

Г.Ф. Рошина, кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

## Недостаточность лютеиновой фазы: патогенетические аспекты диагностики и лечения

### Клиническая лекция

Продолжение. Начало на стр. 30.

ХГЧ — аналог ЛГ во время беременности, выполняет ту же роль в плане работы ЖТ и выработки прогестерона. Концентрация ХГ прогрессивно увеличивается при благополучном размещении (место имплантации) и развитии беременности. До 8-й недели беременности ХГЧ является маркером благополучия хориона/трофобласта — его уровень повышается в 2 раза каждые 48 ч, соответственно, увеличивается и продукция прогестерона ЖТ. В сроке 7-8 недель беременности продукция ХГЧ начинает снижаться — ЖТ предстоит завершить свою работу к сроку 10-12 недель гестации. Это обусловлено тем, что формирующаяся плацента перебирает гормональную продукцию и поддержку беременности на себя. Именно эти сроки считаются критическими в развитии беременности. Беременность, индуцированная гормональной поддержкой препаратом Эндометрин® при НЛФ, требует продолжения приема микронизированного прогестерона в поддерживающей дозе до 12 недель гестации — до момента установления стабильной секреции прогестерона плацентой.

При наличии клинической картины угрозы прерывания беременности (боли, кровянистые выделения) доза Эндометрина может быть увеличена до 600 мг/сут. Доказано [15], что вагинальный путь введения не является противопоказанием и не уменьшает эффективность всасывания препарата, наоборот, существует возможность реализации прямого утеротропного эффекта.

### Профилактика и лечение привычного невынашивания беременности

- При отсутствии объективных признаков угрозы прерывания беременности, но высокой степени риска невынашивания необходимо назначение Эндометрина в поддерживающей дозе 200 мг/сут.
- Особое внимание следует уделять лечению в критические сроки — 7-8 и 11-12 недель, при необходимости дозу Эндометрина увеличивают до 400 мг/сут.
- Лечение Эндометрином проводится на протяжении 10-12 недель гестации.

### Фармакокинетика и фармакодинамика препарата Эндометрин®

Вагинальное введение Эндометрина создает стабильную концентрацию прогестерона в течение 24 ч при применении 100 мг 2 раза в сутки [16]. Прием Эндометрина 3 раза в сутки (рис. 4) обеспечивает более предсказуемый фармакокинетический профиль с постоянной концентрацией  $C_{max}$  и AUC0-24.

Минимальная концентрация остается стабильной на протяжении  $\geq 10$  дней при постоянном режиме приема.

Эндометрин® также обеспечивает значительно более высокую концентрацию прогестерона в месте действия (прямой

утеротропный эффект) по сравнению с инъекционным прогестероном (табл.).

Также было проведено исследование по определению концентрации прогестерона в тканях при различных путях его введения [17]. При вагинальном введении препарата Эндометрин® (100 мг 2 раза в сутки) отмечается стабильная концентрация прогестерона в тканях — 7,1 нг/г белка. В случае применения инъекционного прогестерона (в дозе 50 мг/сут) наблюдается концентрация прогестерона 0,71 нг/г белка.

Таким образом, диагностика НЛФ и ее адекватная коррекция — реальная возможность вступления в беременность. Выбор оптимальных препаратов, контроль во время лечения и продолжительность терапии определяют дальнейшее течение беременности.

