

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 НАРУШЕНИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ  
АКТИВНОСТИ МАТКИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
член-корреспондент НАМН Украины,  
доктор медицинских наук, профессор  
Чайка Владимир Кириллович

Экземпляр диссертации идентичен  
по содержанию другим  
экземплярам, которые представлены  
в диссертационный Совет

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

Донецк – 2022



4.4. Оценка состояния ферментов .....	105
4.5. Некоторые патогенетические звенья формирования слабости родовой деятельности .....	107
<b>РАЗДЕЛ 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТАННЫХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ .....</b>	<b>114</b>
5.1. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий при слабости родовой деятельности у пациенток с нарушением сократительной деятельности матки.....	115
5.2. Эффективность предложенного алгоритма лечения слабости родовой деятельности у пациенток с нарушением сократительной деятельности матки.....	119
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>135</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>150</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>153</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Нарушения сократительной активности матки (САМ) представляют собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [8]. Они могут приводить к преждевременным родам, родам со слабостью родовой деятельности (САМ), а также к перенашиванию беременности. Распространенность аномалий родовой деятельности (АРД), связанных с нарушениями САМ матки достигает 20–36 % среди женщин репродуктивного возраста, частота преждевременных родов составляет 9–10 % от общего количества родов [8; 22; 23], слабость родовой деятельности (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 [22; 34].

Изучение механизмов регуляции САМ и совершенствование методов организации диагностического [22] и лечебного процесса с помощью внедрения результатов научных исследований позволит оптимизировать работу врачей акушеров-гинекологов 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 препаратов для коррекции нарушений САМ [11], 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 [34; 67], так и в плане поиска новых фармакологических возможностей управления родовой деятельностью.

Некоторые авторы указывают на недостаточную выявляемость и распознаваемость конкретного вида нарушения САМ, сложности

прогнозирования течения родов при их наличии, несвоевременность и недостаточный объем оказания помощи данным пациенткам [71].

По этой причине важной является возможность раннего выявления групп риска по реализации нарушений САМ до момента начала родовой деятельности и в родах [46], а также своевременная коррекция данных нарушений.

Наличие микроэлементных, гормональных нарушений и ферментопатий у беременных и рожениц с нарушением САМ требует глубинного изучения данных аспектов с целью выявления конкретных предикторов развития АРД и, за счет их коррекции, повышения эффективности лечебных мероприятий, направленных на благоприятное течение родов и состояние новорожденных.

В литературе имеются данные относительно участия пуринергической нервной системы в функционировании органов желудочно-кишечного тракта, сердца, почек, центральной нервной системы (ЦНС) [30].

Роль пуринергической нервной системы в САМ является практически не изученной. Установлено наличие в матке человека P2-рецепторов, основным эндогенным агонистом которых является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) [24].

Полученные данные позволяют предположить, что во время беременности в матке человека происходит экспрессия P2-рецепторов, участвующих в повышении сократительной активности матки в близкий к родам период и, возможно, в снижении тонуса матки во время беременности, что физиологично для ее пролонгирования [24; 91].

Высокая значимость необходимости коррекции АРД побудило нас к более детальному изучению этиопатогенетических механизмов развития нарушений САМ у беременных и рожениц с целью разработки комплексной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на благоприятный исход родов [10; 22].

**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 пуринаргического 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 инфекционного, электролитного и ферментативного статуса.

**Научная новизна исследования.** 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 раньше диагностировать СРД в родах с целью ее своевременной коррекции ( $p < 0,05$ ).

Методом корреляционного анализа дополнены данные о механизмах нарушений САМ (особенностях гормонального, ферментативного статуса беременных и рожениц). 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 слабости родовой деятельности (74 %,  $p < 0,05$ ). Расширены диагностические критерии оценки данных нарушений, определена роль пуринергической регуляции родовой деятельности.

Индивидуальная коррекция снизила частоту реализации СРД на 22,1 %, АД в 3,7 раза, частоту абдоминальных родоразрешений в 2,9 раза, потребность в обезболивании в родах в 2,7 раза, повысил долю нормальных родов до 77 % (в группе сравнения их было 37 %). Обоснована необходимость индивидуальной коррекции нарушений САМ у беременных и родильниц.

Изучено влияние и дополнены новые дифференцированные подходы к применению пуриносодержащих веществ при нарушениях САМ у рожениц с СРД.

Разработана научно-обоснованная схема лечебно-профилактических мероприятий, направленная на предупреждение и коррекцию СРД и снижение доли патологических родов у данной категории рожениц. В зависимости от степени зрелости родовых путей, накануне родов предложен алгоритм метаболической коррекции путем введения фосфокреатина. Его использование позволило более эффективно блокировать действие прогестерона и повысить чувствительность миометрия к простагландину и окситоцину, удалось минимизировать частоту индукции родов простагландином E<sub>2</sub> 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 АД у беременных с нарушением САМ.

Определена взаимосвязь между уровнями ферментов: аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) (при снижении его пороговых значений), фермента пентозофосфатного пути окисления глюкозы (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ)) и митохондриальной креатинкиназы ((КК) который играет важную роль в энергетическом обмене мышечной и нервной ткани и отвечает за силу,

регулярность и продолжительность маточного сокращения) 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 сопоставительный 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 акушерских осложнений в родах у женщин нарушением САМ, а также проведена оценка его эффективности.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Наличие у беременных нарушений САМ матки значимо 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, введения баллонного катетера до амниотомии и родоусиления окситоцином.

6. Путем использования разработанного алгоритма профилактики и персонифицированного подхода к терапии СРД, удалось нормализовать электролитный баланс, гормональный фон и ферментативную активность АТФ-азы актомиозина, Г-6ФДГ и креатинкиназы, что позволяет оптимизировать силу, частоту и длительность маточных сокращений и снижению частоты оперативных родоразрешений в группе пациенток с нарушением САМ, улучшая исходы для матери и новорожденных детей.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** 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 НИИ 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 6 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 – 148 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.

**РАЗДЕЛ 1**  
**СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЛАБОСТИ**  
**РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ**  
**МАТЕРИНСКОЙ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**  
**(обзор литературы)**

**1.1 Современное состояние вопроса о причинах наступления родов**

Проблема сохранения здоровья женщины-матери и ребенка является основной задачей акушерства и имеет не только медицинское, но и огромное социальное значение, так как связано с воспроизводством, приростом и трудоспособностью населения. Инвалидность новорожденного – это не только трагедия его и его близких, но и большие материальные потери для государства, непроизводительные расходы, учитывая невысокую эффективность лечения этой патологии. К сожалению, и сегодня асфиксия и родовая травма продолжают занимать ведущее место среди причин смерти и инвалидности детей, при этом наибольшее число этих осложнений обусловлено АРД вследствие нерационального ведения родов [36; 39; 43].

В настоящее время доказано, что здоровье человека во многом определяется особенностями перинатального развития, при этом интранатальный период имеет особое значение. Ребенок, родившийся здоровым, может многое перенести и выйти из стрессовой ситуации (болезни) с наименьшими потерями, тогда как новорожденного с предшествующими перинатальными повреждениями,

родившегося в асфиксии или с нарушением мозгового кровообращения или другим видом родовой травмы, часто подстерегают неполноценность функций органов и систем, различные дискорреляционные нарушения в нейроэндокринной системе. В определенные периоды жизни, когда потребуется максимальная мобилизация защитных и приспособительных механизмов, могут проявиться последствия неблагоприятно протекавших беременности и родов. Перенесенная асфиксия и родовая травма могут обернуться срывом адаптационных и компенсаторных механизмов, инвалидностью, неспособностью к тонкому физическому или умственному труду [3; 7; 45; 76].

Таким образом, решение данной проблемы в значительной степени зависит от течения и исхода родов и прежде всего от характера сократительной деятельности матки (СДМ), определяющей течение родового процесса.

На САМ оказывают влияние многие факторы: строение миометрия, гормональные, нейрогенные, гуморальные и другие воздействия. Сложный процесс взаимодействия перечисленных факторов, адекватность реакций в системе материнский организм – фетоплацентарный комплекс создает необходимые условия для развития зародыша, вынашивания беременности, а в дальнейшем – развязывания и течения родов [66; 73].

Для более глубокого понимания самого родового процесса ниже приводится рассмотрение отдельных из указанных факторов.

Матка человеческого организма обладает своеобразной способностью к самостоятельному сокращению в течение всего детородного периода жизни женщины, в течение всего менструального цикла, в период беременности, родов и послеродовом периоде. Наибольшей активности эта способность достигает в родах. В послеродовом периоде она постепенно снижается, возвращаясь к уровню сократительной активности, характерной для небеременной матки.

Общепринято считать, что мышца матки человека состоит в основном из двух слоев волокон: внутреннего слоя циркулярных и спиралеобразно расположенных волокон и наружного слоя волокон, идущих продольно оси матки. Во внутреннем слое пучки мышечных волокон размерами около 100 мкм

идут по спирали по ходу часовой стрелки; часть волокон этого слоя имеет обратное направление. В области тела матки волокна этих мышечных слоев перекрещиваются под острым углом, тогда как в нижних отделах, в особенности в области шейки, этот угол приближается к тупому. Такой уклад мышечных волокон имеет важное значение для механизмов родов. Вместе с наружным поверхностным слоем продольных волокон сеть мышечных пучков миометрия образует строму стенки матки, в которой отдельные мышечные волокна переплетаются с коллагеновыми.

Матка состоит из нескольких слоев: поверхностного (субсерозного), среднего (васкулярного) и внутреннего (субваскулярного). Васкулярный слой наиболее мощный из слоев стенки матки. В области тела он состоит из относительно развитой сети сосудов и пучков мышечных волокон, проходящих преимущественно продольно, а также в различных направлениях, переплетающихся друг с другом, тогда как в области перешейки сосудистая сеть представляется менее плотной. Субваскулярный слой содержит преимущественно циркулярные мышечные волокна, которые лежат в тесном соседстве со слизистой оболочкой матки. Поверхностный (субсерозный) слой в родах участие практически не принимает и несет в основном ограничительную функцию [63; 80; 84].

С функциональной точки зрения выделяют 2 основных слоя в миометрии: наружный – активный, мощный в дне и теле матки, тонкий, сходящийся на нет в дистальном отделе шейки матки; внутренний – распределяющийся в обратном порядке: выраженный в шейке и перешеечной области, тонкий в дне и теле матки – слой, который он назвал «зоной молчания», подчеркнув его функциональное свойство слабой сократительной активности, необходимое для предохранения плода от чрезмерных механических влияний при сокращении матки. Наружный слой в родах чувствителен к окситоцину, простагландинам и веществам тономоторного действия. Внутренний слой свидетельствует о функциональном состоянии готовности фетоплацентарной системы к родам, что зеркально

отражается в структурных изменениях шейки матки (понятие «зрелости» шейки матки).

Существование в матке различных функциональных слоев обуславливает особый характер САМ в родах, при котором наружный слой активно сокращается кверху, а внутренний слой при этом активно расслабляется, обеспечивая раскрытие шейки матки.

Продольные мышцы, располагающиеся в наружном слое, имеют наиболее мощный слой в дне матки и несколько меньший – в теле. Большая часть продольных мышц спереди переходит в круглые связки, сзади продольные мышцы вплетаются в перешеек и переходят в крестцово-маточные связки. Продольные мышцы влагалища через своды проникают в шейку матки и, переплетаясь с ее циркулярными мышцами, образуют в ней продольный слой [66; 73].

Циркулярные мышцы располагаются глубже продольных. В дне матки циркулярно расположенные мышцы имеют сравнительно тонкий слой. Толщина этого слоя увеличивается в теле матки и особенно в перешейке, шейке, ее внутреннем и наружном зеве и в стенках влагалища. Мышечные пучки и элементы соединительной ткани, сосуды и нервы составляют 2/3 массы миометрия. Низкое содержание гладкомышечных элементов при большом количестве соединительной ткани в шейке матки обуславливает ее довольно низкую способность к сокращению. Большое содержание соединительных элементов, в частности, коллагеновых волокон, имеет важное значение для механизма укорочения, сглаживания и раскрытия шейки матки в родах [85; 92].

В процессе беременности матка увеличивает свою массу в среднем с 75 до 1000 г. Объем полости матки возрастает приблизительно в 1000 раз, при этом увеличиваются все размеры матки. Продольный размер увеличивается с 6–7 см (вне беременности) до 35–40 см при доношенной беременности. Повышаются также размеры отдельных клеток миометрия: средняя длина их увеличивается с 50 до 500–800 мкм, ширина – с 2–4 до 5–10 мкм. Этот феномен является результатом

действия гормонов, в частности эстрогенов, а также ответной реакцией матки на длительное растяжение ее растущим плодным яйцом.

Миометрий с учетом толщины его стенки, а также объема, содержит, по данным Пулькинена, 200 миллиардов гладкомышечных клеток.

Характерной чертой гладкомышечной ткани является возможность генерирования и распространения потенциалов действия каждой клеткой подобно тому, как это наблюдается в скелетных мышцах и в сердечной мышце, в особенности в элементах системы проводимости миокарда. Миометрий дна и тела матки состоит в большей части из гладкомышечных клеток (лейомиоцитов), способных растягиваться, сокращаться, подвергаться процессам гипертрофии и гиперплазии, возвращаться в исходное состояние после родов.

Форма гладкомышечных клеток (ГМК) веретенообразная, каждая клетка имеет структурно организованный сократительный аппарат (актино-миозиновые комплексы), занимающий большую часть клетки. ГМК отличаются способностью к специфическим межклеточным взаимодействиям. Между клетками имеются щелевидное пространство и межклеточные мостики (мостики Проссера), благодаря которым нервный импульс распространяется на определенное расстояние – «локальная межклеточная регуляция» [59]. Импульс проводится в среде между мышечными клетками. Появлению этих щелевидных пространств способствуют эстрогены (фракция эстрадиола (Э<sub>2</sub>)). Сократимость и возвращение в исходное состояние являются главной, но не единственной функцией ГМК, которые способны так же к активному синтезу коллагена, эластина, обладают метаболической функцией, способностью к регенерации.

