологів. Сучасні підходи до пологозбудження з передуючою обов'язковою підготовкою шийки матки є однією з акушерських та перинатальних технологій, спрямованих на зниження частоти абдомінального розродження та покращання стану матері і плода.

У публікаціях підкреслюється недостатність даних для формулювання однозначного висновку щодо ефектів застосування міфепристону для передіндукції пологів [18, 29, 51]. Подальше дослідження у цьому напрямку відкриває широкі можливості для збору доказових даних, розроблення підходів до підготовки шийки матки і подальшої індукції пологів з наступним впровадженням цих технологій у практику для попередження акушерських та перинатальних ускладнень.

Також огляд демонструє високу зацікавленість професійного кола акушерів-гінекологів у пошуку нових підходів до оптимізації ведення пологів з максимально ефективними результатами та можливістю опанування сучасними знаннями медичними працівниками. І першим кроком у цьому напрямку є розроблення галузевих нормативних документів, методичних матеріалів для спеціалістів у сфері акушерської допомоги з подальшою роботою підвищення рівня кваліфікації медичних спеціалістів.

Современные аспекты использования мифепристона в преиндукции и индукции родов С.И. Жук, Н.Г. Прядко, Н.Я. Жилка

В обзоре литературы представлены современные взгляды на преиндукцию и индукцию родов, которые являются этапами одного физиологического процесса. Освещены данные об использовании антигестагенов для подготовки шейки матки к индукции родов (родовозбуждению).

Ключевые слова: индукция родов, преиндукция родов, родовозбуждение, антигестагены, мифепристон.

Modern aspects of using mifepristone for pre-induction and induction of labor S. Zhuk, N. Pryadko, N. Zhyhka

In this literature review, we discuss the modern views on pre-induction and induction of labor, which are parts of the same physiological process. We cover the use of antigestagens to prepare the cervix uteri for labor induction.

Key words: labor induction, labor pre-induction, antigestagens, mifepristone.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

Прядко Наталия Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: E-mail: kagir@ukr.net.

Жилка Надежда Яковлевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: zhyhka.nadya@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Назаренко Л.Г. Актуальні уявлення щодо прогнозування, діагностики, корекції аномалій пологової діяльності (оглядова стаття) // Здоров'я жінки. – 2013. – № 4 (80). – С. 12–18.
2. Бакшеев Н.С., Орлов Р.С. Сократительная функция матки. – К.: Здоров'я. – 1976. – 183 с.
3. Михайленко Е.Т., Чернега М.Я. Индукция родов и их регуляция. – К.: Здоров'я. – 1986. – 192 с.
4. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М.: МИА. – 2006. – 240 с.
5. Серов В.Н., Салов И.А., Бурлев В.А. // Вест. Рос. ассоц. акуш.-гин. – 2001. – № 1. – С. 15–19.
6. Zeeman G.G., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. // Obstetr. and Gynecol. – 1997. – Vol. 89, Pt 2. – P. 80–84.
7. Краснопольский В.И., Сергеев П.В., Гаспарян Н.Д. и др. Новые пути фармакологической коррекции слабости родовой деятельности // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 19–24.
8. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 21–27.
9. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. Мифепристон в подготовке и индукции родов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 50–53.
10. Maul H, Mackay L, Garfield RE. Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations // Clin Obstet Gynecol. – 2006. – Sep;49 (3). – С. 551–63.
11. Баев О.Р., Румянцова В.П. Мифепристон в преиндукции и индукции родов // Фарматека. – 2011. – № 13. – С. 75–79.
12. Дикке Г.Б., Кочев Д.М. Мифепристон: особенности использования препарата в акушерской и гинекологической практике // Заместитель главного врача. 2013. – № 8 (87). – С. 42–49.
13. Clark K., Ji H., Feltovich N., Janowski J., Carroll C., Chien E.K. Mifepristone-induced cervical ripening: structural, biomechanical, and molecular events // Am J Obstet Gynecol. – 2006; 194: 1391–1398.
14. Summers L. Methods of cervical ripening and labor induction // J Nurse Midwifery. – 1997. – Mar-Apr;42(2). – P. 71–85.
15. Баев О.Б. Прогностические факторы эффективности мифепристона в подготовке к родам / О.Б. Баев [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 91–94.
16. Austin S.C., Sanches-Ramos L., Adair C.D. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis // J. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – P. 1–9.