### Литература

1. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебрянникова К.Г., Бабченко И.И. Морфологические и иммунологические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием // Архив патологии. — 2008. — № 4. — С. 31-34.
2. Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А. Бесплодие при нейроэндокринных синдромах и заболеваниях. — Казань: Полиграф, 1998. — 412 с.
3. Гузов И.И. Введение в медицину репродукции. Зачатие у человека. Стероидные гормоны и другие медиаторы имплантации. Введение в репродуктологию. Режим доступа: <http://www.centrreproduction.ru>.
4. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — М.: Status Praesens, 2009. — 480 с.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпрессинформ, 2004. — 528 с.
6. Kelly R.W., King A.E., Crichley H.O. Cytokine control in human endometrium. Reproduction. 2001; 21 (1). P. 3-19.
7. Sugino N., Karube-Harala A., Taketani T. et al. Withdrawal of ovarian steroid stimulates prostaglandin F2a production through nuclear factor kappa B activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells. J. Repr. Dev. 2000; 50. 215-25.
8. Quinn C., Casper R.F. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity // J. Reprod. Immunol. — 2009. — Vol. 39. — P. 117-131.
9. Nikolaos Vrachnis, Fotodotis M. Malamas, Stavros Sifakis, Panayiotis Tsikouras, Zoe Iliodromiti. Immune Aspects and Myometrial Actions of Progesterone and CRH in Labor // Clin. Rev. Immunol. — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 937618.
10. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2005, Dec; 97 (5): 389-96.
11. Laskarin G., Tokmadzic V.S., Strbo N., Bogovic T., Szekeres-Bartho J., Randic L., Podack E.R., Rukavina D. Progesterone induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity // Am J Reprod Immunol. — 2002, Oct; 48 (4): 201-9.
12. Tavanitou A., Smits J., Bourgain C., Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments // Human Reproduction Update 2000, Vol. 6, No. 2. pp. 139-148.
13. Doody, K.J., Schnell V.L. et al. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open-label, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation // Fertil Steril. — 2009, 91(4): 1012-1017.
14. Freeman E.W., Purdy R.H., Coutifaris C., Rickels K., Paul S.M. Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers // Neuroendocrinology, 1993, Oct. 58 (4), 478-84.
15. C. Di Renzo, Rosati A. Mattei A. et al. The changing role of progesterone in preterm labour. BJOG; vol. 112, no. 1, pp. 57-60, 2005.
16. Blake E.J., Norris P.M. et al. Single and multidose pharmacokinetic study of a vaginal micronized progesterone insert (Endometrin) compared with vaginal gel in healthy reproductive-aged female subjects // Fertil Steril, 2009.
17. Miles R.A., Paulson R.J., Lobo R.A. et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by i.m. and vaginal routes: a comparative study. Fertil Steril, 1994; 62: 485-90.

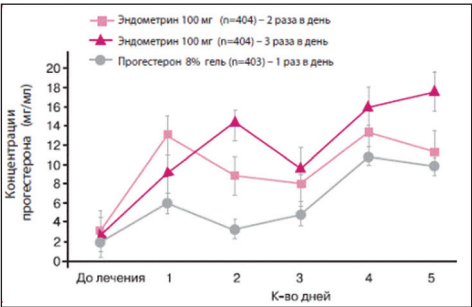


Рис. 4. Фармакокинетика різних лікарських форм прогестерона

| Таблица. Фармакокинетика Эндометрина и инъекционного прогестерона |                          |                         |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                   | Эндометрин®              |                         |                          | Инъекционный прогестерон |
| Введение                                                          | 100 мг<br>2 раза в сутки | 200 мг<br>1 раз в сутки | 200 мг<br>2 раза в сутки | 50 мг/сут                |
| Стабильная концентрация в сыворотке (нг/мл)                       | 12,5                     | 13,2                    | 13,0                     | 30,3                     |
| Уровень прогестерона в тканях (нг/г белка)                        | 7,1                      | 14,3                    | 91,1                     | 0,71                     |

## Проблемні аспекти першого періоду пологів

**Родовий акт — це складний багаторівневий фізіологічний процес, який виникає і закінчується в результаті взаємодії багатьох систем організму. Однак про фізіологічність родового акту сьогодні можна говорити до певної міри умовно. Потенційна небезпека, яка завжди прихована у будь-яких пологах, була причиною ретельних наукових досліджень і у XVII столітті породила концепцію ефективних і безпечних пологів. З того часу родовий акт не тільки був поділений на перший, другий і третій періоди (кожний з них ще на окремі фази і періоди), він став жорстко лімітований хронологічними та клінічними параметрами, що, як показує практика, може завдавати шкоди матері й дитині.**

Група вчених під керівництвом Джереми Л. Ніл з університету штату Огайо представила цікавий аналітичний огляд «Тривалість активної фази пологів та швидкість розкриття маткового зів серед первісток низького акушерського ризику зі спонтанним початком пологів: систематичний огляд». Як зазначають автори, пологи можна представити як маткові скорочення достатньої частоти, тривалості й інтенсивності, які призводять до згладжування і розкриття шийки матки. Спроби визначити норми і ліміти пологів, їх тривалість не дали однакових результатів. Розбіжність у результатах Дж.Л. Ніл і співавт. намагаються пояснити тим, що пологи — не механічне явище, тому важко піддаються вимірюванню. Серйозну проблему становить не тільки визначення початку пологів, а й спроби оцінити їх прогрес, які сьогодні полягають у елементарному епізодичному обстеженні шийки матки.

На думку Дж.Л. Ніл і співавт., спроби розподілити послідовний континуум пологів на етапи і фази тільки ускладнюють ситуацію. Крім того, кілька фіксованих факторів, таких як вага матері та плода, часто є підставою для втручання (застосування окситоцину, епідуральної анестезії), що може істотно вплинути на їх тривалість.