На поверхности клеточной мембраны находятся рецепторные белки и гликолипиды, образующиеся под воздействием гормонов, которые обуславливают основные функции ГМК. Медиаторная регуляция имеет гуморальный характер. К медиаторам относятся простагландины (ПГ), циклические нуклеотиды (цАМФ, ЦГМФ), которые являются модуляторами многочисленных физиологических процессов и патологических реакций, регулируют внутриклеточный обмен и

опосредуют действие других факторов (гормонов, медиаторов, биологически активных веществ) на ГМК.

Сократительная функция матки в родах осуществляется через систему альфа- и бета-адренорецепторов, действие которых определяют возбудимость, тонус, чередование сокращения и расслабления миометрия. Альфа-адренорецепторы вызывают повышение САМ, так как реагирует на ПГ, окситоцин, серотонин, гистамин, ацетилхолин, адреналин, норадреналин. Этот вид рецепций образуется под воздействием высокого уровня эстрогенов. Бета-адренорецепторы оказывают противоположное действие на матку, снижают тонус, возбудимость и сократительную активность миометрия. В родах активизируются образование и действие альфа-адренорецепции [109; 110].

Особенность анатомической структуры ГМК имеет большое физиологическое значение, поскольку способствует распространению возбуждения от одной клетки к другой. Соединительные плазматические отростки являются местом контакта отдельных клеток друг с другом и местом наименьшего электрического сопротивления, благодаря чему возбуждение распространяется на другие клетки. Эти соединения носят название несакральных. Понятие это было введено в 1964 году Дьюи и Барром. Важно подчеркнуть, что клетки гладких мышц артерий матки плотно прилегают друг к другу по типу несакрального контакта, что указывает на структуральное сходство с миометрием.

Импульсы в миометрии проводятся только на определенное расстояние, при этом механизм проведения носит электрический характер. Электрическое сопротивление при переходе возбуждения с одной клетки на другую является часть сопротивления клеточной мембраны, что облегчает распространение импульсов от одной клетки к другой, от одного пучка мышечных волокон к другому, активизируя и возбуждая все мышцы матки. В миометрии отдельные пучки мышечных волокон могут проводить импульсы независимо друг от друга.

Скорость проведения импульсов в матке человека составляет 2 см/с.

Отдельные участки матки могут обладать различной сократительной активностью, что, вероятно, имеет значение для сохранения определенного тонуса и постоянного внутриматочного давления во время и вне беременности. Только в родах возникает однонаправленный и перистальтический характер сокращения дна, тела и нижнего сегмента матки, обуславливающий процессы раскрытия шейки матки, изгнания плода и последа.

Каждое возбуждение клетки является источником импульсов для возбуждения рядом лежащих клеток, что вызывает волну сокращения, распространяющуюся с убывающей силой.

Миометрий в сравнении с миокардом и скелетной мускулатурой характеризуется следующими особенностями:

1. Фазы сокращения и расслабления являются значительно более медленными.

2. Время расслабления продолжительнее времени сокращения.

3. Целостная мышца матки экспериментальных животных и человека, а также фрагменты миометрия могут сокращаться самостоятельно *in vivo* и *in vitro* в течение длительного периода времени.

4. Миометрий относительно долго сохраняет сократительную активность, что связано, в частности, с низким потреблением кислорода.

5. Кусочки миометрия могут сохраняться при низкой температуре (4 С), после чего снова обнаруживают в экспериментальных условиях способность к самостоятельной сократительной активности.

6. Автоматической сократительной активностью обладают кусочки миометрия, взятые в любом отделе матки.

Все фазы цикла сокращения-расслабления в миометрии протекают в 10–20 раз медленнее, чем в миокарде. Этот процесс требует относительно небольших затрат энергии.

Родами называется рефлекторный акт изгнания плодного яйца из матки после достижения плодом жизнеспособности. Наступление родов объясняется механическими или химическими влияниями на матку со стороны различных

действующих сил: давлением предлежащей части плода на нервные сплетения в крестцовой области, дегенеративными процессами в плаценте, относительным уменьшением околоплодных вод и растяжением маточной мускулатуры в конце беременности, раздражением ее интерорецепторов, воздействием на сократительную способность матки различными гормонами, изменениями электролитного состава в миометрии и другими причинами [21; 103; 116; 113].

Родам предшествует ряд симптомов, объединяемых в предвестники родов. К ним относятся: опущение дна матки и связанное с этим облегчение дыхания, выпячивание пупка, выделение из влагалища слизистой пробки шейного канала, появление в нижней части живота нерегулярных ощущений, сначала тянущего, затем схваткообразного характера. В дальнейшем сокращения матки – схватки – наступают чаще и становятся все более регулярными, сильными и продолжительными. Появление регулярных схваток свидетельствует о начавшихся родах.

Во время каждой схватки в миометрии происходят одновременно два процесса: контракция – сокращение каждого мышечного волокна и пласта и ретракция – смещение мышечных пластов по отношению друг к другу. Это способствует окончательному формированию и истончению нижнего сегмента и сглаживанию шейки матки, а также раскрытию маточного зева.

Изучение АРД, начали более полувека назад и за это время до сих пор не наблюдается существенной тенденции к снижению частоты их встречаемости в родах, а по данным ряда авторов отмечается даже значительное увеличение данного показателя [23; 34]. По литературным данным, частота АРД чрезвычайно велика – от 9 % до 34 % при родах, произошедших в срок и среди первородящих достигает иногда 60 %. Это связано с отсутствием четких диагностических критериев течения родов, осложненных нарушением САМ, многообразием клинической картины данной патологии, отсутствием для клинициста четкой клинико-патофизиологической классификации и многообразием трактовки понятия АРД [18; 34]. Однако получить данные статистических исследований о частоте наиболее распространенных видов АРД по данным зарубежной

литературы не представляется возможным в виду отсутствия критериев и классификации АД, которые рассматриваются в рамках термина «dystocia» (буквально – «трудное рождение»), подразумевающим трудности, замедляющие или останавливающее течение родового акта при вагинальных родах [2; 86; 87; 90].

Слабость родовой деятельности (СРД) является наиболее распространенной среди нарушений САМ и осложняет, по данным разных авторов, 10–20 % течения родов, составляя до 89 % структуры АД [23; 38]. По данным исследований А. Д. Подтетенева, основанного на изучении 13660 историй срочных родов, первичная СРД формируется у 12,6 % рожениц, дискоординация родовой деятельности – у 1,7 % женщин [38]. По данным Т. П. Зефировой СРД осложняет 9–12 % родов и составляет 60–80 % в структуре аномалий САМ [23], С. В. Мисихин указывает частоту СРД 10 % 16–20 % в структуре всех срочных родов [37].

Однако открытым остается вопрос, можно ли считать роды неосложненными, если беременность заканчивается преждевременным разрывом плодных оболочек и на этом фоне спонтанно развивается родовая деятельность без применения медикаментов, способствующих родовозбуждению, или с применением родостимуляции и окончанием родов через естественные родовые пути, если при этом продолжительность родов соответствует существующим нормативам. Согласно предложению комиссии всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999 г.), преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности следует считать началом родов, но в настоящее время, в соответствии с действующими приказам министерства здравоохранения, не является таковым.

По результатам многолетних научных исследований родовой деятельности сформулировано определение СРД, при этом в определениях СРД авторитетными акушерами нет противоречий. Первичная СРД характеризуется наличием слабых кратковременных и непродуктивных схваток с самого начала первого периода родов, со слабо выраженным увеличением частоты, продолжительности и

интенсивности схваток, значительно замедленной динамикой раскрытия шейки матки и отсутствием поступательного движения предлежащей части плода по родовым путям [32; 35; 53; 62].

СРД (гипоактивность матки) – состояние, при котором интенсивность, продолжительность и частота маточных сокращений снижены, поэтому нарушаются процессы созревания шейки матки, раскрытия маточного зева и продвижение плода по родовым путям при нормальном соответствии размеров таза и плода, что приводит к более низким темпам родов. При этом обязательным условием является то, что первичная СРД возникает с самого начала родов и продолжается в течение первого периода и до окончания родов [3; 7; 14; 31; 44].

СРД, являясь гипотонической дисфункцией матки, характеризуется сниженным базальным тонусом, слабой САМ, регулярными, но редкими, короткими и слабыми схватками, медленным процессом созревания и раскрытия шейки матки, длительным стоянием головки в каждой плоскости таза [4; 31; 47; 83].

Биомеханизм СРД обусловлен двумя факторами: низким базальным тонусом миометрия и низким давлением самой схватки в момент сокращения миометрия. При этом ослабляется формирование гемодинамического механизма трансформации энергии напряжения миометрия во внешнюю работу для раскрытия шейки матки и продвижения плода по родовым путям происходит замедленно. Таким образом, при СРД, развивающейся в первом периоде родов, мышечные сокращения приводят к малоэффективным схваткам [57; 68].

Углубленное внимание к изучению АД с свидетельствует о многочисленных попытках отечественных и зарубежных ученых и клиницистов систематизировать нарушения САМ с целью создания единой классификации. Все классификации, предложенные авторами за пол века, основанные на глубоких клинических знаниях и патогенезе, внесли свой теоретический и практический вклад в эволюцию процесса понимания АД. При этом в основе каждой новой классификации лежало другое патогенетическое звено нарушений САМ с точки

зрения автора [23; 28; 38; 56]. С этой позиции показательна классификация, основанная на выделении ведущей роли тонуса миометрия как фактора, формирующего патологию сокращения матки [4; 99; 111].

Различают следующие виды маточных сокращений: 1) гипертонус: спастическое сокращение миометрия; 2) нормотонус; 3) гипотонус, или сниженная маточная активность - слабость схваток. В современной классификации наблюдается попытка связать развитие патологии САМ с тонусом миометрия, частотой маточных сокращений, с «дискоординацией» отдельных групп мышц миометрия и состоянием шейки матки [17; 64; 88].

В основе современных зарубежных классификаций лежит термин «дистоция матки». Все дистоции были разделены следующим образом: 1) СРД; 2) гиперактивная родовая деятельность – тахисистолия с гипертонусом матки; 3) гипертоническая родовая деятельность в результате пассивного растяжения матки, эссенциального гипертонуса, тахисистолии; 4) нарушение координации в результате нарушения градиента возбуждения, некоординированности сокращений матки [86; 87; 89].

ВОЗ предложила в практическом здравоохранении использовать Международную статистическую классификацию болезней (Женева, 1995, X пересмотр рубрики 060–075 – «Осложнения родов и родоразрешения». Нарушения родовой деятельности имеют рубрику 062 и включают в себя следующую патологию родов:

062.0. Первичная СРД;

062.1. Вторичная СРД;

062.2. Другие виды СРД (атония матки, беспорядочные схватки, гипотоническая дисфункция матки);

062.3. Стремительные роды;

062.4. Гипертонические, некоординированные и затянувшиеся сокращения матки;

0.63. Затяжные роды;

066.9. Дистоция (трудные роды) плодного и материнского происхождения.

В результате многолетней научной работы по изучению биомеханизмов физиологической и патологической родовых схваток была предложена клинко-биомеханическая классификация аномалий СДМ в родах, в основу которой были положены два принципиальных постулата: 1) каждая патологическая схватка неэффективна; 2) каждая патологическая схватка несет в себе угрозу состоянию матери и плода. Клинко-биомеханическая классификация включает следующие аномалии САМ по типу: гипотонической дисфункции матки: а) прелиминарная; б) в первом периоде родов; в) во втором периоде родов; гипертонической дисфункции матки: а) прелиминарная; б) в первом периоде родов; гиперергической дисфункции матки: а) быстрые роды; б) стремительные роды. Авторы обращают внимание на то, что предлагаемая клинко-биомеханическая классификация совместима с Международной статистической классификацией ВОЗ практически по всем параметрам в статистическом плане (Женева, 1995, X пересмотр) [34].

Своевременная диагностика и правильное ведение родов у рожениц с вовремя выявленной СРД требует точной оценки всех факторов родовой деятельности, включающих фактор изгоняющей силы, фактор предмета родов, фактор состояния родовых путей. Авторы представили варианты патологических родов на основании временных критериев продолжительности латентной фазы родов, темпов раскрытия шейки матки и продвижения предлежащей части плода по родовым путям.

Варианты патологического течения родов включают следующие стадии: длительная латентная фаза; отсутствие перехода из латентной в активную фазу родов (более 20 ч для нерожавших); затяжная активная фаза родов; снижение скорости раскрытия маточного зева (менее 1,2 см/ч для нерожавших; менее 1,5 см/ч для рожавших); снижение скорости опускания предлежащей части плода (менее 1 см/ч для нерожавших; менее 1,5 см/ч для рожавших); прекращение родов; вторичная остановка раскрытия шейки матки (отсутствие дальнейшего раскрытия шейки матки более 2 ч в активной фазе родовой деятельности у

рожавших или нерожавших; остановка опускания: отсутствие опускания подлежащей части более 2 часов во потужном периоде) [31; 32].

