

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Мироненко Дмитрий Михайлович

**ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН ПРИ НАРУШЕНИЯХ
СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена на базе ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк.

Научный руководитель: **Чайка Владимир Кириллович**
член-корреспондент НАМНУ, доктор медицинских наук, профессор ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО

Официальные оппоненты: **Симрок Василий Васильевич**
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1

Ткаченко Людмила Владимировна
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИНМФО

Ведущая организация: ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Защита состоится «21» сентября 2022 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283048, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, 4 этаж, зал заседаний диссертационного совета.

Тел.: (062) 344-41-51, (062) 311-71-58; факс: (062) 344-40-01;
e-mail: spec-sovet-01-009-01@dnmu.ru, sovetd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01, к. м. н.

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Нарушения сократительной активности матки (САМ) представляют собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире (Савельева Г. М., Шалина Р. И. и др., 2015). Они могут приводить к преждевременным родам, родам сслабостью родовой деятельности (СРД), а также к перенашиванию беременности. Распространенность аномалий родовой деятельности (АРД), связанных с нарушениями САМ, достигает 20–36 % среди женщин репродуктивного возраста, частота преждевременных родов составляет 9–10 % от общего количества родов (Савельева Г. М., Шалина Р. И. и др., 2015; Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., 2011; Зефирова Т. П., Железова М. Е., Яговкина Н. Е., 2010), СРД диагностируется у 60–70 % пациенток с нарушением САМ, частота перенашивания беременности по литературным данным колеблется от 2 % до 12 % и также представляет серьезную проблему в области акушерства и перинатологии (Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., 2011, Миляева Н. М., 2017).

Изучение механизмов регуляции САМ и совершенствование организации диагностического (Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., 2011) и лечебного процесса с помощью внедрения результатов научных исследований позволит оптимизировать работу врачей путем персонифицированного подхода к ведению беременных и рожениц с целью снижения количества оперативных родоразрешений и улучшения состояния новорожденных.

Степень разработанности темы исследования. За последние два десятилетия не предложено принципиально новых методов коррекции нарушений САМ (Арутюнян Т. Г., Эльжорукаева Ж. А., 2013), а современные рекомендации касаются лишь изменений дозировок, способов введения и комбинации традиционных лекарственных средств. В этой связи изучение альтернативных механизмов регуляции САМ представляется целесообразным как с позиции теоретической науки (Миляева Н. М., 2017, Тесакова М. Л.,

Терехович М. А., Чубанова А. О., 2021), так и в плане поиска новых фармакологических возможностей управления родовой деятельностью.

Некоторые авторы указывают на недостаточную выявляемость конкретного вида нарушения САМ, сложности прогнозирования течения родов при их наличии, несвоевременность и недостаточный объем оказания помощи данным пациенткам (Хасанов А. А., Бакирова И. А., 2010).

По этой причине важной является возможность раннего выявления групп риска по реализации нарушений САМ до момента начала родовой деятельности и в родах (Глушко А. А., Федорова М. В., 2009), а также своевременная коррекция данных нарушений.

Наличие микроэлементных, гормональных нарушений и ферментопатий у беременных и рожениц с нарушением САМ требует глубинного изучения с целью выявления конкретных предикторов развития АРД и для повышения эффективности мероприятий, направленных на благоприятное течение родов.

Роль пуринергической нервной системы в САМ является практически не изученной. Установлено наличие в матке человека P2-рецепторов, основным эндогенным агонистом которых является АТФ (Зиганшин А. У., 2016).

Высокая значимость необходимости коррекции АРД побудило нас к более детальному изучению этиопатогенетических механизмов развития нарушений САМ с целью разработки комплексной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на благоприятный исход родов (Мироненко Д. М. и др., 2020; Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., 2011).

Цель исследования: снизить частоту перинатальных и акушерских осложнений у беременных с нарушениями САМ с помощью разработанного оптимального дифференцированного алгоритма ведения беременности и родов.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ медицинской документации для оценки влияния нарушения САМ на течение и исход родов и выявления факторов риска по реализации СРД.

2. Провести проспективное комплексное исследование женщин с СРД, включающее состояние соматического и гинекологического здоровья, особенностей течения беременности, плацентации, изучение показателей тиреоидного статуса, и на основании полученных результатов провести коррекцию выявленных нарушений.

3. Изучить особенности и выявить корреляционные взаимосвязи гормонального статуса, электролитного состава крови, ферментативного баланса пуринергического пути регуляции родовой деятельности и их прогностическую значимость.

4. Разработать, внедрить и оценить результаты научно-обоснованной схемы профилактики и лечения нарушений САМ на примере рожениц с СРД.

Объект исследования: беременность и роды у женщин с нарушением САМ.