Незважаючи на труднощі у вимірюванні ключових параметрів пологів, а також у розумінні їх норм і допустимих меж тривалості, основним є прийняття важливих клінічних рішень під час пологів. Розуміння оптимальності цих показників для типових спонтанних пологів є особливо важливим.

У сучасній практиці більшість поставальників медичних послуг намагаються госпіталізувати жінок до пологового відділення, коли очікується швидке розкриття маткового зів, тобто на початку активної фази пологів. Авторі сучасних підручників повідомляють, що початок активної фази треба очікувати у разі відкриття маткового зів від 3 до 5 см за наявності регулярних маткових скорочень. Дослідники недавно повідомили, що розкриття шийки матки повторює гіперболічну криву, яка збільшується з плином часу, без чіткої точки, яка відображає прискорення її розкриття. Відсутність цієї чіткої точки ускладнює виявлення справжнього початку активної фази. Навіть беручи до уваги те, що активна фаза пологів існує як вимірنا величина, її мінливість у різних жінок апорі обмежує перспективи використання шийкової дилатації з метою диференціації активної фази від латентної фази пологів.

Peisner і Rosen виявили, що у 75, 50 і 25% випадків у жінок, які народжують уперше, з регулярними переймами і відкриттям маткового зів на 3, 4 і 5 см відповідно прогресування динаміки розкриття шийки матки не відповідало параметрам активної фази пологів. Ці дані дали можливість Дж.Л. Ніл і співавт. зробити такі висновки: очікувані темпи розкриття шийки матки, які традиційно визначено для активної

фази, є занадто жорсткими, багатьох жінок до початку активної фази визнають як таких, які в ній уже перебувають.

Очікування тривалості активної фази пологів, а також темпів розкриття шийки матки у наш час значною мірою впливають з дослідження, опублікованого Friedman, яке було проведено на початку 50-х років минулого століття. Хоча це дослідження включало породіль, які не мали спонтанного початку пологів, і тих, які не відповідали низькому рівню ризику за сучасними стандартами, Friedman повідомив, що графічно пологи у жінок, які народжують уперше, майже ідентичні сигмоподібній кривій. Активна фаза починається з ретроспективної ідентифікації прискорення шийкової дилатації й закінчується повним її розкриттям (загалом від 2,5 до 10 см). Для жінок, які народжують уперше, активна фаза триває в середньому 4,6-4,9 год, хоча середній час, необхідний для розкриття маткового зів від 4 до 10 см був близько 2,6 год. На основі цих досліджень Friedman було встановлено такі параметри розкриття шийки матки в інтервалі 4-9 см (називається «фаза максимальної напруги») у жінок, які народжують уперше: середня швидкість — 3,0 см/год, найповільніша швидкість — 1,2 см/год.

На жаль, ці сумарні норми швидкості розкриття шийки матки в активній фазі мало використовують, тому що показники дилатації маткового зів, за якої починається активна фаза пологів, широко варіюють у жінок. 1996 року Friedman писав, що більшість пацієнток знаходяться в активній фазі пологів тоді, коли розкриття шийки матки досягає 4 см, але на багатьох жінок це правило не поширюється.

Philpott і Castle та BOO3 вивчали це питання і виявили, що у 21,8 і 30,9% жінок, які народжують уперше, розкриття відбувається зі швидкістю в середньому <1 см/год під час або після 3 см дилатації відповідно. Крім того, дані цих та інших досліджень показують, що у 10,3-11,7% жінок, які народжують уперше, з низьким ризиком і спонтанними пологами розкриття шийки матки відбувається зі швидкістю менше ніж 0,5-0,6 см/год після 3 см дилатації. Це означає, що втручання у природний перебіг пологів з метою їх прискорення недоцільно.

На думку Дж.Л. Ніл і співавт., результати зазначених досліджень свідчать, що, незважаючи на клінічний досвід у світовій акушерській практиці за останні півстоліття, очікування тривалості пологів і темпів розкриття шийки матки у жінок, які народжують уперше, значною мірою засновані на дослідженнях Friedman.

На жаль, за Friedman початок активної фази пологів традиційно визначають за розкриттям маткового зів та її відмінністю від попередньої фази пологів, що можна розрізнити лише ретроспективно.

Зовсім недавно такі дослідники, як Albers, Zhang, Jones і Larson, виявили, що нормальна активна фаза пологів у жінок, які народжують уперше, триває довше, ніж вважали раніше, ставлячи під сумнів стандарти, використані в роботі Friedman.

Визначення норм показників цервікальної дилатації має вирішальне значення для оцінки прогресу пологів і необхідності подальшої їх корекції. Клініцисти часто використовують факт розкриття шийки матки на 3-5 см за наявності регулярних скорочень матки як доказ настання активної фази пологів.