Как показывает история классификации АРД, в том числе и первичной СРД, до настоящего момента не предпринималось попыток выделения степени тяжести гипотонической формы дисфункции матки при своевременном родоразрешении. При этом, как показывает акушерская практика, если роды были коррегированы утеротоническими средствами и продолжительность родов превышает указанные в протоколе нормы, но роды прошли через естественные родовые пути, как правило, клинический диагноз первичной СРД не ставится, что способствует недостоверности статистического вектора. Существующая в настоящее время размытость понятия «АРД», отсутствие оптимальной классификации крайне затрудняет прогнозирование, своевременную диагностику и лечение данной патологии в клинической практике, увеличивает длительность принятия тактических решений, приводя к тяжелым перинатальным исходам [19; 40]

Особого внимания в литературе заслуживает дискуссия о латентной фазе первого периода родов. Проблемой, с которой сталкивается каждый акушер при диагностике первичной СРД, является определение точного времени начала родов. Ряд авторов считает, что точно определить среднюю продолжительность латентной фазы первого периода родов невозможно, что связано с трудностью определения точного времени начала родов. Началом родов целесообразно считать схватки, интервал между которыми не превышает 4 минуты. При числе схваток менее 1–2 за 10 минут следует дифференцировать прелиминарный период и латентную фазу первого периода родов, однако такой подход следует использовать при длине влагалищной части шейки матки не менее 2 см [32; 101; 104; 106; 114]. Другие исследователи указывают на трудности разграничения затяжной латентной фазы и прелиминарного периода. По данным некоторых исследований, различная продолжительность латентной фазы первого периода родов не влияет на вероятность развития осложнений родовой деятельности, уровень перинатальной заболеваемости и смертности [104]. По данным других исследователей, при длительной латентной фазе происходит

значительное увеличение частоты абдоминального родоразрешения и дистресса плода [1; 5; 29; 33; 94].

Как известно, первичную СРД диагностируют на основании наличия недостаточной маточной активности (снижение интенсивности схваток ниже 25–30 мм.рт.ст., тонуса матки менее 8 мм рт.ст., частоты схваток менее 2 за 10 мин, наличие интервала между схватками более 5 минут, продолжительности схваток менее 20 сек, укорочения систола/диастола, маточной активности менее 100 ЕМ), снижения скорости сглаживания шейки матки (в латентной фазе первого периода родов – менее 0,35 см/час) и раскрытия маточного зева (в активной фазе первого периода родов – менее 1–1,2 см/час у первородящих женщин), что четко определяется при регистрации показателей партограммы, предложенной Е. Fridman в 1955 году и наглядно отражающей динамику родовой деятельности, а так же длительного стояния предлежащей части плода во входе в малый таз и его замедленного продвижения при соответствии размерам таза, увеличения продолжительности периодов своевременных родов по сравнению с физиологическим их течением [20; 35; 75; 115].

Патологической родовой деятельностью принято считать наличие слабой силы схваток и замедление продвижения предлежащей части плода при достижении активной фазы родов и открытия шейки матки между 3 и 4 см [69; 70; 100]. Предлагается считать патологической продолжительность латентной фазы родов у первородящих более 20 ч, у повторнородящих – более 14 ч. Однако при этом изменился рекомендуемый целевой показатель скорости открытия шейки матки в активную фазу родов от 1,2 см/ч до 0,5–0,7 см/ч у первородящих и от 1,5–2,0 см/ч до 0,5–1,3 см/ч у повторнородящих женщин. При этом было установлено, что максимальный уровень изменений расширения шейки матки в единицу времени (активная фаза родов) не наступает ранее открытия шейки матки 6 см, поэтому предлагается считать пороговым значением активной фазы первого периода родов открытие шейки матки не 4 см, а 6 см [34; 50].

Нарушения САМ, длительные роды и преждевременное излитие околоплодных вод при первичной СРД создает повышенные риски осложнений во время родов и в послеродовой периоде.

Вторичная слабость родовой деятельности характеризуется ослаблением схваток или их полным прекращением при сглаженной шейке, раскрытии маточного зева более 5 см и после первоначально хорошей родовой деятельности. На долю этого вида АРД выпали 20 % рожениц исследуемой группы.

Клиническая картина родов при вторичной СРД также характеризуется их затягиванием. Удлинение продолжительности родов начинается с момента ослабления родовой деятельности и в потужном периоде.

Вторичная слабость родовой деятельности возникла, как правило, возникает у пациенток при рождении крупных плодов весом более 4000 граммов. При этом интенсивная вначале родовая деятельность из-за долгого невставления крупной головки плода в полость малого таза, а также медленного ее продвижения по родовым путям ослабевает в результате истощения энергетических ресурсов в мышце матки. Вторичная слабость родовой деятельности является более опасным осложнением родов, чем первичная, поэтому ведение родов должно быть активным. Самым лучшим средством борьбы с вторичной СРД является устранение общего утомления роженицы и своевременное восполнение энергетических затрат. Медикаментозный сон с параллельным насыщением биологически активными веществами способствовало восстановлению родового акта. Продолжительность сна составляла 2–4 часа. Этого времени вполне достаточно для восстановления энергетических и окислительных процессов в мышце матки до первоначального уровня, а также для восстановления кислотно-щелочного равновесия у пациенток с метаболическим ацидозом. После этого восстановление родовой деятельности у некоторых пациенток происходило самостоятельно и спонтанно, у других требовало стимуляции.

Слабость потужного периода чаще всего является продолжением первичной или вторичной слабости схваток и характеризуется тем, что при полном

раскрытии шейного канала возникшие потуги не способствуют продвижению головки по родовому каналу вообще или продвижение ее происходит замедленно.

## **1.2. Методы лечения слабости родовой деятельности, история вопроса**

Фармакологическая регуляция родовой деятельности до настоящего времени остается актуальной проблемой акушерства. Наибольшего внимания на современном этапе заслуживают эволюционные изменения терапии первичной СРД. Очевидно, оптимальным базисным методом лечения первичной СРД до сих пор остается родостимуляция утеротоническими средствами [11; 12].

Для лечения слабости родовой деятельности старыми авторами рекомендовались такие мероприятия, как «диететические в соединении с нужной долей терпения», успокоение роженицы, частая перемена положения, расхаживание и прочие.

Некоторые авторы в начальных стадиях нарушений родовой деятельности вообще не рекомендовали никаких методов лечения, считая, что в это время никакого лечения не надо, с чем согласиться невозможно, так как лечение ранних форм слабости родовой деятельности всегда эффективнее.

При слабости родовой деятельности весьма важна «дисциплина родов», умение роженицу заставить максимально эффективно использовать свою слабую родовую деятельность.

С целью усиления родовой деятельности издавна рекомендуется вскрытие плодного пузыря. После отхождения вод околоплодные оболочки сморщиваются, плод лучше прилегает к внутренней поверхности матки и сильнее ее раздражает, что приводит к усилению схваток.

Однако, по нашему мнению, вскрытие плодного пузыря с целью усиления схваток может быть осуществлено по соответствующим показаниям и при раскрытии шейки матки не менее чем на 3–4 поперечника пальцев.

При раскрытии шейки матки менее 3 поперечников пальцев, эффективным методом усиления родовой деятельности является баллонная катетеризация шейки матки (метрейринтер). Между тем, ряд авторов раньше не без основания считали применение метрейринтера опасным из-за возможности восходящей

инфекции, хотя в настоящее время с применением антибиотиков опасность инфекции, по нашему мнению, не так велика. Однако, метрейринтер как средство стимуляции родовой деятельности не нашел широкого распространения, хотя его применение в ряде случаев показано (полная инертность матки, перенашивание, необходимость вызвать преждевременные роды), когда медикаментозные, гормональные средства не дают успеха.

Для усиления родовой деятельности при ее первичной слабости, ранее рекомендовались даже кожно-головные щипцы. Однако при применении только кожно-головных щипцов для стимуляции родовой деятельности многие авторы сообщают о высоком проценте мертворождаемости и послеродовой заболеваемости.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что кожно-головные щипцы являются далеко не физиологическим методом усиления родовой деятельности; они значительно увеличивают процент мертворождаемости и ранней смертности новорожденных, увеличивают процент осложнений как у детей в периоде новорожденности, так и у матерей в послеродовом периоде.

С целью борьбы со слабостью родовой деятельности широко применяются медикаментозные средства. Одним из ранее распространенных средств, как известно, являлись препараты спорыньи (секален, секализат, секакорнин, эрготин, эрготамин, эргопартин, дигидроэрготамин и др.).

Действие спорыньи проявляется уже через 10–15 минут после ее применения, но, наряду с вызыванием ритмичных, нарастающих по интенсивности схваток, спорынья нередко вызывает тоническое судорожное состояние матки, весьма опасное, как для матери, так и для плода, в связи с чем назначение спорыньи и ее препаратов до рождения плода должно быть запрещено, однако за рубежом алкалоиды спорыньи (эргометрин, эргопотин, партергинметилэргобазин) применяются.

В арсенале средств, применяемых с целью лечения слабости родовой деятельности, широкое распространение получили такие препараты, как хинин, акрихин, глюкоза, хлористый кальций, витамины, особенно С и В, и др. Глюкоза

является физиологическим стимулятором сокращений мышцы матки, однако имеются также указания на неэффективность глюкозы как средства, стимулирующего сократительную деятельность матки. С этим трудно согласиться, так как глюкоза является одним из мощных энергетических средств, повышающих тонус матки и симпатической нервной системы, и является основным источником энергии мышечной работы.

Применение вышеперечисленных методов и средств не решило проблему слабости родовой деятельности, поскольку эти методы и средства оказывались не всегда эффективными. В связи с этим требовалось изыскание новых, более эффективных и менее опасных (чем, например, спорынья и ее препараты) средства.

Развитие учения о гормонах открыло новые возможности для лечения слабости родовой деятельности. Особенно это связано с применением питуитрина, а также гормонов яичников. О возбуждающем и стимулирующем действии питуитрина на сократительную функцию матки имеется множество работ. Питуитрин весьма быстро завоевал себе славу одного из самых эффективных средств борьбы со слабостью родовой деятельности, причем его начали применять как самостоятельно, так и в комбинации с другими средствами.

Применение прозерина для лечения слабости родовой деятельности основано на роли ацетилхолина в родовом акте. Терапия слабости родовой деятельности прозеринном достигается путем возбуждения холинэргических структур нервно-мышечного аппарата матки и усиления выработки ацетилхолина, а также угнетения активности холинэстеразы.

Лечение слабости родовой деятельности аденозинтрифосфорной кислотой открыло новые точки приложения коррекции данной патологии, между тем применение одной только АТФ далеко не всегда удавалось добиться хороших результатов коррекции родовой деятельности.

Введение эстрогенных препаратов с целью стимуляции родовой деятельности почти никогда не применяются изолированно, а всегда

комбинируются с другими препаратами, в связи с чем весьма трудно бывает дать объективную оценку применяемого в том или ином случае метода.

В повседневной практике родовспомогательных учреждений накоплены огромные данные, свидетельствующие о полезности и целесообразности применения эстрогенных гормонов при лечении слабости родовой деятельности.

Применение фолликулярного гормона в родах при лечении первичной слабости родовой деятельности является весьма эффективным методом. При лечении первичной слабости родовой деятельности, применяя внутримышечно масляный раствор фолликулина в дозах от 1000 до 16 000 ЕД (в некоторых случаях с акрихиновыми клизмочками), автор получил в 75 % полный успех [42; 67]. Также успешно было, по его данным, применение с этой целью синэстрола и стильбэстрола.

Перечисленными выше положениями не исчерпывается круг вопросов, связанных с изучением как факторов, обеспечивающих наступление родов, так и проблемы слабости родовой деятельности, так как они, будучи даже уже в значительной степени изученными, как например, роль ацетилхолина в родовом акте, отрицаются другие – как биохимия сократительной деятельности матки – остаются еще и поныне неизученными и требуют незамедлительного решения.

Известны отдельные наблюдения, когда  $\beta$ -адреноблокаторы применялись для лечения нарушений сократительной деятельности матки, прерывания беременности в поздние и ранние сроки. Внедрение в акушерскую практику препаратов адренергического действия значительно расширило возможности при лечении нарушений сократительной деятельности матки как при преждевременных родах, так и при АРД. К настоящему времени опубликовано много оригинальных работ и обзоров, посвященных применению  $\beta$ -адреномиметических препаратов с целью торможения сократительной деятельности матки. Изучаются возможности применения  $\beta$ -адреномиметиков для лечения нарушений маточно-плацентарного кровообращения, при быстрых и стремительных родах. Однако ряд авторов отмечают при этом недостаточные

целевые эффекты и множество осложнений как в организме матери, так и особенно плода [12; 60].

Проведено исследование аденилатциклазной системы миометрия женщин при доношенной беременности и в родах, осложненных первичной СРД; проанализировано влияние окситоцина, простагландинов E<sub>2</sub> (простенон) и F<sub>2α</sub> (энзапрост), β-адреномиметиков и антагонистов кальция на активность аденилатциклазной системы миометрия при указанных функциональных состояниях. На основании результатов исследования авторами была выявлена патогенетическая роль ослабления функции адренергического механизма в миометрии и влияния утеротропных и токолитических средств на функциональную активность аденилатциклазной системы. А так же на основании результатов экспериментального исследования авторами был предложен способ комплексного лечения первичной СРД в латентную фазу родов (до открытия маточного зева 3–4 см) с использованием β-адреномиметиков путем внутривенного капельного введения, внутривенного микроперфузионного введения и таблетированной формы. Во всех вариантах после введения β-адреномиметика (гинипрал) было отмечено постепенное ослабление схваток вплоть до прекращения родовой деятельности в период полного токолитического эффекта на фоне снижения базального тонуса миометрия с возобновлением регулярной родовой деятельности через 45–60 мин, при этом при недостаточном темпе развития родовой деятельности родостимуляция потребовалась только у 8,2 % пациенток. Другая методика лечения первичной СРД включала использование простагландинов с целью родостимуляции и через 30–45 мин в комплексе с добавлением β-адреномиметика для улучшения функционального состояния плода путем снижения сосудистой резистентности сосудов пуповины на фоне родоусиления утеротониками [4; 17; 19; 25].