Предмет исследования: клинические особенности течения беременности и родов у женщин с СРД на фоне нарушения САМ, гормональный гомеостаз, взаимосвязь показателей электролитного и ферментативного статуса.

Научная новизна. Впервые в диссертации приведен новый подход к диагностике и коррекции нарушений САМ у пациенток с СРД. Изучение параметров САМ в латентную и активную фазы первого периода родов на основании наружной токографии позволило усовершенствовать диагностику СРД в родах с целью ее своевременной коррекции.

Методом корреляционного анализа дополнены данные о механизмах нарушений САМ (особенности гормонального, ферментативного статуса беременных и рожениц). Впервые выявлен коэффициент корреляции высокой положительной корреляционной связи между низким эстроген / прогестероновым индексом, нарушением метаболизма простагландина, кортизола, кортикотропин-рилизинг-гормона и повышенным риском реализации СРД. Усовершенствованы диагностические критерии оценки данных нарушений, определена роль пуринергической регуляции

родовой деятельности. Обоснована необходимость и доказана эффективность индивидуальной коррекции нарушений САМ у беременных и родильниц.

Дополнены новые дифференцированные подходы с применением пуринсодержащих веществ при нарушениях САМ у рожениц с СРД.

Впервые разработана и введена в практику научно-обоснованная схема лечебно-профилактических мероприятий, направленная на предупреждение и коррекцию СРД, снижение доли патологических родов у данной категории рожениц и проведена оценка полученных результатов. В зависимости от степени зрелости родовых путей, накануне родов предложен алгоритм метаболической коррекции путем введения фосфокреатина, что позволило более эффективно блокировать действие прогестерона и повысить чувствительность миометрия к простагландину и окситоцину, а также минимизировать частоту индукции родов простагландином Е2 в 1,3 раза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Диссертационная работа представлена для практического здравоохранения; путем анализа полученных в результате исследования анамнестических и лабораторных данных, выделены факторы риска развития АРД у беременных с нарушением САМ.

Определена взаимосвязь между уровнями ферментов: АТФ-азы (при снижении его пороговых значений), фермента пентозофосфатного пути окисления глюкозы – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), митохондриальной креатинкиназы (КК) и повышением частоты патологических родов.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач определен дизайн исследования, который включал три этапа. На первом этапе был проведен сравнительный анализ исходов родов у беременных с нарушением САМ и без него. Главной целью второго этапа было установление предикторов, ассоциированных с повышенной частотой СРД у женщин с нарушением САМ. После получения информированного согласия пациенток

были сформированы группы с соблюдением прав пациенток в соответствии с Хельсинской Декларацией 1975 г. и поправками 2005 г. На третьем этапе, с учетом выделенных факторов риска, разработан и применен комплексный подход к профилактике АО в родах у женщин нарушением САМ, а также проведена оценка его эффективности.

Положения, выносимые на защиту.

1. Наличие у беременных нарушений САМ значительно повышает риск акушерских и перинатальных осложнений.

2. Отмечается обратная корреляционная связь между уровнем АТФ-азы актомиозина, ферментом пентозофосфатного пути окисления глюкозы, КК и СРД. Данный дисбаланс в третьем триместре беременности служит риском развития СРД.

3. Для первородящих женщин с осложненным СРД течением своевременных родов характерны определенные изменения гормонального фона и электролитного баланса накануне родов.

4. В зависимости от степени зрелости родовых путей накануне родов, предложен алгоритм метаболической коррекции путем введения экзогенного фосфокреатина. Его использование позволило более эффективно блокировать действие прогестерона, повысить чувствительность миометрия к окситоцину и простагландину. Путем его использования удалось минимизировать частоту индукции родов простагландином Е1 в 1,3 раза. У беременных с ригидной шейкой матки, положительный эффект в ее созревании сыграли механические методы ее раскрытия путем введения баллонного катетера.

5. После начала родовой деятельности, дальнейший выбор тактики отличался в группах с латентным и активным периодом родов и основывался на введении АТФ, кальция глюконата, введении баллонного катетера до амниотомии и родоусилении окситоцином.

6. Путем использования разработанного алгоритма профилактики и персонализированного подхода к терапии СРД удалось нормализовать

электролитный баланс, гормональный фон и ферментативную активность АТФ-азы актомиозина, Г-6ФДГ и КК, что позволяет оптимизировать силу, частоту и длительность маточных сокращений и снизить частоту оперативных родоразрешений в группе пациенток с нарушением САМ, улучшая исходы для матери и новорожденных детей.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается большим объемом проведенных исследований и корректным формированием изучаемых выборок с применением принципов доказательной медицины. Сформулированные в диссертации положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из цели и задач работы, результатов выполненных исследований.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (12–13 ноября 2020 г., г. Донецк), Научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье семьи» (10 сентября 2021 г., г. Донецк).