Середню тривалість активної фази пологів, визначену Дж.Л. Ніл і співавт. у 16 дослідженнях, представлено в таблиці 1. Для жінок, які народжують уперше (n=6899), під час цих досліджень було визначено середню величину цервікальної дилатації 3,7±0,4 см за настання активної фази пологів, середню тривалість активної фази пологів, яка становила 6,0 год, і середню тривалість розкриття шийки матки, яка становила 1,2 см/год.

У восьми дослідженнях, які увійшли до систематичного огляду, автори

повідомили про середню тривалість активної фази пологів на додаток до опублікованих даних (табл. 2).

В учасниць цих досліджень (n=4516) середньозважений показник цервікальної дилатації становив 4,0±0,2 см за настання активної фази пологів. Заснована на умовах середнього значення середньозважена тривалість активної фази пологів становила 5,4 год, а середня швидкість розкриття шийки матки в активній фазі пологів – 1,2 см/год.

Під час багатьох із включених в огляд досліджень застосовували такі широко використовувані втручання у пологи, як епідуральна анестезія й амніотомія, вони входили до тактики активного ведення пологів (АВП).

На підставі досліджень, які увійшли до цього систематичного огляду, за допомогою стратифікованого аналізу

Дж.Л. Ніл і співавт. провели порівняння активної фази пологів між групами пацієнток, яким проводили і не проводили епідуральну анестезію. Додаткові, стратифіковані постфактум аналізи використовували для порівняння АВП з іншими видами ведення пологів. Установлено, що середня тривалість активної фази пологів була меншою у групі з АВП (4,87 проти 6,32 год відповідно), тоді як середні й мінімально прийнятні темпи розкриття шийки матки були більш швидкими (1,6 проти 1,1 см/год і 0,8 проти 0,4 см/год відповідно). Неможливість виокремити інші втручання не дала Дж.Л. Ніл і співавт. змоги створити у достатній кількості відповідні групи дослідження (наприклад, ведення пологів з амніотомією проти ведення пологів зі збереженням оболонок), що виключило додаткові значимі процедури для порівнянь.

Таким чином, Дж.Л. Ніл і співавт. виявили, що середня тривалість діагностованої відповідно до загальноприйнятих критеріїв (наприклад, відкриття шийки матки 3-5 см з регулярними скороченнями матки) активної фази спонтанних пологів у жінок, які народжують уперше, з низьким рівнем ризику в середньому довша, ніж запропонована більше як півстоліття тому Friedman. У роботах Friedman активна фаза пологів охоплює час, за який шийка матки розкривається від 2,5 до 10 см у середньому за 4,6-4,9 год. Однак, почавшись приблизно з 4 см, за Friedman у половини жінок, які народжують уперше, повне розширення маткового зів'я відбувалося за 2,6 год, тоді як Дж.Л. Ніл і співавт. виявили, що активна фаза пологів становила близько 6 год.

Дж.Л. Ніл і співавт. також з'ясували, що стандартне відхилення тривалості активної фази у жінок, які народжують уперше, – 3,5 год, що узгоджується з висновками Friedman, який установив, що стандартне відхилення тривалості активної фази коливалося від 3,4 до 3,6 год.

Під час досліджень Albers і Jones спрямовано визначали тривалість активної фази спонтанних пологів (виключали такі втручання, як застосування окситоцину, епідуральної анестезії чи оперативного розродження) у жінок, які народжують уперше, які намагалися народжувати природним шляхом. Визначаючи активну фазу як час, необхідний для розкриття шийки матки від 4 до 10 см, ці дослідники повідомили, що активна фаза спонтанних пологів триває в середньому 6,2-7,7 год з широким діапазоном мінливості. Про середню тривалість активної фази 7,7 год повідомив Albers під час двох безперервних досліджень, що виявилось довше, ніж під час більшості інших досліджень, які увійшли до систематичного огляду Дж.Л. Ніл і співавт. Можливо, це відбулося через відсутність спроб корекції пологів з метою прискорення цервікальної дилатації. Хоча метою цього систематичного огляду було визначення загальних репрезентативних даних активної фази пологів різноманітних форм допомоги під час пологів у сучасній практиці, Дж.Л. Ніл і співавт. визнають, що активна фаза вагінальних пологів у жінок, які народжують уперше, все рідше відбувається без застосування окситоцину або епідуральної анестезії. Разом з тим під час проведення аналізу Дж.Л. Ніл і співавт. виявили, що загалом результати систематичного огляду залишаються справедливими навіть тоді, коли дані досліджень Albers, Jones і Larson до них не включати. Отже, ці дослідження не впливають диспропорційно на результати систематичного огляду.