Предложена оригинальная методика родостимуляции, которая включала сочетанное применение сенсibilизатора β-адренорецепторов (мельдоний) и утеротоников (динопрост). Для оценки эффективности нового метода лечения первичной СРД обследованы роженицы с осложненным течением своевременных

родов первичной СРД, которым родостимуляцию проводили энзапростом после внутривенного болюсного введения раствора мельдония 10 % – 5 мл в 20 мл 40 % раствора глюкозы. Через 15 мин от начала лечения происходило усиление длительности и силы схватки, укорочение интервала между схватками, при этом отсутствовало увеличение базисного давления не было, а у 33,3 % рожениц произошло снижение данного показателя ниже исходного уровня. На основании проведенных клинических исследований автор пришел к выводу, что при родостимуляции динопростом на фоне внутривенного болюсного введения экзогенного сенсibilизатора  $\beta$ -адренорецепторов, блокатора окисления жирных 3 $\beta$  кислот мельдония, по сравнению с традиционными схемами родостимуляции, включающими персональное использование только утеротоников, снижается процент оперативных родов и материнский травматизм [16; 25].

Однако при наличии живого плода для стимуляции сократительной деятельности матки в настоящее время простагландин F $_{2\alpha}$  (динопрост) в мировой акушерской практике не применяется. Таким образом, в арсенале акушера для стимуляции родовой деятельности согласно отечественным и зарубежным рекомендациям остается единственное утеротоническое средство – окситоцин, синтетический аналог гормона задней доли гипофиза, который воздействует на специфические рецепторы миометрия и повышает внутриклеточное содержание Ca $^{2+}$ , активируя работу гладкомышечных клеток миометрия[24; 77; 108].

На современном уровне медицинской науки показано наиболее эффективное введение окситоцина через инфузомат (5 ЕД за 3ч). Введение раствора окситоцина начинают 8 капель в минуту, при отсутствии эффекта через 30 минут дозу окситоцина увеличивают на 5 капель в минуту до достижения эффективной родовой деятельности, при этом общее количество капель в минуту не должно превышать 40 (0,02 ЕД/мин). При отсутствии эффекта терапии в течение 3 часов, необходимо думать о первичной СРД [24]. В настоящее время имеются публикации, посвященные ведению родов, осложненных первичной СРД, на фоне обезболивания эпидуральной анестезией [5; 40; 82; 95; 97].

По мнению исследователей, несмотря на то, что применение эпидуральной анестезии в родах способствует удлинению продолжительности своевременных родов, тем не менее успешное применение утеротоника в условиях обезболивания выражается в развитии координированной родовой деятельности, что способствует вагинальным родам [41; 52; 65]. Не меньше затруднений возникает в определении тактики ведения пациенток при своевременных родах, осложненных первичной СРД. Возникает дилемма. С одной стороны, утеротонические средства необходимы для нормализации сократительной деятельности матки и прогресса эффективных родов. С другой стороны, важно не пропустить отрицательного воздействия этой лечебной меры на плод, когда риск асфиксии плода при родоразрешении через естественные родовые пути окажется критическим [19]. Показано, что при проведении длительной родостимуляции на фоне низкой ее эффективности резко возрастает риск перинатальной заболеваемости и смертности [14; 104].

Дискуссионным остается вопрос времени назначения и продолжительности введения окситоцина. По данным отечественных исследователей родостимуляцию можно начинать тогда, когда динамика изменений шейки матки отстает от нормативных показателей (продолжительность латентной фазы родов составляет около 9 часов, а длительность сглаживания шейки матки – 6–7 ч) или при неэффективности первого этапа родовозбуждения (амниотомии). Согласно рекомендациям АСОГ (2012) при медленном, но прогрессирующем течении латентной фазы первого периода своевременных родов (более 20 ч), при замедлении или прекращении открытия маточного зева после открытия 3 см рационально продолжить введение окситоцина с общей продолжительностью индукции родов от 8 ч до 12–18 ч при отсутствии плодного пузыря, удовлетворительном состоянии родильницы и плода. Проведение родоусиления окситоцином в активную фазу родов (открытие  $\geq 6$  см) рекомендуется при наличии неадекватных схваток более 4 часов и отсутствии динамики со стороны шейки матки. Ряд исследователей предлагают считать индукцию родов

неэффективной при ее продолжительности 10–12 ч, если не достигнута удовлетворительная родовая деятельность [96; 117].

Таким образом, пролонгированное проведение родостимуляции вплоть до окончания своевременных родов признается оправданным, если утеротонические средства эффективны при компенсированном состоянии плода. Если прекращение проведения родостимуляции после раскрытия маточного зева на 5–6 см вновь приводит к клиническим признакам первичной СРД, диагноз считается подтвержденным. В том случае, если эффективной родовой деятельности не удалось добиться в течение 4–6 ч, либо на любом этапе родостимуляции регистрируются признаки острой гипоксии плода, оптимальным методом окончания родов является абдоминальное оперативное родоразрешения.

### **1.3. Осложнения и особенности перинатальных исходов**

Нередко своевременные роды, осложненные первичной СРД, сопровождаются несвоевременным излитием околоплодных вод, провоцирующие удлинение безводного периода, развитие гнойно-септических осложнений в родах и послеродовом периоде; нарушениями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения с реализацией в гипоксию и асфиксию плода, что способствует увеличению частоты показаний к абдоминальному и влагалищному оперативному родоразрешению. С нарушениями сократительной деятельности матки непосредственно связаны до 68 % случаев операций кесарева сечения, выполненных по экстренным показаниям [55; 107; 112]. Роды у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод осложнялись нарушениями сократительной деятельности матки в 65,3 %, завершались операцией кесарево сечение в 24,7 %; заболеваемость новорожденных у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод составила 17,7 % [61].

По настоящее время среди исследователей остается дискуссионным вопрос о продолжительности времени ожидания развития спонтанной родовой

деятельности при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) и временного пика назначения утеротоников для стимуляции родовой деятельности, единого мнения на современном этапе развития акушерства не достигнуто [118].

Как известно, поддержание жизненных функций плода в основном зависит от достаточного его кровоснабжения, что обеспечивается состоянием маточно-плацентарного кровообращения: изменение кровоснабжения плода немедленно сказывается на характере его сердцебиения в виде нарушения его ритма и частоты (замедление или учащение) и изменения ясности тонов.

При слабости родовой деятельности, особенно в случаях преждевременного отхождения вод, в значительном количестве случаев имеет место наступления внутриутробной асфиксии плода, что так или иначе ведет к увеличению мертворождаемости. Асфиксии среди причин мертворождаемости и смертности новорожденных принадлежит ведущая роль, причем к важнейшим причинам смертности плода в интранатальном периоде относится, кроме прочих, затяжные роды, особенно с преждевременно отошедшими водами и выраженной дискординацией или слабостью родовой деятельности.

Количество асфиксий новорожденных составляет от 4 до 6 % от общего числа родившихся детей, а среди причин внутриутробной асфиксии одной из ведущих причин являются аномалии родовой деятельности, и в первую очередь, слабость ее. Длительный безводный промежуток «помимо нарушения маточно-плацентарного кровообращения при затяжных родах, создает условия, при которых после отхождения вод возникают условия для неравномерного давления стенок матки на плод, пуповину и плацентарную площадку, причем эти неблагоприятные факторы для кровообращения плода могут возрастать по мере удлинения безводного промежутка». Изложенные данные подтверждены значительными наблюдениями.

При слабости родовой деятельности мертворождаемость увеличивается в 2–3 раза и составляет 13,4 %. Мертворождаемость и ранняя детская смертность при аномалиях родовых сил возрастает примерно в 3 раза. Приведенные данные

убеждают в том, что слабость родовой деятельности является тяжелым осложнением в родах как для матери, так и особенно для плода.

Как уже говорилось выше, поддержание жизненных функций плода возможно при достаточном его кровоснабжении. Последнее же зависит от маточно-плацентарного кровообращения.

Из литературных данных известно, что при повышении скорости кровообращения плода увеличивается количество крови, протекающей через капилляры плаценты в единицу времени.

Изучая двигательную активность и сердцебиение плода у женщин, установлено, что сердечно-сосудистые реакции внутриутробного плода в виде учащения сердцебиения являются компенсаторными приспособлениями. Ускорение кровотока в сосудах матки, как правило, сопровождается увеличением частоты сердцебиения плода. Доказана зависимость реакции плода от изменения в состоянии материнского организма. Серноокислая магнезия, хлористый кальций и питуитрин, будучи введенными в организм матери, сказываются также на состоянии плода, что выражается в замедлении его сердцебиения. Плод весьма чувствителен к изменениям плацентарного кровообращения.

Все эти исследования свидетельствуют о том, что внутриутробное состояние плода в значительной степени изменяется от сосудистых реакций матки и что увеличение кровотока в сосудистой системе значительно увеличивает частоту сердцебиения плода.

Исходя из изложенного выше, следует считать целесообразным попытки воздействия на плод путем улучшения маточно-плацентарного кровообращения. Как известно, к обеспечивающим такое стойкое увеличение кровоснабжения матки, относятся эстрогенные гормоны.

Стойкое увеличение кровообращения матки под влиянием эстрогенных гормонов наблюдалось многими авторами как в эксперименте, так и в клинике.

Родовозбуждение утеротониками, особенно на фоне «незрелой» шейки матки, способствует повышению частоты операции кесарева сечения и к увеличению частоты развития таких осложнений родов, как упорная СРД и острая

гипоксия плода, а также повышает частоту развития неврологических нарушений у новорожденных по сравнению со спонтанным развитием родовой деятельности после ПРПО. По мнению многих исследователей, оптимальным периодом ожидания после излития вод до начала активных действий акушера являются 6–12 ч, при этом именно этот временной промежуток позволяет дождаться спонтанного развития родовой деятельности у 95 % рожениц, а начало родовозбуждения утеротониками через 10–12 ч после ПРПО не приводит к развитию перинатального поражения ЦНС у детей [29; 51; 54].

К сожалению, на современном этапе отсутствует инструмент прогнозирования точного времени ПРПО при доношенной беременности. Следовательно, становится очевидным, что профилактическими мероприятиями развития первичной СРД и улучшение перинатальных исходов в процессе своевременных родов является антенатальная подготовка родовых путей в сроке доношенной беременности при отсутствии их биологической зрелости [26].

По данным отечественных и зарубежных исследователей в послеродовом периоде после своевременных родов, осложненных первичной СРД, отмечается рост частоты гипотонических и атонических кровотечений на фоне сократительной дисфункции миоцитов [78].

Уровень перинатальной смертности связан с пренатальными факторами, среди которых лидирующее место занимают преэклампсия, резуссенсбилизация, кровотечения во II и III триместрах беременности, и интранатальными факторами, к которым относятся преждевременные и запоздалые роды, предлежание и отслойка плаценты, АРД, наличие мекония в околоплодных водах и нарушение ритма сердца плода, задержки роста плода, дистоция плечиков, наличие вагинального оперативного родоразрешения. Не вызывает сомнений, что на показатель перинатальной смертности оказывает и соматическая патология матери, при этом отмечено, что лидирующее место занимает сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, патология мочеполовой системы [6; 13].

Известно, что роды с АРД относятся к группе высокой степени перинатального риска [39]. На современном этапе развития перинатологии уточнено, что непосредственными причинами мертворождений и ранней неонатальной смертности могут стать асфиксия новорожденного, врожденные пороки развития и заболевания, синдром дыхательных расстройств, внутриутробные и неонатальные инфекции, родовой травматизм, плацентарная недостаточность с формированием задержки роста плода и гипоксии. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного занимают первое место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности (до 40 % всех случаев смерти), а так же имеют существенную значимость в генезе невропсихических расстройств и минимальной мозговой дисфункции детей [51; 53].

Анализ результатов исследований о церебральном параличе показал, что основными факторами риска его развития явились низкая масса тела новорожденного, особенно в сочетании с недоношенностью, и перинатальная гипоксия. Несмотря на то, что ряд авторов считают допустимым длительное введение утеротоников для реализации вагинальных своевременных родов, в исследованиях показано, что действие утеротонических препаратов может приводить к нарушению маточно-плацентарного кровотока. Появление патологических дыхательных движений плода, приводящих к аспирации околоплодными водами, снижение рН пуповинной крови новорожденного, угнетение синтеза сурфактанта, повышение частоты родовой травматизма ведущие исследователи связывают в том числе и с родостимуляцией окситоцином. Острую гипоксию плода регистрируют более чем в 50 % родов с осложненным течением аномалиями родовой деятельности [5]. Особенности неонатального периода у детей от матерей, чьи своевременные роды осложнились первичной СРД, являются снижение благоприятных исходов ранней адаптации новорожденных с превалированием перинатальных поражений центральной нервной системы и двукратным увеличением частоты перивентрикулярных и интравентрикулярных кровоизлияний на фоне церебральной ишемии при статистически значимом росте числа натальных спинальных травм.

Гипоксически-травматическое повреждение центральной нервной системы у детей от матерей с осложненными своевременными родами первичной СРД сопровождается неспецифическими изменениями головного мозга в ликвородинамических структурах, достоверным преобладанием случаев внутричерепных кровоизлияний и выраженными изменениями шейного отдела позвоночника с дислокационным и тракционным механизмами травм. При преждевременном излитии околоплодных вод у каждой второй женщины, родившей ребенка с церебральной ишемией, была диагностирована первичная СРД. При этом важную роль, как отмечает исследователь, при развитии неврологической симптоматики у новорожденных играет не сам факт применения окситоцина как метод лечения первичной СРД, а длительность его введения 6 часов и более [61].