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (26.02.2021) и заседании Апробационного семинара по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология при диссертационном совете Д01.009.01 (23.06.2021).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования. Диссертантом выполнены накопление и систематизация первичной документации, отбор пациенток и распределение их в группы. Автор разработал схему диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для беременных с нарушением САМ, совместно с научным руководителем

произвел оценку ее эффективности. Самостоятельно описал результаты исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях, самостоятельно оформлены диссертационная работа и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ДНР и РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки ДНР.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику ДОНЕЦКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, Центральной городской клинической больницы № 6 г. Донецка. Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

По результатам исследования оформлено рационализаторское предложение: «Способ прогнозирования слабости родовой деятельности у беременных с нарушением сократительной активности матки» (№ 6396 от 17.08.2020).

Структура и объем диссертации. Основной текст диссертации изложен на 164 страницах печатного текста (основной объём – 149 страниц), включает в себя введение, обзор литературы, раздел методологии и методов исследования, три раздела с результатами собственных исследований, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа иллюстрирована 50 таблицами,

из которых 1 таблица занимает 1 полную страницу, и 5 рисунками. В списке литературы приведено 120 источников, из них 73 – на кириллице, 47 – на латинице.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проведено в период с 2017 по 2020 гг. на базе Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД), кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО в соответствии с поставленными целью и задачами. Для достижения поставленной цели и решения задач был разработан дизайн исследования (Рисунок 1).

На I-ом этапе был проведен ретроспективный анализ архивных данных по течению беременности и родов 950 женщин, при изучении которого выявлено, что у 212 женщин роды сопровождались АРД. На основании ретроспективного анализа, были определены критерии для формирования групп риска по реализации СРД у пациенток с нарушением САМ.

Формирование сравниваемых групп на каждом этапе исследования осуществлялось согласно критериям включения и исключения.

На II-ом этапе был проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 74 пациенток с высоким риском развития СРД для изучения соматического и гинекологического здоровья, акушерского анамнеза и гестационных осложнений, ультразвуковой цервикометрии и оценки зрелости шейки матки по шкале Бишоп, показателей САМ в латентную и активную фазы родов и общей характеристики родов, гормонального, электролитного статуса и уровня ферментов и разработки комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий.