Дж.Л. Ніл і співавт. також виявили, що темпи розкриття шийки матки під час активної фази пологів з 4 см розширення набагато повільніші, ніж ті, про які повідомив Friedman. Friedman виявив, що у жінок, які народжують уперше, шийка матки в першому періоді пологів (від 4 до 9 см) розкривається із середньою швидкістю 3,0 см/год (мінімальна прийнятна швидкість 1,2 см/год). Для порівняння, у разі використання загальноприйнятих критеріїв як відправної точки Дж.Л. Ніл і співавт. виявили, що тільки у половини жінок, які народжують уперше, під час активної фази темпи цервікальної дилатації становлять ≥1,2 см/год. За даними Дж.Л. Ніл і співавт., мінімальний прийнятний рівень (середній – 2 SD) становить 0,6 см/год. Темпи розкриття шийки матки в активній фазі пологів у цьому систематичному огляді тісно пов'язані

Продовження на стор. 34.

| Таблиця 1. Дослідження, під час яких вивчали середню тривалість активної фази пологів у систематичному огляді |                                                      |      |                                        |                               |                         |                                         |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------|----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
| Дослідження                                                                                                   | Групи/підгрупи                                       | n    | Дилатація на початку активної фази, см | Тривалість активної фази, год |                         | Темпи дилатації в активній фазі, см/год |                     |
|                                                                                                               |                                                      |      |                                        | Середнє значення (SD)         | Середнє значення + (SD) | середні                                 | мінімальні значення |
| Cammu et al., 1994                                                                                            | Нефорсовані пологи, без епідуральної анестезії       | 477  | 3,7 (1,6)                              | 2,53 (1,3)                    | 5,13                    | 2,5                                     | 1,2                 |
|                                                                                                               | Посилення пологів без епідуральної анестезії         | 159  | 3,1 (1,2)                              | 4,73 (1,75)                   | 8,23                    | 1,5                                     | 0,8                 |
| Albers et al., 1996                                                                                           | Без медикаментозного втручання                       | 347  | 4                                      | 7,7 (5,9)                     | 19,4                    | 0,8                                     | 0,3                 |
| Cammu et al., 1996                                                                                            | Група АВП                                            | 152  | 3,2 (1,1)                              | 4,23 (2,35)                   | 8,93                    | 1,6                                     | 0,8                 |
|                                                                                                               | Група вибіркового втручання                          | 154  | 3,2 (1,1)                              | 4,72 (2,57)                   | 9,86                    | 1,4                                     | 0,7                 |
| Bofill et al., 1997                                                                                           | Епідуральна анестезія                                | 49   | 4,2 (1,0)                              | 6,25 (2,38)                   | 11,01                   | 0,9                                     | 0,5                 |
|                                                                                                               | наркоз                                               | 51   | 4,2 (0,9)                              | 5,95 (2,55)                   | 11,05                   | 1,0                                     | 0,5                 |
| Alexander et al., 1998                                                                                        | Епідуральна анестезія                                | 126  | 4                                      | 7,9 (3,0)                     | 13,9                    | 0,8                                     | 0,4                 |
|                                                                                                               | Група з в/в введенням меперидину                     | 73   | 4                                      | 6,3 (3,0)                     | 12,3                    | 1,0                                     | 0,5                 |
| Clark et al., 1998                                                                                            | Епідуральна анестезія                                | 156  | 4                                      | 5,18 (2,7)                    | 10,58                   | 1,2                                     | 0,6                 |
|                                                                                                               | Група з в/в введенням меперидину                     | 162  | 4                                      | 4,57 (2,35)                   | 9,27                    | 1,3                                     | 0,7                 |
| Thompson et al., 1998                                                                                         | Без епідуральної анестезії                           | 142  | 4                                      | 5,25                          | –                       | 1,1                                     | –                   |
|                                                                                                               | Низькі дози епідуральної анестезії                   | 172  | 4                                      | 6,0                           | –                       | 1,0                                     | –                   |
|                                                                                                               | Високі дози епідуральної анестезії                   | 72   | 4                                      | 6,5                           | –                       | 0,9                                     | –                   |
| Albers, 1999                                                                                                  | Без лікування                                        | 806  | 4                                      | 7,7 (4,9)                     | 17,5                    | 0,8                                     | 0,3                 |
| Fontaine et al., 2000                                                                                         | Інtrateкальне знеболення                             | 50   | 4                                      | 5,17 (-)                      | –                       | 1,2                                     | –                   |
|                                                                                                               | Без інtrateкального знеболення                       | 50   | 4                                      | 4,43 (-)                      | –                       | 1,4                                     | –                   |
| Garite et al., 2000                                                                                           | В/в посилення пологів 125 мл/год (вагінальні пологи) | 78   | 3,6 (-)                                | 8,05 (-)                      | –                       | 0,8                                     | –                   |
|                                                                                                               | В/в посилення пологів 250 мл/год (вагінальні пологи) | 91   | 3,8 (-)                                | 6,88 (-)                      | –                       | 0,9                                     | –                   |
| Sharma et al., 2001                                                                                           | Група, яка приймала дротаверину гідрохлорид в/м      | 50   | 4                                      | 2,94                          | –                       | 2,0                                     | –                   |
|                                                                                                               | Група, яка приймала валетамат броміду в/м            | 50   | 4                                      | 3,21                          | –                       | 1,9                                     | –                   |
|                                                                                                               | Група без застосування медикаментів                  | 50   | 4                                      | 5,94                          | –                       | 1,0                                     | –                   |
| Gurewitsch et al., 2002                                                                                       | Без втручання у пологи                               | 908  | 3,1 (1,5)                              | 4,5                           | –                       | 1,5                                     | –                   |
| Jones et al., 2003                                                                                            | Без втручання у пологи                               | 120  | 4                                      | 6,2 (3,6)                     | 13,4                    | 1,0                                     | 0,5                 |
| Kaul et al., 2004                                                                                             | Посилення пологів окситоцином                        | 996  | 4 [3,4]                                | 5,3                           | –                       | 1,1                                     | –                   |
| Somprasit et al., 2005                                                                                        | АВП                                                  | 320  | 3,1 (1,2)                              | 8,97 (4,05)                   | 17,07                   | 0,8                                     | 0,4                 |
|                                                                                                               | Звичайне ведення пологів                             | 640  | 3,1 (1,4)                              | 9,82 (4,4)                    | 18,62                   | 0,7                                     | 0,4                 |
| Eslamian et al., 2006                                                                                         | В/в посилення пологів 125 мл/год (вагінальні пологи) | 118  | 4                                      | 6,12 (1,75)                   | 9,62                    | 1,0                                     | 0,6                 |
|                                                                                                               | В/в посилення пологів 250 мл/год (вагінальні пологи) | 123  | 4                                      | 3,93 (1,43)                   | 6,79                    | 1,5                                     | 0,9                 |
| Mikki et al., 2007                                                                                            | Рання амніотомія                                     | 74   | 3 (3,4)                                | 3,85 (1,83)                   | 7,51                    | 1,8                                     | 0,9                 |
|                                                                                                               | З намаганням зберегти цілісність плідного міхура     | 83   | 4 (3,4)                                | 5,28 (2,27)                   | 9,82                    | 1,1                                     | 0,6                 |
|                                                                                                               | Середньозважені значення                             | 6899 | 3,7 (0,4)                              | 6,0 (2,0)                     | 13,4 (5,0)              | 1,2 (0,5)                               | 0,6 (0,3)           |