Таким образом, несмотря на разнообразие научных изысканий, посвященных нарушению сократительной активности матки, совершенствование классификации, изучение вопросов диагностики, прогнозирования и профилактики, изучение особенностей формирования, профилактика акушерских и перинатальных осложнений слабости родовой деятельности остается актуальным.

## РАЗДЕЛ 2

### МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Методологический подход

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 (генеральный директор, заведующий кафедрой – член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Чайка В. К.), центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (директор – кандидат химических наук, доц. Хомутов Е. В.), в соответствии с поставленными целью и задачами.

Данная работа отвечает всем этическим требованиям, которые установлены для научных работ, на что было получено заключение комиссии по вопросам биоэтики при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Перед началом обследования все пациентки были проинформированы о характере клинического исследования, о используемых препаратах и возможных побочных эффектах. Исследования проводились после получения согласия на участие в них.

У всех беременных женщин до начала исследования было получено информированное согласие на использование биологического материала в соответствии с положениями 59 (Seoul, Republic of Korea, 2008) и 64 (Fortaleza, Brazil, 2013) пересмотров Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией, информированное согласие на использование персональных данных. Все беременные находились на лечении ДРЦОМД, где и проводились их обследования, терапия и родоразрешение, а доставка биологического материала в ЦНИЛ осуществлялась самостоятельно диссертантом в соответствии с нормативными условиями транспортировки биологически активных жидкостей. Все необходимые нам данные анамнеза, результатов исследований беременных и исходов родов, включая состояние новорожденных,

регистрировались в специально разработанной статистической карте, вводились в электронную базу данных с проведением в последующем математической обработки.

**Критериями включения явились:** 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.

**Критериями исключения явились:** недоношенная и переносная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; повторнородящие женщины; тазовое предлежание, поперечное, косое положение плода; многоплодная беременность; плацентарная недостаточность с задержкой роста плода, 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, преждевременная отслойка плаценты; врожденные пороки развития плода; анатомически узкий таз; инфекционные осложнения в родах.

Исследование включало три этапа. На I этапе был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ архивных данных по течению беременности и родов 950 женщин, при изучении которого выявлено, что у 212 женщин роды сопровождались аномалиями родовой деятельности. Первую группу составили пациентки ( $n = 108$ ), чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности. (Рисунок 1). Вторую группу ( $n = 54$ ) на I этапе исследования составили пациентки с переносной и пролонгированной беременностью, а третью – роженицы с патологическим прелиминарным периодом и дискоординированной родовой деятельностью.

С целью выявления возможных факторов риска развития перинатальной патологии у данной категории женщин, а также факторов, которые могут способствовать этой патологии во время беременности, нами были

проанализированы данные социально-экономического статуса, соматического, акушерского и гинекологического анамнезов, особенности течения беременности и состояния микрофлоры влагалища. Данные из историй беременности и родов были занесены в специально разработанные статистические карты, а затем тщательно проанализированы.

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

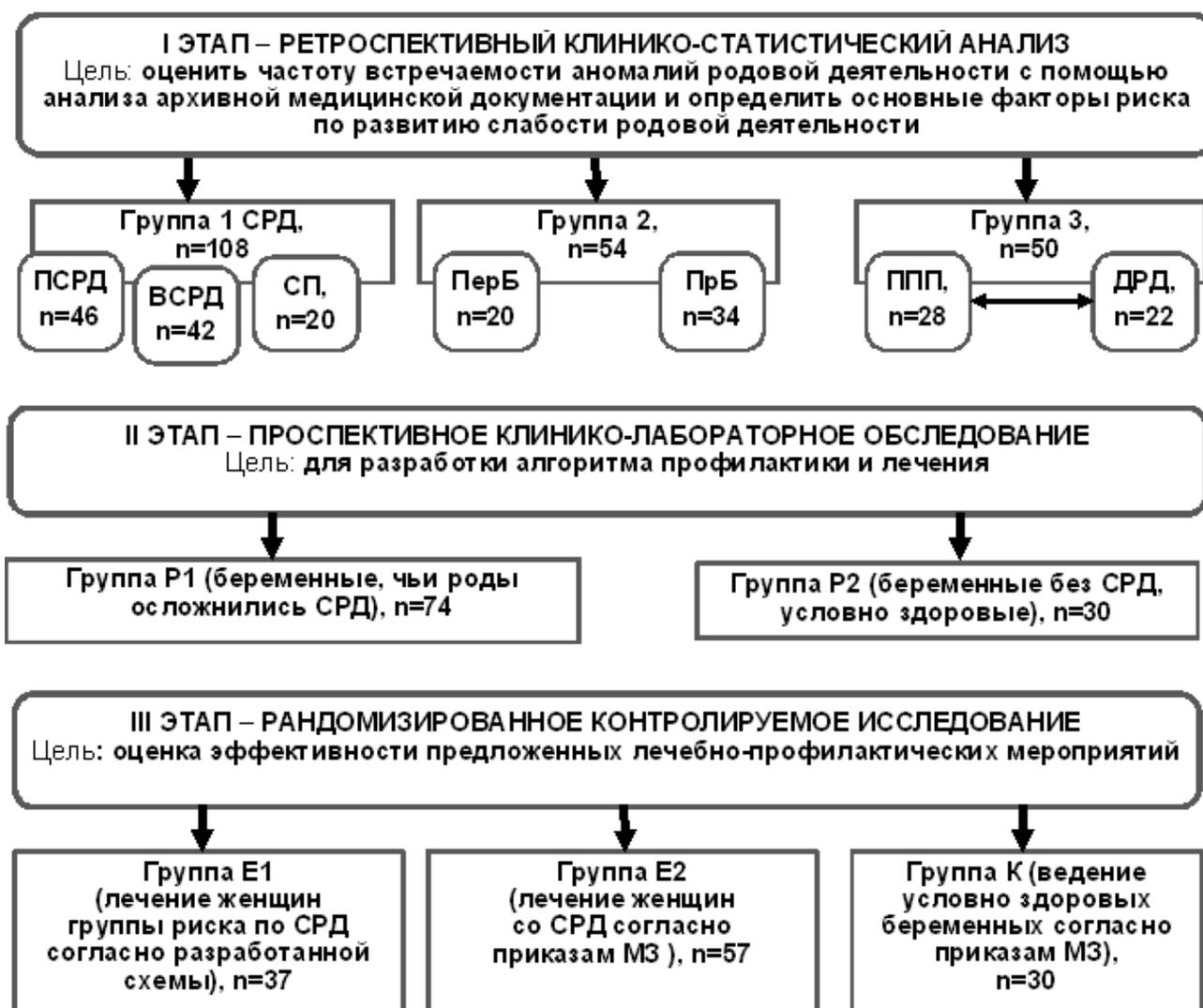


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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

Изыскания II этапа были нацелены на выяснение факторов, обуславливающих повышенный риск нарушений САМ у пациенток, приводящих к слабости родовой деятельности.

На II-ом этапе был проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 104 рожениц, из которых у 74 были нарушения САМ с высоким риском развития СРД и 30 условно здоровых пациенток контрольной группы для изучения соматического и гинекологического здоровья, выявление неблагоприятных факторов в образе жизни и пищевом поведении, акушерского анамнеза и гестационных осложнений, ультразвуковой цервикометрии и оценки зрелости шейки матки по шкале Бишоп, показателей сократительной деятельности матки в латентную и активную фазы родов и общей характеристики родов, гормонального, электролитного статуса и уровня ферментов, а также состояния новорожденных и разработки комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий. В I триместре гестации беременным была рекомендована консультация эндокринологом. Оценка состояния младенцев при рождении и в раннем неонатальном периоде проводилась совместно с неонатологами ДРЦОМид на основании клинических динамических осмотров, клинико-лабораторного и функциональных (нейросонография) обследований согласно стандартам обследования новорожденных в условиях родильных домов.

Изучение гормонального профиля проводилось в III триместре методом иммуноферментного определения в сыворотке крови эстрадиола (Э2), прогестерона (П), простагландина (Пг), кортизола (К), кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH), окситоцина (О) на биохимическом анализаторе «Cobas C111» фирмы «Roche» (Швейцария).

Оценка микроэлементного баланса предусматривала следующие показатели: определение концентрации натрия (Na), калия (K), кальция (Ca) ион-селективным методом Меньшикова В. В. (от 2016 года). Исследование проводилось в сроках более 38 до родов и в родах при доношенной беременности на анализаторе электролитов «Easy Lite Plus».

Определение уровня аденозинтрифосфатазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и креатинкиназы (КК) в плазме крови проводилось спектрофотометрическим методом с использованием стандартных методов анализатором иммуноферментным «StatFax 303». Ультразвуковое и доплерометрическое исследование проводилось на диагностическом ультразвуковом аппарате с каналом доплера «Sono Scare S20Exp». Мониторирование внутриутробного состояния плода проводилось при помощи кардиотокографа СОНОМЕД 200 (Россия) с последующей оценкой биофизического профиля плода, токография матки и вычисление единицы Монтевидео определялось также при помощи кардиотокографа.

Таким образом, в результате проведенного анализа можно заключить, что исследуемые группы сопоставимы по основным показателям выбранных ранее критериев: возрасту, социальному статусу, паритету, особенностям акушерско-гинекологического анамнеза, соматической патологии на момент поступления в стационар.

На III этапе исследования, с учетом выявленных факторов риска развития нарушений сократительной активности матки, была разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных и рожениц для снижения количества акушерских осложнений.

Разработанная схема лечебно-профилактических мероприятий включала: модификацию образа жизни и пищевого поведения (прием продуктов, содержащих микроэлементы; своевременная коррекция эндокринологических отклонений и тщательный мониторинг функции щитовидной железы, водный режим; умеренную физическую активность; отказ от курения), прием поливитаминов (применялись в третьем триместре беременности), метаболических препаратов, использование перед родами и в родах препаратов пуринергического ряда.

В основную группу вошли 37 пациенток, в схему лечения которых входило применение метаболических препаратов для профилактики и коррекции аномалий

родовой деятельности, в группу сравнения – 37 рожениц, терапия которых производилась по стандартным методикам.

Обследование беременных проведено с использованием комплекса общепринятых протоколов оказания медицинской помощи МЗ ДНР и специальных методов исследования.

В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования с применением реактивов и аппаратуры ведущих фирм-производителей лабораторного оборудования.

При проведении исследований основными принципами были следующие:

- тщательное изучение проспективных данных;
- сопоставление клинического течения родов, состояние плода и новорожденного;
- максимально приближенные друг к другу сроки исследования биохимических, гемостазиологических параметров, микробиологического, спектрофотометрических исследований, применение для определения состояния плода функциональных методов исследования.

Женщины были проинформированы о цели и методах исследования и дали согласие на участие в нем.

## **2.2. Методы исследования**

Всем группам исследуемых женщин проведено полное клиничко-лабораторное обследование в соответствии объемом обследования по специальности акушерство и гинекология. Общие клинические и биофизические методы проведены в ДРЦОМД и включали: учет жалоб пациенток, сбор анамнеза (репродуктивного, гинекологического, соматического, социального), оценка объективного статуса, изучение особенностей течения настоящей беременности.

Объективное обследование включало общий осмотр, при котором оценивали состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной и мочевыделительной систем, опорно-двигательного аппарата.

При наружном акушерском исследовании определяли положение, предлежание, позицию плода, определяли частоту сердечных сокращений плода, тонус матки, соответствие размеров матки сроку гестации. При гинекологическом осмотре обращали внимание на характер выделений, состояние шейки матки и степень зрелости родовых путей.

Оценку опасности развития СРД осуществляли с помощью разработанной прогностической шкалы риска развития СРД у пациенток с нарушением САМ, которые учитывали соматический, акушерский, гинекологический анамнез, течение настоящей беременности, влияние социально-гигиенических факторов, вегетативно-обменные нарушения, патологию миометрия, наличие инфекций урогенитального тракта, особенности плацентации. Нарушения тканевого обмена в миометрии, перерастяжение матки, сниженную маточную активность и интенсивность схваток в родах, коэффициент ассиметрии схваток.

Общие лабораторные клинические методы исследования включали:

- общий развернутый клинический анализ крови;
- общий анализ мочи, включающий микроскопию осадка;
- биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, билирубина, мочевины, креатинана и глюкозы крови, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ);
- коагулограмму с определением уровней фибриногена, протромбинового индекса, активированного частично тромбопластинового времени;

Специальные методы исследования:

- микробиологического исследования мочи, мазков из урогенитального тракта, соскобов из цервикального канала с антибиотикограммой;
- УЗИ матки с цервикометрией, фетометрией и доплерометрией плода;
- КТГ плода;
- исследование электролитного баланса К, Na, Са;
- исследование уровня ферментов АТФ-азы, ГбФДГ и КК;

– оценка гормонального фона: эстрадиола, прогестерона, простагландина F2a (Pg F2a), кортизола (К), кортикотропин-рилизинг гормона, окситоцина.

Определение основных показателей периферической крови проводили с использованием гематологического анализатора BC-3000Plus фирмы Mindray (Китай).

Определение содержания общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов крови, АСТ, АЛТ проводилось на биохимическом анализаторе «Vital Selectra Plus», производства фирмы Awareness Technology (США) с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов.

Для оценки сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза использовали стандартные методики на коагулографе К-3002 Optic фирмы KSELMED (Польша).

Биологический материал для изучения микробиоценоза влагалища забирали до проведения мануального исследования. Зеркало и подъемник вводили во влагалище, стерильной салфеткой убирали избыток выделений и слизи. Материал собирали из цервикального канала стерильным тампоном после обработки шейки матки в зеркалах стерильным физиологическим раствором. При исследовании на уреа/микоплазмы для сбора материала использовали сухой тампон, находящийся в индивидуальной стерильной упаковке. Бакпосев проводили стандартным методом на 5 % кровяном питательном агаре и среде накопления (сахарном мясо-пептонном бульоне). Идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами.