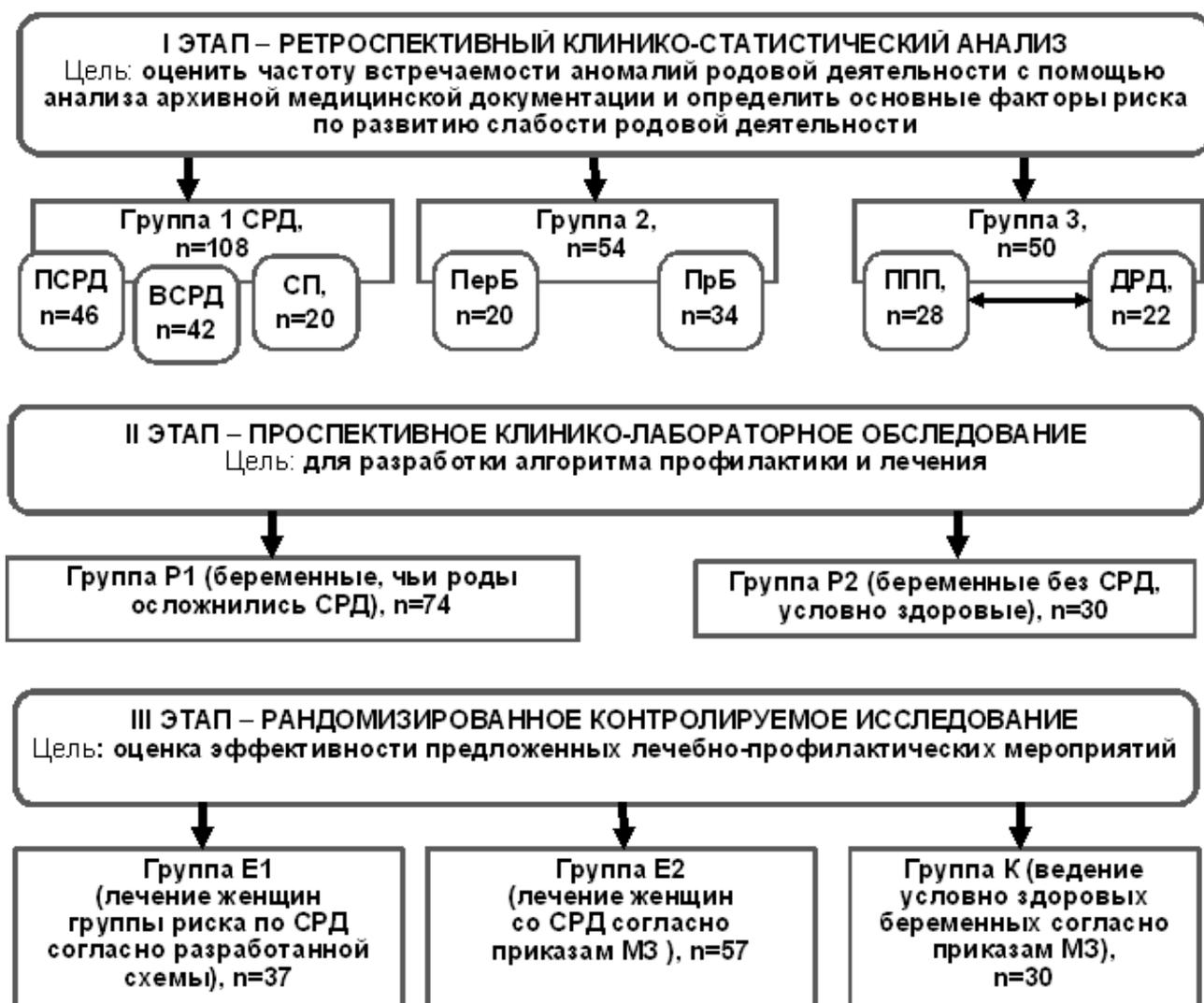


Рисунок 1 – Дизайн исследования

III-й этап был посвящен оценке эффективности разработанного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с нарушением САМ, входящих в группу риска по реализации АРД.

Разработанная схема лечебно-профилактических мероприятий включала: консультативно-просветительскую работу, модификацию образа жизни и пищевого поведения (рациональное сбалансированное питание, водный режим, умеренную физическую активность, отказ от курения), при необходимости – дието- и витаминотерапия, метаболическая коррекция фето-плацентарных нарушений, своевременная коррекция урогенитальных инфекций с контролем

излеченности, использование перед родами и в родах препаратов пуринаергического ряда.

Клиническое обследование пациенток включало сбор данных соматического, гинекологического, репродуктивного анамнеза, выявление неблагоприятных факторов в образе жизни и пищевом поведении. В I триместре гестации беременным была рекомендована консультация эндокринологом.

Изучение гормонального профиля проводилось в III триместре методом иммуноферментного определения в сыворотке крови эстрадиола, прогестерона, простагландина, кортизола, кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH), окситоцина на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303⁺ (США).

Оценка микроэлементного баланса предусматривала следующие показатели: определение концентрации натрия, калия и кальция. Исследование проводилось в сроках более 37 недель до родов и в родах при доношенной беременности на анализаторе электролитов «Easy Lite Plus».

Определение уровня АТФ-азы, ГбФДГ и КК в плазме крови осуществлялось спектрофотометрическим методом. Ультразвуковое и доплерометрическое исследование проводилось на диагностическом ультразвуковом аппарате с каналом доплера «SonoScape S20 Exp» (Китай). При помощи кардиотокографа СОНОМЕД 200 (Россия) мониторировалось внутриутробное состояние плода с последующей оценкой биофизического профиля плода, проводилась токография матки и определились единицы Монтевидео.

Статистическая обработка материалов проводилась методом вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ. Вычисления были выполнены с помощью электронных таблиц MicrosoftOfficeExcel и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» (версия 7, StatSoftInc., США). Все группы были репрезентативны.

При проведении анализа историй родов за период 2017–2020 гг. установлено, что частота родов с АРД в ДРЦОМД составила 22,3 % от всех родов. Первичная СРД у женщин с АРД наблюдалась у 21,7 %, вторичная СРД отмечалась у 19,8 %, пролонгированная беременность – у 16,0 %, патологический прелиминарный период – у 13,2 %, дискоординация родовой деятельности – у 10,5 %, слабость потуг – у 9,4 %, переносимая беременность – у 9,4 % рожениц.

Анализ экстрагенитальной патологии выявил ее наличие у 75 % женщин. Среди рожениц с СРД чаще всего встречалась патология щитовидной железы (35,7 %), инфекции мочевыводящих путей (33,0 %), диспластические заболевания соединительной ткани (15,0 %).

Среди гинекологических заболеваний в 48,0 % случаев отмечались воспалительные заболевания органов малого таза, в 17,0 % – нарушения менструально-овариального цикла. По течению беременности у 4,5 % женщин отмечалась анемия, у 30,0 % – хроническая фето-плацентарная недостаточность, у 8,0 % – многоводие, дистресс плода наблюдался у 7,0 %, а крупный плод – у 5,0 %. При СРД при оценке микрофлоры влагалища в подавляющем большинстве случаев выявлялись *E. coli* (56,1 %) и *Campilobacter jejuni* (37,2 %). Бактериовыделение преимущественно происходило во II и III триместрах беременности. Так, *E. coli* выделена в эти периоды в 53,0 % и 57,0 % случаев соответственно.