17. WHO recommendations for induction of labour. World Health Organization. – 2011. – 36 p.
18. Mozurkewich E.L., Chilimigras J.L., Berman D.R., Perni U.C., Romero V.C., King V.J., Keeton K.L. Methods of induction of labour: a systematic review // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2011; 11: 84.
19. Шалина Р.И., Зверева А.В., Бреусенко Л.Е., Лукашина М.В., Магнитская Н.А. Сравнительная оценка методов подготовки шейки матки к родам // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С. 49–54.
20. Чайка В.К., Бичевская Р.Г., Гриценко Л.З. Новые аспекты индукции родовой деятельности при незрелой шейке матки // Украинский медицинский альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 172–173.
21. Бичевська Р.Г. Сучасні підходи до ведення пологів з використанням простагландинів групи E1: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – К., 2002. – 20 с.
22. Вдовиченко Ю.П., Чернова А.В. Профилактика аномалий родовой деятельности с использованием антигомотоксических препаратов // Биологическая терапия. – 2002. – № 4. – С. 30–33.
23. Fassett M.J., Wing D.A. Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation // Gynecol Obstet Invest. – 2008. – 65 (2):112–115.
24. Le Ray C., Carayol M., Briart G., Goffinet F. Elective induction of labor: failure to follow guidelines and risk of cesarean delivery // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2007. – 86 (6):657–65.
25. Darmstadt G.L., Yakoob M.Y., Haws R.A. et al. Reducing stillbirths: interventions during labour // BMC Pregnancy and Childbirth. 2009, 9 (Suppl 1): S6.
26. Жук С.И., Пехньо Н.В., Марущак О.В. Роль преіндукції під час проведення індукованих пологів // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 66–70.
27. Фаткуллин И.Ф., Мунавирова А.А. Индукция родов // Медицинский советник. – 2014. – № 5 (2). – С. 29–31.
28. Induction of labour. National Collaborating Centre for Woman's and children Health. 2 nd edition. RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. – 2008. – 124 p.
29. Napangama D, Neilson J.P. Mifepristone for induction of labour // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – Jul 8; (3).
30. Gilstrap M, Sciscione A. Induction of labor-Pharmacology methods // Semin Perinatol. – 2015 Oct 1. – P. 1–6.
31. Gallot D., de Lapasse C., Houille C. et al. Obstetrical prognosis of labour induction with mifepristone after 41 weeks of gestation // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2004. – Vol. 32, N 9. – P. 708–712.
32. Darmstadt G.L., Yakoob M.Y., Haws R.A. et al. Reducing stillbirths: interventions during labour // BMC Pregnancy and Childbirth. 2009, 9 (Suppl 1): S6.
33. Stenlund P.M., Ekman G., Aedo A.R., Bygdeman M. Induction of labor with mifepristone-a randomized, double-blind study versus placebo // Acta Obstet Gynecol Scand. – 1999. – № 78 (9). – P. 793–798.
34. Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Ахвледиани К.Н., Капустина М.В., Магилевская Е.В. Опыт применения мифепристона с целью медикаментозной подготовки шейки матки к родам // Медицинский совет. – 2013. – № 8. – С. 44–47.
35. McGill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term // Int J Gynaecol Obstet. – 2007. – 96 (2). – P. 80–4.
36. Гуменюк Е.Г., Кормакова Т.Л., Карпеченко А.В. Течение родов на фоне преиндукции мифепристоном // Тезисы Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни». – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2012. – С. 24–26.
37. Prairie BA, Lauria MR, Kapp N, et al. Mifepristone versus laminaria: a randomized controlled trial of cervical ripening in midtrimester termination // Contraception. – 2007. – 76 (5). – P. 383–88.
38. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Фаткуллин И.Ф., Хамошина М.Б. Подготовка шейки матки к программным родам у женщин с высоким перинатальным риском // Фарматека. – 2009. – № 1. – С. 53–55.
39. Cayrac M, Faillie J.L., Flandrin A, Boulou P. Second- and third-trimester management of medical termination of pregnancy and fetal death in utero after prior caesarean section // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2011. – Aug;157 (2). – P. 145–9.
40. Cheng Y.W., Kaimal A.J., Snowden J.M., et al. Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes // J. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – 207:502. – P. 1–8.
41. Snyder C.C., Wolfe K.B., Loftin R.W., et al. The influence of hospital type on induction of labor and mode of delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – 205:346. – P. 1–4.
42. Nippita TA, Lee YY, Patterson JA, Ford JB, Morris JM, Nicholl M.C., Roberts C.L. Variation in hospital caesarean section rates and obstetric outcomes among nulliparae at term: a population-based cohort study // BJOG. – 2015. – Apr;122(5). – P. 702–11.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Late intrauterine fetal death and stillbirth. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). – 2010. – Oct. – 33 p.
44. Gitz L., Morel O., Thiebaugeorges O., Sibiude J., Desfeux P., Barranger E. Termination of pregnancy and intra-uterine fetal death after 14 weeks of pregnancy: Which protocol for induction of labour in 2010? // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2011. – Feb;40(1). – P. 1–9.
45. Tavassoli F., Ghasemi M., Mohamadzade A., Sharifan J. Survey of Pregnancy Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Index < 5 and ? 5 // OМJ. – 2010. – 25. – P. 118–123.
46. Волков В.Г., Махарова Е.С., Сурвилло Е.В. Сравнение медикаментозных методов преиндукционной подготовки шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 44–47
47. Баев О.Р., Румянцова В.П. Оптимизация подходов к применению мифепристона в подготовке к родам // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 69–73.
48. Berkane N, Verstraete L, Uzan S, et al. Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies // Am J Obstet Gynecol. – 2005. – 19 (1):114–20.
49. Hedegaard M, Lidegaard O, Skovlund CW, Murrch LS, Hedegaard M. Perinatal outcomes following an earlier post-term labour induction policy: a historical cohort study // BJOG. – 2015. – Sep;122(10):1377–85.
50. Preventing Prolonged Labour: a practical guide. The Partograph. Practical Guide. Part II. – World Health Organization. – 1994. – 3 p.
51. Новикова В.А. Современные возможности преиндукции преждевременных родов в сроке беременности 34–36 недель при преждевременном разрыве плодных оболочек // Лечащий врач. – 2014. – N 4. – С. 84–89.

Статья поступила в редакцию 16.11.2015