Всем беременным проводился ультразвуковой скрининг с использованием ультразвуковых аппаратов «SonoScape S20 Exp» (Китай), работающих в реальном масштабе времени. Для оценки динамики роста плода и толщины плаценты использовались уравнения и нормативные таблицы, предложенные В. Н. Демидовым. Зрелость плаценты определяли по критериям Р. А. Grannum (1979), учитывающим последовательность изменений, происходящих в ткани плаценты, базальном слое и хориальной мембране на протяжении II и III триместров

беременности. Количество околоплодных вод оценивали, выделяя нормальное количество вод, маловодие и многоводие.

Цитохимические, спектрофотометрические методы исследования были проведены в ЦНИЛ при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Срок беременности определяли по дате первого дня последней менструации при регулярном менструальном цикле, результатам УЗИ в скрининговые сроки беременности I (12,0–12,6 недель), II триместра (18–19,6 неделя).

Степень зрелости шейки матки на момент начала родовой деятельности оценивали по балльной шкале Bishop (Bishop E. H., 1964; RCOG, 2001).

Характер родовой деятельности (слабость и координированная) были верифицированы на основании протокола о ведении одноплодных родов в затылочном предлежании. Диагноз СРД устанавливали на основании характерных клинических и гистерографических показателей:

1) характеристика сократительной деятельности матки (слабость схваток по продолжительности и интенсивности, длительность фаз сокращения и расслабления, удлинение фазы расслабления, систолодиастолическое отношение при коэффициенте асимметрии менее 1, частота схваток за 10 минут, удлинение интервала между схватками, низкий базальный тонус, маточная активность  $\leq 110$  ЕМ на основании исследования токографии),

2) скорость открытия шейки матки при своевременных родах. В родах вели партограмму, оценивали динамику структурных изменений шейки матки, продолжительность родов, длительность безводного периода, характер околоплодных вод, функциональное состояние плода по данным кардиотокографии, определяли общую кровопотерю в родах; так же анализировали особенности течения послеродового периода.

Доплерометрия параметров кровотока в сосудах системы «мать-плацента-плод» проводилась при помощи ультразвуковых сканеров «Medison Sono ACE R7» фирмы Samsung Medison (Корея), «Philips ENVisor C» (Нидерланды) с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплеровской волны. Кровоток в артерии пуповины измерялся при

сканировании в непосредственной близости от пупочного кольца плода. Кривая скоростей кровотока (КСК) определялась в дуговых маточных артериях при поперечном сканировании матки в области нижнего маточного сегмента, на границе наружной и средней трети миометрия. Кровоток в средней мозговой артерии плода измерялся при горизонтальном сканировании головки плода на уровне ножек мозга и перекреста зрительных путей.

Для наблюдения за состоянием плода в III триместре гестации в 34 и 38 недель проводилась антенатальная кардиотокография методом неинвазивного ультразвукового зондирования, основанного на эффекте Доплера при абдоминальном расположении датчика. Исследование выполняли при помощи аппаратов 803 ОА фирмы «HewlettPackard» (США), МТ-801 фирмы «Тоити» (Япония) и современного многофункционального монитора «Феталгарт-2000», дополненного персональным компьютером с математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном масштабе времени. Запись осуществлялась в течение 60 минут в положении беременной на боку. Скорость движения бумаги составляла 1 см в минуту. При анализе кардиотокограмм определялся характер variability базального ритма сердечных сокращений плода, количество и амплитуда акцелераций, характер, амплитуда и количество децелераций, а также рассчитывали биофизический профиль плода.

Проверку устойчивости и работоспособности построенной математической модели антенатального прогнозирования развития слабости родовой деятельности у первородящих женщин проводили методом экзамена на независимой обучающей и контрольной выборках, сформированной датчиком случайных чисел, на независимой экзаменационной выборке беременных с соблюдением всех критериев включения и исключения нашего исследования и проведением аналогичных методов клинико-лабораторного и функционального обследования с оценкой исхода родов. Состояние новорожденных при рождении оценивали по шкале Apgar (1953г.), измеряли массу, длину тела, окружность головы и груди новорожденных. Состояние детей в раннем неонатальном периоде оценивали совместно с неонатологом по анализу историй новорожденных, особенностям

течения периода адаптации, результатам клинико-лабораторных и функциональных методов обследования. Нейросонографические исследования новорожденных проведены на ультразвуковом аппарате Voluson S6/S8 (GE Ultrasound Korea, Ltd).

Комплексная оценка данных бесстрессового теста и УЗИ в реальном масштабе времени позволили судить о состоянии плода на основании критериев оценки биофизических параметров плода (Таблица 1).

**Таблица 1 – Критерии оценки биофизических параметров плода (Vintzileos A., 1983)**

<b>Параметры</b>	<b>2 балла</b>	<b>1 балл</b>	<b>0 баллов</b>
Нестрессовый тест	5 акцелераций и более амплитудой не менее 15 уд/мин, не менее 15 с, связанных с движением плода, за 20 мин наблюдения	2–4 акцелерации амплитудой не менее 15 уд/мин, не менее 15 с, связанных с движением плода, за 20 мин наблюдения	1 акцелерация или их отсутствие в течение 20 мин наблюдения
Дыхательные движения плода	Не менее 1 эпизода ДДП 60 с и более за 30 мин наблюдения	Не менее 1 эпизода ДДП от 30 до 60 с за 30 мин наблюдения	ДДП менее 30 с или их отсутствие за 30 мин наблюдения
Двигательная активность плода	Не менее 3 генерализованных движений плода за 30 мин наблюдения	1 или 2 генерализованных движения плода за 30 мин наблюдения	Отсутствие генерализованных движений

Параметры	2 балла	1 балл	0 баллов
Тонус плода	1 эпизод и более разгибания с возвратом в сгибательное положение позвоночника и конечностей за 30 мин наблюдения	Не менее 1 эпизода разгибания с возвратом в сгибательное положение либо конечностей, либо позвоночника за 30 мин наблюдения	Конечности в разгибательном положении
Объем околоплодных вод	Воды четко определяются в матке, вертикальный диаметр свободного участка вод 2 см и более	Вертикальный диаметр свободного участка вод более 1 см, но менее 2 см	Тесное расположение мелких частей плода, вертикальный диаметр свободного участка вод менее 1 см

Биофизический профиль плода включал пять параметров, оцениваемых по двухбалльной системе:

1. Дыхательные движения. В норме регистрировали не менее одного эпизода дыхательных движений плода (ДДП) продолжительностью 30 с в течение 30 мин.

2. Движения плода. Здоровый плод совершал не менее трёх выраженных движений в течение 30 мин (одновременные движения конечностей и туловища считали одним движением).

3. Тонус плода – по меньшей мере, один эпизод движения конечностей из положения сгибания в разогнутое положение и быстрое возвращение в первоначальное состояние (в течение 30 мин).

4. Оценка количества околоплодных вод. При достаточном количестве амниотических вод визуализировался столб амниотической жидкости не менее 2 см в двух взаимно перпендикулярных сечениях в большей части полости матки.

Оценка 6 и более баллов считалась удовлетворительной.

Профилактика СРД у рожениц с нарушением САМ заключалась в ранней диагностике, своевременной коррекции во время беременности, в раннем начале тарпии метаболическими препаратами для повышения энергетических резервов миомерия до начала родовой деятельности, в латентную фазу родов и в активную фазу до амниотомии. Терапия проводилась экзогенным фосфокреатином, АТФ, глюконатом кальция и витаминными комплексами, а также использовались механические методы (установка баллонного катетера).

### **2.3. Статистическая обработка материалов**

Статистическая обработка материалов проводилась методом вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ.

Результаты исследования заносили в разработанные таблицы с последующей статистической обработкой данных, построением графиков, анализом результатов и корреляционным анализом с помощью критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей. Проверка на нормальность распределения в совокупности признаков проводилась с использованием множественного критерия согласия Пирсона. Вычисления были выполнены с помощью электронных таблиц MicrosoftOfficeExcel и пакета прикладных программ «Statistica for Windows», версия 7, StatSoftInc. (США) и «Медстат».

На начальном этапе анализа применяли классические методы описательной статистики (вычисление средних величин, их ошибок, относительных показателей, сравнение полученных статистических характеристик между собой по критерию Стьюдента, методом углового преобразования Фишера). Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . Все исследуемые группы были репрезентативны.

Для проверки на нормальность использовался критерий хи-квадрат и критерий W Шапиро-Уилка.

Вычисление коэффициентов парной и ранговой корреляции (корреляционных матриц) проводили с использованием программ «Медстат» в режиме, когда вместе со значениями коэффициентов корреляции выводится точное значение величина «Р», что характеризует их значимость. Также определяли 95 % доверительный интервал (ДИ) для этой величины для заданного значения уровня значимости «р».

Дальнейший анализ статистических взаимосвязей включал оценку, как самих коэффициентов корреляции, так и уровней их значимости с помощью расчета показателя ранговой корреляции Спирмена.

### РАЗДЕЛ 3

## КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОБСЛЕДОВАННЫХ РОДИЛЬНИЦ

### 3.1. Ретроспективный клинико-статистический анализ историй обследованных рожениц

Нормальные роды через естественные родовые пути с каждым годом приобретают все большую актуальность. Это связано с ростом частоты нарушений САМ в родах [9; 48; 68].

Данная проблема имеет мировой масштаб и связана с отсутствием полноты понимания механизмов САМ и патогенеза АРД [72; 73].

Также стоит отметить, что нарушения САМ до настоящего времени являются основной причиной материнской и перинатальной смертности. В настоящее время наиболее популярным методом коррекции данных нарушений (аномалий родовой деятельности и связанные с ними дистрессы плода) является оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, что свидетельствует о несовершенстве существующих методов терапии и профилактики данных нарушений [36; 98; 105].

Актуальным является вопрос своевременного выявления и профилактики состояний, способствующих нарушению сократительной активности матки в целом и слабости родовой деятельности в частности.

Для решения поставленных нами задач был проведен клинический анализ соматического, гинекологического и акушерского анамнеза, течение настоящей беременности, данные ультразвукового исследования с фетометрией, кровотока в сосудах пуповины и средней мозговой артерии, обследование на наличие урогенитальных инфекции и условно-патогенной флоры, вирусных инфекций. Выявленные особенности были определены для выявления их вклада в развитие слабости родовой деятельности у первородящих.

При ретроспективном анализе, из 950 проанализированных историй родов выявлено, что в 212 случаях роды сопровождались аномалией родовой деятельности (что составило 22,3 %) и нарушением сократительной активности матки (патологический прелиминарный период; дискоординированная родовая деятельность; слабость родовой деятельности первичная, вторичная, слабость потуг; истинно переносенная и пролонгированная беременность). Исследование проведено с соблюдением этических норм, предусмотренных Хельсинкской Декларацией 1975 г. и поправками 2005 г. Женщины были проинформированы о цели и методах исследования и дали согласие на участие в нем.

Анализируя 212 историй родов женщин с нарушением САМ, выявлено, что первичная слабость родовой деятельности наблюдалась у 46 пациенток (21,7 %), вторичная слабость родовой деятельности отмечалась у 42 пациенток (19,8 %), пролонгированная беременность у 34 женщин (16,0 %), патологический прелиминарный период у 28 родильниц (13,2 %), дискоординация родовой деятельности у 22 родильниц (10,5 %), слабость потуг у 20 родильниц (9,4 %), переносенная беременность у 20 родильниц (9,4 %).

Все пациентки с нарушением сократительной активности матки были разделены на три группы по характеру течения и своевременности возникновения родов. В основную группу вошли 108 женщин, чьи роды начались своевременно и осложнились слабостью родовой деятельности, во вторую группу – пациентки с пролонгированной и переносенной беременностями, в третью группу вошли женщины с патологическим прелиминарным периодом и дискоординированной родовой деятельностью.

Средний возраст пациенток относился к активному репродуктивному периоду во всех группах и по этому критерию пациентки существенно не отличались. Он составил  $25,92 \pm 0,60$  в первой группе,  $25,70 \pm 0,42$  во второй группе и  $26,06 \pm 0,41$  в третьей соответственно. Как видно из Таблицы 2, существенных различий в возрастных группах не было ( $p < 0,05$ ). 47 % рожениц из общего количества приходились на возрастную категорию 24–28 лет, в то время как на категорию 18–23 года пришлось 29 %, а на долю 29–34 года – 23 %

от общего количества исследуемых пациенток. При анализе возрастных категорий выявлено, что осложненное течение своевременных родов в 1,6 раз чаще встречалось в возрастной категории пациенток 29–34 лет. Родоразрешение путем операции кесарево сечение по наиболее часто встречалось в возрастной категории 24–28 лет.

**Таблица 2 – Распределение обследованных родильниц по возрастным группам**

Возраст	Группа 1 (n=108)		Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18–23 года	32	29,62	18	33,33	12	24,00
24–28 лет	50	46,29	23	42,59	28	56,00
30–34 года	26	24,07	13	24,07	10	20,00
Средний возраст, лет, M±m	25,92 ± 0,60		25,70 ± 0,42		26,06 ± 0,41	
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$						

Следующим критерием сравнения являлся социальный статус рожениц исследуемых групп. Следует отметить, что ни в одной группе женщины не выполняли тяжелый физический труд, у всех рожениц отсутствовали контакты с профессиональными вредностями – лаками, красками, они не работали в сфере синтеза химической промышленности. На использование компьютера и других аналогичных электронных устройств во время беременности указывали все роженицы без исключения. Работающими были 72 женщины первой группы, что составило 66,66 %, 34 второй (62,96 %) и 30 (60,00 %) третьей соответственно (экономисты, кассиры, продавцы, медицинские сестры, учителя, офисные работники и прочее), по данному показателю также не выявлено достоверных отличий. Второе ранговое место занимали домохозяйки, межгрупповая

достоверная статистическая значимость по этому показателю также не выявлена. Чаще всего СРД развивалась у работающих женщин в возрастной категории 24–28 лет.