Установлено, что наличие трех и более признаков из группы факторов риска достоверно повышают вероятность нарушений САМ на 71,0 % ($r = 0,91$, $p < 0,05$).

На основании математического анализа материалов ретроспективного исследования выявлено, что СРД формируется у 72,0 % пациенток с нарушением САМ, а сочетание трех и более факторов наблюдалось более чем у 65 % пациенток.

При проведении проспективного исследования уделялось особое внимание исследованию гормонального фона, электролитного баланса и уровней ферментов из числа участвующих в пуринергической регуляции родовой деятельности у 74 рожениц, которые вошли в группу высокого риска по реализации нарушений САМ, проявившейся в родах СРД. Эти данные сравнивались с категорией условно здоровых женщин, чьи роды протекали физиологично.

Критерии включения: доношенная беременность (37 недель – 42 недели); возраст 18–34 лет, первые предстоящие роды; головное предлежание плода; самопроизвольно наступившая одноплодная беременность; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: недоношенная и переношенная беременность; повторнородящие женщины; тазовое предлежание, поперечное, косое положение плода; многоплодная беременность; тяжелая соматическая патология; обострение инфекционных заболеваний; тяжелые гестационные осложнения беременности; врожденные аномалии развития матки; миома матки; рубец на матке; оперативные вмешательства на шейке матки в анамнезе; патология прикрепления плаценты; врожденные пороки развития плода; анатомически узкий таз.

Подавляющее большинство женщин основной группы к моменту окончания беременности имели недостаточно зрелую (43,24 %) и незрелую (36,48 %) шейку матки, а пациентки группы сравнения – преимущественно зрелую (46,66 %) и недостаточно зрелую (36,66 %).

САМ изучалась в динамике родов во все фазы первого периода родов путем наружной токографии матки. Так, уже в латентную фазу прослеживалась тенденция к СРД. Анализ показателей деятельности матки в активную фазу выявил, что интенсивность схваток оказалась наименьшей в основной группе пациенток и была в среднем равна 60 мм рт. ст.; по продолжительности схваток, фазы сокращения и расслабления также отставала основная группа, у

них же наблюдались статистически значимая меньшая частота схваток и маточная активность, которая составила 140 ЕМ, по сравнению с 270 ЕМ у пациенток группы сравнения. Данная ситуация имела решающее значение для разработки алгоритма лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с сниженной маточной активностью, а сама величина маточной активности была использована в качестве предиктора развития СРД у первородящих женщин и показателя эффективности родостимуляции.

При изучении содержания эстрадиола в крови беременных в сроке 39–40 недель выявлено, что в контрольной группе уровень эстрадиола составил 17,50 нг/мл, в то время как в первой группе, где роды сопровождались развитием СРД, его концентрация была ниже на 32%. Уровень прогестерона в контрольной группе составлял $164,75 \pm 13,20$ нг/мл, а в основной – $212,65 \pm 16,33$ нг/мл. Таким образом, в основной группе к моменту доношенной беременности уровень прогестерона в крови был на 29 % выше, чем в контрольной. Простагландин F2a в контрольной группе в сроке гестации 38–40 нед составлял $4545,80 \pm 162,50$ нг/мл, а в основной группе – $3890,72 \pm 155,90$ нг/мл (т. е. ниже на 14 % по сравнению с контрольной). Концентрация в крови кортизола у беременных контрольной группы составляла $840,55 \pm 122,50$ нг/мл, а в основной группе – $1680,90 \pm 152,12$ нг/мл, что в 2 раза выше, чем в контрольной. Уровень CRH в контрольной группе у беременных был равен $128,40 \pm 8,22$ нг/мл, а в основной – $187,88 \pm 10,14$ нг/мл.

Исследование электролитного состава крови показало, что в контрольной группе беременных сроком 37–40 нед уровень кальция был равен $7,12 \pm 1,01$ мг %, калия – $17,80 \pm 1,44$ мг %, натрия – $302 \pm 12,04$ мг %. В основной группе беременных, где имело место нарушение САМ, уровни электролитов распределились следующим образом: уровень кальция был равен $5,81 \pm 1,11$ мг %, калия – $15,80 \pm 1,24$ мг %, натрия – $298,86 \pm 11,36$ мг %.

Концентрация АТФ-азы в плазме крови беременных контрольной группы составляла $468,45 \pm 17,66$ мкг/Р, а в основной – $296,80 \pm 14,32$ мкг/Р. Концентрация ГбФДГ накануне родов была ниже на 15 %, чем в контрольной. (в контрольной группе составила $168,20 \pm 12,12$ МЕ/млд эритроцитов, в то время, как в основной группе – $143,76 \pm 13,00$ МЕ/млд эритроцитов).