## Проблемні аспекти першого періоду пологів

Продовження. Початок на стор. 32.

з опитуваннями Zhang та іншими дослідниками, які повідомили, що вона триває близько 5,5 год у жінок, які народжують уперше, розширюючись від 4 до 10 см, що становить 1,1 см/год. Результати Дж.Л. Ніл і співавт. також узгоджуються з результатами, отриманими Philpott, Castle та ВООЗ, у яких установлено, що у 31% жінок, які народжують уперше, шийка матки розширюється повільніше ніж 1 см/год під час або після 3 см дилатації. Крім того, дані Дж.Л. Ніл і співавт. підтверджують дані Perl і Hunter, які припустили, що прогрес пологів  $\geq 0,5$  см/год за відсутності інших проблем або симптомів вважають нормальним. У дослідженні останніх 10,3% жінок з настанням спонтанних пологів (n=52 505) мали темпи цервікальної дилатації менші ніж 0,5 см/год.

Як зазначають Дж.Л. Ніл і співавт., є дві можливі інтерпретації отриманих ними результатів. По-перше, якщо припустити, що клінічні критерії, з якими пов'язують початок активної фази пологів, достовірні, то можна зробити висновок, що прийнята тривалість і швидкість цервікальної дилатації в активній фазі пологів у жінок, які народжують уперше, — надто жорсткі параметри, тому перегляд існуючих норм активної фази пологів є актуальним. Крім того, припускають, що якщо ретроспективний підхід у визначенні активної фази пологів вірний, можна зробити висновок, що багато жінок, госпіталізованих до пологового відділення з очікуваною активною фазою пологів, насправді не перебувають у цій фазі пологів. Для них активна фаза буде сприйматися як довша, а швидкість розкриття шийки матки буде здаватися повільнішим.