Изучая особенности акушерского анамнеза, все женщины были первородящими. У первобеременных пациенток аномалии родовой деятельности распределились следующим образом: реже всего встречались в первой группе и у 55,55 % осложнились слабостью в родах, во второй группе женщин у 59,25 % роды наступали с тенденцией к пролонгации срока или беременность была переносной, в третьей же группе у 62,00 % рожениц наблюдались патологический прелиминарный период и дискоординация родовой деятельности. Среди повторнобеременных, распределения пациенток выглядели следующим образом: в категории женщин, у которых первая беременность завершилась медицинским абортом сроком до 12 недель с большим преимуществом ( в 1,7 и 1,8 раза соответственно) преобладали пациентки 1 группы; в категории женщин, чья первая беременность завершилась прерыванием по медицинским показаниям во втором триместре, преобладали пациентки 3 группы; а среди пациенток, имеющих в анамнезе внематочную беременность – лидировали пациентки второй группы. Наличие в анамнезе трех и более беременностей было характерно в большей степени для пациенток 3 группы, нарушение сократительной активности матки которых проявлялось в родах СРД. Из всей первой группы пациенток нашего исследования каждая пятая прервала свою первую беременность искусственным абортом. Более того, как факт исхода родов у женщин первой группы при наличии даже одного хирургического аборта в 1,25 раз чаще родоразрешение завершалось путем операции кесарева сечения в виду отсутствия эффекта от проводимой терапии СРД ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первобеременными пациентками. По остальным показателям различия между группами не были столь существенными (Таблица 3).

**Таблица 3 – Распределение обследованных родильниц по акушерскому анамнезу**

Акушерский анамнез	Группа 1 (n=108)		Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первобеременные	60	55,55	32	59,25	31	62,00
Повторнобеременные	48	44,45	22	40,75	19	38,00
I беременность завершилась абортom сроком менее 12 недель	22	45,83	6	27,27	5	26,31
I беременность завершилась прерыванием по медицинским показаниям сроком 12–22 недели	3	6,25	2	9,09	2	10,52
Наличие в анамнезе внематочной беременности	4	8,33	4	18,18	2	10,52
Наличие в анамнезе более 3 беременностей	16	33,33	3	13,63	4	21,05
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$						

Анализ антропометрии, данных наружного осмотра, пельвиметрии не выявил существенных достоверных межгрупповых отличий (Таблица 4). При изучении историй родов, учитывая данные антропометрии рожениц и антенатальной фетометрии, был исключен риск формирования функционально узкого таза, как одной из причин формирования аномальной родовой деятельности непосредственно в родах. По данным наружного осмотра

предполагаемая масса плода составила 3650 граммов (3480–3820) в первой группе сравнения и 3515 граммов (3290–3750) в третьей группе сравнения соответственно ( $p < 0,05$ ), тогда как во второй группе сравнения предполагаемая масса плода составила 3980 граммов (3700–4260) и у данной категории пациенток инициация родов имела затяжной и отсроченный характер.

**Таблица 4 – Распределение обследованных родильниц по антропометрическим показателям**

Антропометрия	Группа 1 (n=108)	Группа 2 (n=54)	Группа 3 (n=50)
	Абс.	Абс.	Абс.
Рост, см, $M \pm m$	164 $\pm$ 3	166 $\pm$ 3	168 $\pm$ 4
Масса тела, кг, $M \pm m$	83,50 $\pm$ 2,45	78,00 $\pm$ 2,15	79,10 $\pm$ 2,70
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , $M \pm m$	31,15 $\pm$ 2,00	28,36 $\pm$ 1,75	28,04 $\pm$ 2,04
Количество женщин с дефицитом массы тела, абс., (%)	7 (6,48 %)	4 (7,40 %)	3 (6,00 %)
Окружность живота, см, $M \pm m$	96 $\pm$ 2	102 $\pm$ 2	95 $\pm$ 1
Высота дна матки, см, $M \pm m$	38 $\pm$ 1	39 $\pm$ 2	37 $\pm$ 2
d. spinarum, см, $M \pm m$	24 $\pm$ 2	24 $\pm$ 2	25 $\pm$ 1
d. cristarum, см, $M \pm m$	28 $\pm$ 1	27 $\pm$ 1	28 $\pm$ 1
d. trochanterica, см, $M \pm m$	32 $\pm$ 2	33 $\pm$ 1	32 $\pm$ 1
d. externa, см, $M \pm m$	21 $\pm$ 1	20 $\pm$ 2	21 $\pm$ 1
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$			

Также обнаружена взаимосвязь повышения индекса массы тела (ИМТ) с развитием СРД, где данные показатели явились статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты при исследовании становления менархе, продолжительности менструального цикла, менструации соответствовали среднестатистическим значениям, достоверных отличий между сравниваемыми группами выявлено не было.

При анализе гинекологических заболеваний исследуемых групп женщин (Таблица 5), существенная разница коснулась частоты выявляемости урогенитальных инфекций, так в первой группе они были выявлены у 64 пациенток (59,25 %), во второй – у 20 (37,03 %), а в третьей – 21 (42,00 %). Таким образом, гинекологический анамнез был отягощен урогенитальными инфекциями в первой группе в 1,6 раза чаще, чем во второй и в 1,41 чаще, чем в третьей группе сравнения ( $p < 0,05$ ). По частоте выявляемости эрозии шейки матки статистически значимых отличий не было и между всеми группами по этому показателю наблюдался паритет. Кольпитом был отягощен гинекологический анамнез также преимущественно у пациенток первой группы, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности и по этому показателю они опережали рожениц второй и третьей групп в 1,52 и в 1,50 раза соответственно. Следующую ранговую позицию занимал хронический сальпингоофорит – был выявлен у 24 женщин первой группы (22,22 %), в то время, как во второй и третьей группах встречался у 9,25 % и 12,00 % соответственно. По показателю частоты встречаемости миом матки преобладали представительницы второй (29,62 %) и третьей (28,00 %) групп, в то время, как у пациенток первой группы их частота была ощутимо ниже и составила 19,44 %. Подобная зависимость наблюдалась и по частоте встречаемости бесплодия неясного генеза в анамнезе исследуемых пациенток, где преобладали женщины второй (11,11 %) и третьей (8,00 %) групп над первой (6,48 %). Во второй и третьей группах сравнения пациентки указывали на наличие бесплодия неясного генеза более года в 7,40 % и 4,00 % случаев, однако данный диагноз не был верифицированным. В первой

группе на наличие бесплодия указывали 3 пациентки, что составило 2,77 % от общего числа в группе. По частоте встречаемости хронического эндометрита, кондиломатоза вульвы достоверных межгрупповых различий по данным признакам выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 5 – Распределение обследованных родильниц по гинекологическим заболеваниям**

Гинекологический анамнез	Группа 1 (n=108)		Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Урогенитальные инфекции	64	59,25	20	37,03	21	42,00
Эрозия шейки матки	18	16,66	10	18,51	8	16,00
Кольпит	52	48,14	17	31,48	16	32,00
Сальпонгофорит	24	22,22	5	9,25	6	12,00
Миома матки	7	6,48	6	11,11	4	8,00
Бесплодие неясного генеза	3	2,77	4	7,40	2	4,00
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$						

При анализе состояния микрофлоры влагалища у беременных с нарушением САМ нами было выявлено ее разнообразие в зависимости от срока гестации и вида АД. При слабости родовой деятельности или перенесенной и пролонгированной беременности у пациенток в подавляющем большинстве случаев выявлялись *E. coli* (56,1 %) и *Campilobacter jejuni* (37,2 %). У пациенток с патологическим прелиминарным периодом и дискоординацией родовой деятельности на первом месте по частоте выделения были *Campilobacter ursaliensis* – 18,2 %, на третьем – *Staphylococcus* – 14,6 %.

Таким образом, микрофлора влагалища у беременных с САМ представлена тремя основными группами микроорганизмов: 1) грам-отрицательными

палочками кишечной группы; 2) грам-отрицательными спирально извитыми аспорогенными палочками; 3) грам-положительными стафилококками.

Среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* преобладала кишечная палочка (*E. coli*) – 56,1 % случаев бактериовыделения. Бактериовыделение преимущественно происходило во II и III триместрах беременности. Так, *E. coli* выделена в эти периоды в 53,0 % и 57,0 % случаев соответственно. Реже всего *E. coli* выявлялась на ранних сроках беременности.

Кампилобактеры высевались из влагалища с частотой 55,0 % преимущественно в III триместре беременности. По данным литературы, кампилобактерная инфекция играет существенную роль в акушерской патологии в патогенезе нарушений САМ и при патологии плаценты.

Группа кокковых грам-положительных бактерий была представлена в основном стафилококками и составила 14,6 % выделенных штаммов. Полученные результаты показывают другие закономерности выделения из влагалища стафилококков. Так, стафилококки выделялись преимущественно в I и II триместрах беременности соответственно.

По результатам анализа чувствительности к антибиотикам выделенной условно-патогенной и патогенной флоры из влагалища, наиболее частыми эффективными антибактериальным препаратом для *E. coli* является цефтазидим или квадроцеф; при выявлении *Campilobacter* – амоксиклав и метронидазол; при *Staphylococcus* – квадроцеф и цефтриаксон.

При анализе соматического здоровья исследуемых родильниц, в целом не выявлено серьезных инвалидизирующих отклонений, большинство заболеваний имели хронический характер и часто находились на стадии ремиссии. Тяжелых состояний, способных в дальнейшем ухудшить состояние здоровья женщины, повлиять на течение и исход беременности не было. Лидировали по частоте встречаемости среди всех групп соматических заболеваний болезни эндокринной системы частота встречаемости которых в первой группе составила 39,81 %, что превысило данный показатель у пациенток второй и третьей групп в 1,13 и 1,81 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Инфекции мочевыводящих путей занимали второе

место по частоте встречаемости и по данному показателю преобладала группа пациенток, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности. Так, патология мочевыделительной системы в первой группе была обнаружена у 40 женщин (что составило 37,03 %), тогда как во второй группе у 11 (20,37 %) и у 9 (18,00 %) в третьей соответственно. На третьем месте расположились неврологические заболевания, которые встречались у 11 пациенток (10,18 %) 1 группы, 4 женщин (7,40 %) второй и 8 женщин (16,00 %) третьей групп. Болезни сердечно-сосудистой системы преобладали у пациенток второй и третьей групп сравнения над первой и по частоте встречаемости были выявлены у 14,81 %, 14,00 % и 9,25 % пациенток соответствующих групп. Болезни ЛОР-органов незначительно преобладали у пациенток третьей группы и встречались чаще, чем у женщин первой группы в 1,44 раза и у второй – в 1,62 раза. Далее расположились диспластические заболевания соединительной ткани, которые встречались у каждой 12 пациентки в 1 группе, каждой 13 во второй и каждой 17 в третьей группах сравнения. Анемия у пациенток в большинстве имела лишь транзиторный характер во время беременности, не имела выраженных клинических проявлений в виде слабости, повышенной утомляемости, головокружения в вечернее время, чувства учащенного сердцебиения и хронической сонливости, поэтому не учитывалась. Болезни глаза и его придаточного аппарата (миопия I, II степени) встречались во всех группах с одинаковой частотой. Структура и частота соматической патологии обследованных женщин представлена в Таблице 6.

**Таблица 6 – Распределение обследованных рожениц по экстрагенитальным заболеваниям**

Экстрагенитальные заболевания	Группа 1 (n=108)		Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Болезни эндокринной системы	43	39,81	19	35,18	11	22,00
Заболевания ССС	10	9,25	8	14,81	7	14,00
Болезни ЖКТ	8	7,40	7	12,96	10	20,00
Заболевания МВП	40	37,03	11	20,37	9	18,00
Заболевания дыхания	7	6,48	2	3,70	2	4,00
Неврологические заболевания	11	10,18	4	7,40	8	16,00
Заболевания ЛОР-органов	9	8,33	4	7,40	6	12,00
Дисплазия соединительной ткани	9	8,33	4	7,40	3	6,00
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$						

Значение особенностей вынашивания беременности на исход родов неоспоримо велико. В данных выборках пациенток отсутствовали таковые с тяжелыми гестационными осложнениями, которые требовали бы прерывания беременности по медицинским показаниям до срока родов. Однако осложнения вынашивания беременности присутствовали у пациенток всех групп исследования (Таблица 7). Следовательно, важным моментом является с одной стороны оценка сопоставимости групп по этому показателю, с другой стороны выявление предикторов развития СРД. Одним из наиболее частых осложнений течения беременности, было воспаление влагалища, которое сводилось, главным образом, к эпизодам кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза с успехом пролеченных при вынашивании беременности. Специфические

инфекции у беременных также были выявлены. Случаев обнаружения внутриматочной инфекции в исследовании выявлено не было.

На следующем по распространенности месте среди гестационных осложнений стояли угрожающий аборт сроком до 12 недель беременности: в первой группе встречался с частотой 22,22 %, во второй – 18,51 %, а в третьей – 14,00 % и угрожающий аборт позднего срока (до 22 недель беременности): в первой группе – 18,51 %, при этом во второй группе это осложнение встречалось в 1,4 раза чаще по сравнению с пациентками первой и в 1,17 чаще, чем у пациенток третьей группы. Токсикоз 1 половины беременности встречался преимущественно у пациенток первой группы (у 14,81 %) и с ощутимо меньшей частотой во второй и третьей группах (7,40 % и 4,00 % соответственно), клиническое течение было у большинства беременных было легким и не требовало необходимости госпитализации. Гестационная гипертензия встречалась чаще у пациенток первой группы (7,40 %), в то время, как во второй и третьей выявлялась в 3,70 % и 4,00 % соответственно.