Исследование фермента митохондриальной КК, который играет важную роль в энергетическом обмене мышечной и нервной ткани и отвечает за силу, регулярность и продолжительность маточного сокращения, показало, что его концентрация в крови пациенток основной группы значительно ниже, чем у женщин контрольной ($p < 0,05$), у которых наблюдалась координированная активная родовая деятельность.

На основании полученных результатов был разработан алгоритм лечебно-профилактических мероприятий с учетом изменений, выявленных на этапе проспективного анализа и далее оценивалась их эффективность по сравнению с общепринятыми методами медикаментозной коррекции СРД, рекомендованными МЗ ДНР, а также изменение исследуемых показателей до и после лечения.

При изучении содержания эстрадиола в сыворотке крови у пациенток условно здоровой контрольной группы, средние значения перед началом активной фазы родов составляли $19,00 \pm 1,4$ нг/мл. В это же время у пациенток, чьи роды сопровождались СРД и в схеме коррекции которой присутствовали метаболические препараты (основная группа), после лечения зарегистрирован достоверно более высокий уровень эстрадиола ($13,68 \pm 1,2$ нг/мл), чем до лечения ($11,90 \pm 1,28$ нг/мл). У пациенток группы сравнения коррекция нарушений САМ которых проводилось по общепринятым схемам, отмечалось снижение уровня эстрадиола на 45,6 % по сравнению с значениями контрольной группы и на 13,10 % ниже, чем в основной группе, и составляло $10,34 \pm 1,5$ нг/мл ($p < 0,05$).

В основной группе накануне родов концентрация прогестерона до лечения составила $212,65 \pm 16,33$ нг/мл, после терапии по разработанной нами схеме – $163,20 \pm 15,10$ нг/мл, в то время как после лечения по стандартной методике – $204,00 \pm 16,20$ нг/мл. После лечения у пациенток основной группы концентрация прогестерона снизилась на 23,25 %, а в группе сравнения – всего на 4 %.

Уровень простагландина F2a в активной фазе первого периода родов составлял в контрольной группе $7149,00 \pm 202,50$ нг/мл, в то время как в основной и группе сравнения его концентрация до лечения была $3890,72 \pm 155,90$ нг/мл. После лечения у пациенток основной группы – $4605,30 \pm 140,60$ нг/мл, а в группе сравнения – $3978,50 \pm 134,40$ нг/мл ($p < 0,05$).

Концентрация кортизола в первом периоде родов у пациенток контрольной группы составила $923 \pm 144,88$ нг/мл, у пациенток основной группы – $2215,92 \pm 164,55$ нг/мл, группы сравнения – $3507,22 \pm 171,54$ нг/мл. Таким образом, выявлено достоверное повышение уровня кортизола в крови рожениц с нарушением САМ, причем у пациенток, в схеме терапии которых присутствовали метаболические препараты, концентрация была выше в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), а в группе сравнения – выше в 3,8 раза ($p < 0,05$).

Концентрации CRH в контрольной группе, где роды завершились через естественные родовые пути и не сопровождались аномалиями родовой деятельности, составил $92,42 \pm 7,70$ нг/мл, в основной и группе сравнения до лечения концентрация CRH – $187,88$ нг/мл, а после лечения у рожениц основной группы, где применялись в том числе и метаболические препараты, – $138,73 \pm 9,42$ нг/мл, в группе же сравнения – $175,73 \pm 10,40$ нг/мл. После лечения в основной группе уровень кортикотропин-рилизинг-гормона снизился на 26,16 %, в группе сравнения – на 6,47 % ($p < 0,05$).

Исследование электролитного состава показало, что содержание натрия у пациенток основной группы после лечения в первом периоде родов составило

330,84 ± 14,20 мг %, у пациенток группы сравнения после лечения – 329,70 ± 15,30 мг %, в то время как у пациенток контрольной группы в родах концентрация натрия была 332,70 ± 13,00 мг %. По сравнению с исходными значениями, концентрации кальция после лечения у рожениц основной группы возросла на 55,25 %, в то время как в группе сравнения – всего на 10,15 %. При изучении калиевого обмена, также наблюдалась существенная разница, так, в основной группе после лечения по предложенной нами схеме его концентрация была даже выше, чем в контрольной ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения не наблюдалось значимой разницы до и после лечения.