Це пояснює велику кількість втручань у пологи, які в сучасній практиці застосовують для їх прискорення. Незалежно від того, яке припущення має більшу вагу, за підсумками цього огляду жінки, які народжують уперше, з діагностованими пологами відповідно до

загальноприйнятих критеріїв, що зазвичай пов'язують з настанням їх активної фази, не мають піддаватися занадто суворим нормам очікувань цервікальної дилатації.

Темпи цервікальної дилатації під час активної фази пологів тісно пов'язані з проблемою дистопії шийки матки, яка характеризується сповільненим прогресуванням пологів. Хоча діагноз дистопії шийки матки нечіткий, у структурі показань для первинного кесаревого розтину (КР) як основної причини на нього припадає до 50% усіх випадків цього методу оперативного розродження. Центр із контролю і профілактики захворювань США, 2005, повідомив, що серед жінок, які народжують уперше, з низьким ризиком і з потиличним передлежанням плода 25% пологів закінчилися КР. Більше того, оскільки дистопія є провідним індикатором для повторних КР, виявляється, що більшість КР у США пов'язані з діагнозом дистопії шийки матки. У наш час загальна кількість випадків КР більша, ніж будь-коли раніше, і сягає 31,8%. На думку Дж.Л. Ніл і співавт., це викликає стурбованість, тому що краший результат пологів для матері й дітей — це 5-10%, а показник більше ніж 15% пов'язаний з більшою шкодою, ніж користю.

У клінічній практиці дистопію шийки матки зазвичай визначають як затримку в її розширенні, що часто спонукає до цілком виправданого введення окситоцину. Існує кілька визначень дистопії, заснованих на темпах розширення шийки матки. Мабуть, загальне визначення випливає з багатогранної програми АВП, яку вперше застосували О'Дрисколл і колеги з метою скорочення тривалості пологів у жінок, які народжують уперше.

З огляду на тактику активного ведення пологів, швидкість маткової дилатації 1 см/год сприймається як повільна швидкість розширення, що спонукає до втручання з метою корекції, ймовірно, не-ефективних маткових скорочень. Клінічні дослідження показали, що у більшості жінок розширення маткового

зіва  $< 1$  см/год свідчить про високу ймовірність застосування окситоцину. У недавньому систематичному огляді рандомізованих контрольованих досліджень з АВП повідомляється, що 62% жінок, які не народжували (n=1393/2242), рандомізованих за АВП, отримали посилення пологів окситоцином.

Аналіз наслідків маткової стимуляції з АВП дав Дж.Л. Ніл і співавт. змогу припустити, що клінічні очікування цервікальної дилатації для жінок, які не народжували, були завищеними.

Справа у тому, що розкриття маткового зіва під час активної фази пологів часто концептуалізується лінійно, що, ймовірно, сприяє високій частоті діагнозів дистопії й подальшого втручання. Насправді, як зазначають Дж.Л. Ніл і співавт., модель цервікальної дилатації під час пологів не лінійна. Деякі дослідники дійшли висновку, що вона має сигмоподібну модель, а дані інших досліджень показують гіперболічну модель, на якій переважає фаза уповільнення. При будь-якому сценарії цервікальна дилатація має фазу прискорення у більшості випадків пологів. Наприклад, Zhang і співавт. показали, що крива розкриття маткового зіва з кожним сантиметром поступово стає більш крутою. Медіана темпів розкриття маткового зіва між 3-4 см, 4-5 см, 5-6 см, 6-7 см, 7-8 см, 8-9 см і 9-10 см була 0,4; 0,6; 1,2; 1,7; 2,2; 2,4 та 2,4 см/год відповідно. На 5-му перцентилі, який використовують для визначення швидкості повільного нормального розширення, це розширення дорівнювало 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 0,7; 0,8 і 0,7 см/год відповідно. Часто в період активної фази пологів на етапі відкриття маткового зіва до 7 см спостерігалася затримка цервікальної дилатації протягом 2 год і більше. У тому випадку, коли період розкриття шийки матки від 3 до 10 см розглядали лінійно, розрахунки середнього значення за Zhang були більш швидкими, ніж прийняті темпи дилатації, про які повідомляли інші дослідники, але це було справедливо доти, доки розкриття не досягало 5 см і лінійна швидкість ставала меншою.