В исследовании ферментов установлено, что в контрольной группе при нормальном течении родов, АТФ-азная активность актомиозина составляет 570,30 ± 28,60 мкг фосфора на мг белка. При СРД (в группе сравнения) отмечалось резкое снижение АТФ-азной активности: 310,00 ± 21,60 мкг/Р, что на 45,64 % меньше, чем при нормальном течении родов. В основной группе, в которой проводилась метаболическая коррекция, содержание АТФ-азы составило 450,70 ± 18,36 мкг/Р. Таким образом, использование в схеме коррекции препаратов калия и кальция повысило АТФ-азную активность актомиозина на 31,1 ± 1,9 % ($p < 0,05$).

Также в исследовании обнаружено, что в контрольной группе концентрация Г6ФДГ как маркера окислительного стресса и гипоксии, составляет 214,00 ± 14,50 МЕ/млд эритроцитов. У рожениц основной группы, в схеме терапии которых помимо общепризнанных препаратов применялись и метаболические средства, концентрация Г6ФДГ составляла 187,00 ± 11,50 МЕ/млд эритроцитов, а в группе сравнения – 130,00 ± 9,50 МЕ/млд эритроцитов.

Таким образом, разработанная схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволила снизить частоту АО и улучшить исход беременности (Рисунок 2) у женщин с нарушением САМ и значительно снизить количество родов, осложнившихся СРД.



Рисунок 2 – Оценка эффективности разработанных лечебно-профилактических мероприятий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные подтверждают значимость пуринергической регуляции родовой деятельности. С учетом особенностей патогенетических звеньев развития нарушений САМ, обоснован комплексный подход к ведению пациенток с СРД с целью реализации благоприятного исхода гестации и снижения количества патологических и осложненных родов.

В исследовании представлена схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий ведения пациенток с нарушениями САМ, позволяющая профилактировать и снизить вероятность реализации СРД и родить здорового ребенка.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлен новый подход к решению актуальной задачи современного акушерства – снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений у беременных и рожениц с нарушением САМ и СРД, путем внедрения разработанной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с учетом выявленных факторов риска.

1. При ретроспективном анализе выявлено, что формирование нарушений САМ и развитие СРД чаще происходит у повторнобеременных первородящих с искусственным абортом в анамнезе (45,83 %), у пациенток с повышенным индексом массы тела (36,24 %), урогенитальными инфекциями (59,25 %) и отягощенным воспалительными гинекологическими заболеваниями анамнезом (48,2 %), с эндокринопатиями (39,81 %, преимущественно щитовидной железы) и болезнями мочевыделительной системы (37,03 %). На основании глубокого изучения анамнеза разработана шкала риска развития СРД у женщин с нарушением САМ.

2. При проспективном исследовании установлено, что среди гестационных осложнений у пациенток с СРД преобладали: угроза самопроизвольного аборта (22,22 %), угроза преждевременных родов (18,51 %), гестационный гипотиреоз (16,66 %), гестационный пиелонефрит (11,11 %), в 23% случаев беременность сопровождалась кольпитом. При оценке типа плацентации, преобладала локализация плаценты по передней стенке матки (46,29 %). При цервикометрии у этой группы пациенток средняя длина шейки матки составляла $1,7 \pm 0,3$ см в сроке 38 недель, а при оценке степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп наиболее часто встречалась недостаточно зрелая (43,24%).

3. Выявлен коэффициент корреляции высокой положительной корреляционной связи между низким эстроген / прогестероновым индексом (4,5–5,5, $r = 0,71$, $p < 0,05$), нарушением метаболизма простагландина ($r = 0,64$, $p < 0,05$), кортизола ($r = 0,68$, $p < 0,05$), кортикотропин-рилизинг-гормона ($r = 0,74$, $p < 0,05$) и повышенным риском реализации СРД (74 %, $p < 0,05$). По степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп к сроку доношенной беременности определялся дифференцированный подход к терапии данной патологии. Уровень АТФ-азы актомиозина при доношенной беременности был ниже в 1,58 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), а Г6ФДГ – в 1,17 раз и митохондриальной КК – в 1,48 раза выше соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, использование в схеме коррекции препаратов кальциевого и калиевого обменов повысили АТФ-азную активность актомиозина на 31,1 % ($p < 0,05$).

4. Разработанный алгоритм профилактических мероприятий снизил частоту реализации СРД на 22,1 %, АРД – в 3,7 раза, частоту абдоминальных родоразрешений – в 2,9 раза, потребность в родообезболивании – в 2,7 раза, повысил долю нормальных родов до 77 % (в группе сравнения – 37 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщины, беременность которых протекает на фоне нарушений САМ, относятся к группе риска по развитию таких осложнений как СРД, дискоординация родовой деятельности и патологический прелиминарный период, переношенная и пролонгированная беременность, и должны наблюдаться в женских консультациях с целью своевременного применения лечебно-профилактических мероприятий.

2. Беременным, входящим в группу риска по реализации СРД, в латентную и активную фазы I периода родов необходимо проводить наружную токографию для ранней диагностики СРД.

3. Коррекцию метаболических нарушений, характерных для беременных и рожениц с СРД, необходимо проводить индивидуально в зависимости от степени зрелости родовых путей и периода родов с применением антипрогестина и/или экзогенного фосфокреатина. Применением этих препаратов во всех случаях удалось избежать использования простагландина для начала регулярной родовой деятельности. У категории беременных с зрелой шейкой матки использование экзогенного фосфокреатина сочеталось с механическими методами (баллонный катетер) раскрытия шейки матки, что также привело к спонтанному началу регулярной родовой деятельности в 100 % случаев.

4. Экзогенный фосфокреатин, введенный беременным в прелиминарном периоде, способствовал укорочению интервала времени до наступления регулярной родовой деятельности на 4 часа. При оптимальной готовности мягких родовых путей применение фосфокреатина способствовало снижению частоты АРД в 3,7 раза и частоты абдоминального родоразрешения – в 2,9 раза, а также потребности в применении родообезболивания – в 2,7 раза.

5. Использованием Na-АТФ в латентную и активную фазы родов, а также применение глюконата кальция в сочетании с своевременной амниотомией и родоусилением окситоцином, удалось повысить долю нормальных родов до 77 %,

что выше по сравнению с группой, в которой роды велись по общепринятой методике, на 37 %.

6. Для создания энергетического фона с целью профилактики реализации нарушений САМ рекомендуется использовать экзогенный фосфокреатин 1,0 г на 200,0 мл 0,9 %-го натрия хлорида внутривенно скоростью 40 капель в минуту, продолжительностью 1,5–2 часа.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проблема профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с нарушениями САМ остается актуальной, так как отображает состояние репродуктивного здоровья женского населения, как одной из главных медицинских и социальных задач, и здоровье новорожденных, являющихся генофондом нации.

Несмотря на то, что проблема СРД, как основного осложнения нарушений САМ, решена с помощью разработанного нами алгоритма профилактических и лечебных мероприятий с применением экзогенного фосфокреатина и Na-АТФ, играющих важную роль в энергетическом механизме сокращения миометрия и действующих посредством пуринергического пути регуляции родовой деятельности, требуют изучения вопросы патогенеза и коррекции иных форм АД, в том числе пролонгированной и перенесенной беременности. Своевременное восполнение АТФ и энергии обеспечивает должный уровень окислительных процессов в миометрии и, как следствие, способствуют нормализации САМ. Дальнейшие исследования в данном направлении представляются весьма перспективными.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Публикации в рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки ДНР
(статьи):**

1. Эпидемиологические аспекты слабости родовой деятельности у женщин с нарушением сократительной активности матки / Д. М. Мироненко [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, №1. – С. 15–18. *(Диссертантом собрана часть клинического материала исследования, проведено обобщение результатов, статистическая обработка, сформулированы выводы исследования.)*

2. Оценка перинатальных осложнений у первобеременных позднего репродуктивного возраста с нарушениями сократительной активности матки / Д. М. Мироненко [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, №2. – С. 11–14. *(Диссертант провел анализ литературных источников, собрал часть клинического материала исследования, провел обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировал выводы исследования.)*

3. Чайка, В. К. Клинико-лабораторные показатели рожениц с нарушением сократительной активности матки / В. К. Чайка, Д. М. Мироненко, А. А. Железная // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, №3. – С. 6–9. *(Диссертант провел клиническое исследование, обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировал выводы исследования.)*

Публикация в рецензируемом издании ВАК при Минобрнауки РФ (статья):

4. Мироненко, Д. М. Ведение осложненной беременности у беременной с нарушением сократительной активности матки / Д. М. Мироненко, Т. Н. Демина, А. А. Железная // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 76, №4. – С. 127 – 130. *(Диссертант провел клиническое исследование, систематизировал и обобщил результаты, сформулировал выводы.)*

Тезисы:

5. Альтернативные пути коррекции аномалий родовой деятельности при пролонгированной беременности / Д. М. Мироненко [и др.] // Университетская клиника. – Приложение. – Материалы IV Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (12–13 ноября 2020 г., г. Донецк). – 2020. – С. 351. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, провел обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировал выводы исследования).*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО – акушерские осложнения

АРД – аномалии родовой деятельности

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ДРЦОМД – Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства

ЕМ – единицы Монтевидео

КК – креатинкиназа

КТГ – кардиотокография

САМ – сократительная активность матки

СРД – слабость родовой деятельности

СДМ – сократительная деятельность матки

УЗИ – ультразвуковое исследование

цАМФ, ЦГМФ – циклические нуклеотиды

ЦНИЛ – Центральная научно-исследовательская лаборатория

CRH – кортикотропин-рилизинг гормон

P/O – отношение эстерифицированного неорганического фосфата к поглощенному кислороду