Тому, коли очікувані темпи розкриття шийки в активній фазі розглядають лінійно, як це прийнято в сучасній практиці, ймовірність втручання в пологи є набагато вищою на її початку. Однак закономірності розкриття шийки матки, виявлені в цьому систематичному огляді, не звільняють від цієї проблеми на практиці, адже використання більш складної гіперболічної кривої у проспективних клінічних рішеннях може призвести до інших крайнощів — зменшення кількості діагнозів дистопії, що буде сприяти більш інерційній тактиці ведення пологів.

Таким чином, питання статистичного і, можливо, клінічного значення полягає у тому, що тривалість пологів не може бути детермінована нормальною статистичною кривою.

Цілком можливо, що середня тривалість пологів у половини жінок може бути вищою за прийнятні орієнтири.

Отже, якщо доведено подовження активної фази пологів, то медіана тривалості буде коротшою за середню тривалість. Це відкриття було підтверджено в систематичному огляді Дж.Л. Ніл і співавт., де медіана і середня тривалість активної фази пологів становить 5,4 і 6,0 год відповідно. Однак треба мати на увазі, що в дебюті активної фази розкриття маткового зіва може відбуватися швидше і медіана порівняно із середнім значенням буде більшою (4,0 проти 3,7 см відповідно), що, ймовірно, сприяє коротшій середній тривалості пологів.

Як зазначають Дж.Л. Ніл і співавт., їх метою було описати тривалість активної фази пологів і темпи розкриття шийки матки у жінок, які народжують

уперше, з низьким рівнем ризику зі спонтанним початком пологів.

У зв'язку з тим, що у Дж.Л. Ніл і співавт. не було вихідних даних з досліджень, які увійшли до цього огляду, їх методика, як вони зазначають, була обмеженою у сукупній оцінці. Хоча це може призвести до системної помилки, відомо, що існує залежність між темпами розкриття шийки матки і тривалістю активної фази пологів, що мінімізує таку помилку.

До цього систематичного огляду увійшли дослідження, під час яких породіллям проводили загальні втручання в пологи, такі як епідуральна анестезія, амніотомія і стимулювання пологів окситоцином. Також до цього огляду увійшли дослідження, під час яких пологи були проведені за протоколами АВП. Усі перераховані заходи і стратегії ведення пологів також могли вплинути на їх тривалість. Наприклад, представники кількох дослідницьких груп повідомили, що епідуральна анестезія подовжує перший період пологів у жінок, які народжують уперше, хоча інші дослідники не знайшли такого зв'язку. Дж.Л. Ніл і співавт. виявили, що параметри активної фази пологів мало чим відрізнялися від таких у жінок без епідуральної анестезії, а тактика АВП скорочує перший період пологів на 1,56 год порівняно зі стандартною допомогою. У зв'язку з тим, що моделі допомоги під час пологів різні, дані Дж.Л. Ніл і співавт., як зазначають самі дослідники, призначені тільки для широкого представлення параметрів активної фази пологів у жінок, які народжують уперше, з низьким рівнем ризику зі спонтанним початком пологів. Їх не потрібно обов'язково застосовувати в усіх осіб.

Обговорення максимальної тривалості активної фази пологів буде актуальним, поки буде існувати необхідність у з'ясуванні, від чого залежить різке зростання перинатальної захворюваності. Це поки що не було ідентифіковано. Крім того, не визначено, який існує зв'язок між тривалістю пологів і захворюваністю, пов'язаною із пологами. Залишається нез'ясованим, з чим пов'язані ризики пологів, які затягнулися, — з часом чи втручаннями, які широко застосовують для їх зменшення. Ця проблема особливо актуальна тому, що велика кількість жінок, потрапляючи до медичного закладу, часто перебуває у невизначеному стані щодо активної фази пологів.

Тому стратегічною необхідністю залишається питання ідентифікації початку активної фази пологів. Однак сьогодні можна стверджувати, що уповільнення прогресування пологів у зв'язку з відхиленням їх активної фази від усталених уявлень є підставою для ретельної оцінки акушерської ситуації, а не для проведення різноманітних втручань.

Таким чином, серед жінок, які народжують уперше, з низьким рівнем ризику та спонтанним початком пологів активна фаза пологів тривала в середньому 6,0 год, а середня лінійна швидкість розкриття шийки матки в цей період становила 1,2 см/год.

Хоча ці параметри пологів не призначені для точного визначення їх очікуваної тривалості у жінок, які народжують уперше, вони показують, що сучасні орієнтири активних пологів є занадто жорсткими для цієї групи породіль.

Перегляд існуючих параметрів активної фази пологів, які використовують для діагностики й оцінки перебігу пологів, є виправданим, і зусилля в цьому напрямку мають замінити зусилля щодо зміни перебігу пологів, аби досягнути певних загальноприйнятих очікувань.

Підготував **Анатолій Якименко**

3