Гестационный гипотиреоз чаще встречался у пациенток второй группы (у 18,51 %), чьи беременности были пролонгированы и роды случились в сроке 42 недели, в то время как в первой и третьей группах у 16,66 % и 8,00 % соответственно, что статистически ниже ( $p < 0,05$ ). Гестационный диабет также преобладал по частоте во второй группе и наблюдался чаще, чем в первой в 2,4 раза и третьей в 1,85 раза. По частоте встречаемости гестационного пиелонефрита, лидировали пациентки первой группы сравнения: он был обнаружен у 11,11 %, а во второй и третьей – у 5,55 % и 6,00 % соответственно.

Статистической разницы по частоте встречаемости плацентарных нарушений, ОРВИ и анемии в группах сравнения не было обнаружено. Обращает на себя внимание то, что суммарная частота осложнений данной беременности была достаточно высокой, находясь в пределах от 78,40 % в первой группе до 82,35 % у беременных второй и третьей групп сравнения. Другие, статистически не значимые отличия ( $p > 0,05$ ) не учитывались.

**Таблица 7 – Распределение обследованных родильниц по гестационным осложнениям**

Гестационные осложнения	Группа 1 (n=108)		Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Угроза аборта	24	22,22	10	18,51	7	14,00
Угроза преждевременных родов	20	18,51	14	25,92	11	22,00
Токсикоз 1 половины беременности	16	14,81	4	7,40	2	4,00
Гестационная гипертензия	8	7,40	2	3,70	2	4,00
Плацентарные нарушения	12	11,11	6	11,11	6	12,00
Анемия беременных	15	13,88	7	12,96	6	12,00
ОРВИ	9	8,33	5	9,25	5	10,00
Кольпит	25	23,14	8	14,81	4	8,00
Гестационный гипотиреоз	18	16,66	10	18,51	4	8,00
Гестационный диабет	5	4,62	6	11,11	3	6,00
Гестационный пиелонефрит	12	11,11	3	5,55	3	6,00
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$						

При анализе вариантов плацентации (Таблица 8) по данным ультразвукового исследования было выявлено, что достоверно чаще роды осложнялись СРД при локализации плаценты по передней стенке матки ( $p = 0,003$ ), при локализации плаценты по задней стенке матки достоверно чаще роды случались в сроке более 41 недели или были беременность вовсе была

переношенной. При локализации плаценты в области дна матки аномалии родовой деятельности были относительно редкими и развивались с одинаковой частотой во всех группах сравнения ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 8 – Зависимость варианта плацентации от характера родовой деятельности обследованных женщин**

Варианты плацентации	Группа 1 (n=108)		Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Передняя стенка	50	46,29	21	38,88	21	42,00
Задняя стенка	42	38,88	26	48,14	22	44,00
Дно матки	16	14,81	7	12,96	7	14,00

Примечание: группы не имеют достоверных отличий при  $p < 0,05$

По результатам ультразвуковой цервикометрии на момент завершения беременности (38 недель), средняя длина цервикального канала составила  $1,8 \pm 0,4$  см в первой группе,  $2,4 \pm 0,5$  см во второй и  $1,4 \pm 0,3$  см в третьей группе сравнения соответственно ( $p = 0,003$ ).

При анализе зрелости шейки матки (Таблица 9) накануне родов, подавляющее большинство женщин первой группы при течении родов со СРД имели недостаточно зрелую (44,44 %) и незрелую (37,03 %) шейку матки, а пациентки второй группы – преимущественно незрелую (62,96 %) и недостаточно зрелую (29,62 %) шейки матки ( $p < 0,05$ ). В третьей группе среди пациенток, чьи роды сопровождались патологическим прелиминарным периодом и дискоординированной родовой деятельностью, преобладали пациентки с недостаточно зрелой (40,00 %) и реже всего – с незрелой шейкой (22,00 %). Зрелая шейка матки у пациенток первой группы встречалась реже, чем у пациенток третьей группы в 1,5 раза и в 3,5 раза чаще, чем у пациенток второй группы, чьи

беременность к моменту родов была пролонгирована или роды были переношенными.

**Таблица 9 – Взаимосвязь данных цервикометрии и состояния шейки матки по шкале Bishop накануне срочных родов и исхода родов у обследованных женщин**

В сроке 38 нед: цервикометрия / степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп	Группа 1 (n=108)		Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Длина шейки матки по данным УЗИ, см	1,8 ± 0,4		2,4 ± 0,5		1,4 ± 0,4	
Незрелая (0–5 б)	40	37,03	34	62,96	11	22,00
Недостаточно зрелая (6–8 б)	48	44,44	16	29,62	20	40,00
Зрелая (9–13 б)	20	25,92	4	7,40	19	38,00
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$						

У большинства женщин исследуемых групп (93,86 %) произошли своевременные роды, при этом срок гестации составил 40 недели в первой группе, 41–42 недели во второй и 39 недель в третьей, достоверных межгрупповых различий выявлено не было ( $p = 0,116$ ). Основные показатели, характеризующие особенности родов пациенток групп сравнения представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Общая характеристика родов у пациенток групп сравнения

Характеристика родов	Группа 1 (n=108)	Группа 2 (n=54)	Группа 3 (n=50)
	Абс.	Абс.	Абс.
Срок беременности к началу родов	40 нед ± 5 дней	41 нед ± 8 дней	39 нед ± 5 дней
Общая продолжительность родов, мин	860	490	760
Продолжительность латентной фазы родов, мин	200	200	420
Продолжительность активной фазы родов, мин	560	255	320
Продолжительность потужного периода, мин	100	35	20
Длительность безводного периода, мин	440	420	480
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$			

По данным Таблицы 10, при анализе показателей характеристики родового процесса получены достоверные межгрупповые различия первой, второй и третьей групп сравнения по общей продолжительности родов, продолжительности латентной, активной фаз, потужного периода. Общая продолжительность родов в первой группе была в 1,75 раза длиннее, чем во второй и в 1,13 раза длиннее, чем в третьей группе как правило, за счет удлинения активной фазы родов, которая при СРД была в 2,2 и 1,75 раза дольше, чем в сравниваемых группах соответственно ( $p < 0,05$ ). Необходимо также подчеркнуть,

что наблюдалось увеличение потужного в первой группе по отношению к другим группам сравнения, продолжительность же безводного периода статистически не отличалась ( $p > 0,05$ ).

Сократительная деятельность матки изучалась нами в динамике родов во все фазы первого периода родов. На наш взгляд, очень важным моментом при анализе особенностей сократительной деятельности матки является изучение ее параметров в латентную и активную фазы родов.

В Таблице 11 представлены данные об основных параметрах гистерографических кривых, полученных при записи схваток с расположением датчика в области дна матки у рожениц исследуемых групп в латентную фазу родов. Уже в латентной фазе родов в первой группе по отношению к другим группам сравнения, нами была отмечена тенденция к слабости родовой деятельности. В частности это касалось всех параметров сократительной деятельности матки, а именно – уменьшение интенсивности, продолжительности схватки, фазы сокращения, частоты схваток, показателя маточной активности; увеличение продолжительности интервала между схватками. За исключением фазы расслабления отличия по данным показателям являлись статистически достоверными ( $p < 0,05$ ).

Таблица 11 – Оценка сократительной активности матки в латентную фазу у исследуемых пациенток

Сократительная активности матки в латентную фазу родов	Группа 1 (n=108)	Группа 2 (n=54)	Группа 3 (n=50)
	Абс.	Абс.	Абс.
Интенсивность схваток, мм.рт.ст.	40	50	50
Продолжительность схваток, сек	20	30	25
Фаза сокращения, сек	15	20	20
Фаза расслабления, сек	10	10	15
Частота схваток за 10 мин	2	3	4
Интервал между схватками, мин	5	3	2,5
Маточная активность, ЕМ	80 (60–100)	100 (80–120)	120 (100–170)
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$			

Характеристика показателей активной фазы представлена в Таблице 12. По данным историй родов, при анализе показателей токографии выяснено, что интенсивность схваток оказалась наибольшей во второй группе пациенток и была в среднем равна 90 мм рт. ст.; по продолжительности схваток также лидировала вторая группа, статистически значимой разницы при анализе фазы сокращения и расслабления у пациенток второй и третьей группы выявлено не было, в то время, как у пациенток, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности, наблюдалось статистически значимое отставание данных показателей, у них же

наблюдались статистически значимая ( $p < 0,05$ ) меньшая частота схваток и маточная активность, которая составила 140 (2125–155) ЕМ, по сравнению с 240 (230–250) и 270 (255–285) ЕМ у пациенток второй и третьей групп соответственно. Таким образом, имеющиеся результаты не отличались от литературных данных и результатов фундаментальных исследований, проведенных ранее другими авторами [10; 50; 93; 102], и были ниже параметров, соответствующих координированной родовой деятельности.

**Таблица 12 – Оценка сократительной активности матки в активную фазу у исследуемых пациенток**

Сократительная активности матки в активную фазу родов	Группа 1 (n=108)	Группа 2 (n=54)	Группа 3 (n=50)
	Абс.	Абс.	Абс.
Интенсивность схваток, мм.рт.ст.	60	90	80
Продолжительность схваток, сек	25	40	30
Фаза сокращения, сек	10	20	20
Фаза расслабления, сек	15	20	10
Частота схваток за 10 мин	2	4	5
Интервал между схватками, мин	5	2,5	22
Маточная активность, ЕМ	140 (125–155)	240 (230–250)	270 (255–285)
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$			

Данная ситуация имела решающее значение для проведения родоусиления у пациенток со сниженной маточной активностью, а сама величина маточной активности может быть использована в качестве предиктора развития СРД у первородящих женщин и показателя эффективности родостимуляции.

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа историй родов можно сделать следующие выводы:

1) Из 950 проанализированных историй родов, АРД осложнились 22,3 % родов.

2) В структуре АРД у пациентов с нарушением САМ, преобладали роженицы со СРД (50,94 %).

3) Среди особенностей акушерского анамнеза, в группе рожениц со СРД с большим преимуществом преобладали повторнобеременные, у которых первая беременность завершилась медицинским абортом сроком до 12 недель (в 1,7 и 1,8 раза соответственно по сравнению со 2 и 3 группами).

4) При анализе гинекологический анамнеза, в группе со СРД он был отягощен урогенитальными инфекциями в 1,6 раза чаще, чем во второй и в 1,41 чаще, чем в третьей группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

5) При анализе состояния микрофлоры влагалища у беременных с нарушением САМ, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности, в подавляющем большинстве случаев выявлялись *E. coli* (56,1 %) и *Campilobacter jejuni* (37,2 %), что существенно превышало частоту выявления этих инфекций в группах рожениц с пролонгированной или перенесенной беременностью и патологическим прелиминарным периодом ( $p < 0,05$ ).

6) По частоте встречаемости среди соматических заболеваний болезни эндокринной системы встречались в первой группе в 39,81 %, что превысило данный показатель у пациенток второй и третьей групп в 1,13 и 1,81 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), патология мочевыделительной системы в первой группе также преобладала и была обнаружена у 40 женщин (что составило 37,03 %), тогда как во второй группе у 11 (20,37 %) и у 9 (18,00) в третьей соответственно.

7) Среди гестационных осложнений доминировал угрожающий аборт сроком до 12 недель беременности: в первой группе встречался с частотой 22,22 %, во второй – 18,51 %, а в третьей – 14,00 %.

8) При анализе вариантов плацентации было выявлено, что достоверно чаще роды осложнялись СРД при локализации плаценты по передней стенке матки ( $p = 0,003$ ).

9) Оценка маточной активности по результатам токографии в сравниваемых группах имела решающее значение для проведения родоусиления у пациенток с нарушением САМ и может быть использована в качестве предиктора развития СРД у первородящих женщин и показателя эффективности родостимуляции.

На данный момент нет четких критериев оценки риска реализации СРД у рожениц с нарушением САМ, а данные литературы порой противоречивы. Не разработан алгоритм дифференцированного подхода к профилактике и выбору метода коррекции данных нарушений. Установлено, что наличие трех и более признаков из группы факторов риска достоверно повышают вероятность нарушений САМ на 71,0 % ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,05$ ). Все вышеперечисленное требует проведения дальнейших исследований, чему и посвящена данная работа.

### **3.2. Клиническая характеристика беременных, обследованных в прелиминарном периоде**

Нами было обследовано 85 беременных в физиологическом прелиминарном периоде в 37–41 неделю беременности. Обследованные женщины поступали в родильное отделение ДРЦОМД. Основную группу составили 40 беременных с нарушением сократительной активности матки, роды которых осложнились слабостью родовой деятельности. Группу сравнения составили 45 условно здоровых беременных, чьи роды протекали активно и адекватно.

Критериями включения в обе группы исследования были: одноплодная беременность при доношенном сроке, головное предлежание плода, роды, планируемые через естественные родовые пути. Из исследования были

исключены беременные, имеющие акушерскую и экстрагенитальную патологию, требующие оперативного родоразрешения.

В основной группе все пациентки были первородящими – 40. В группу сравнения вошли 45 также первородящих беременных. Сопоставляемые группы женщин были близки по возрасту от 18 до 35 лет (Таблица 13).

**Таблица 13 – Распределение исследуемых женщин по возрастному критерию**

Возраст	Основная группа, n=40		Группа сравнения, n=45	
	Первородящие		Первородящие	
	n	%	n	%
18–20 лет	7	17,50	5	11,11
21–24 лет	8	20,00	9	20,00
24–28 лет	10	25,00	12	26,67
29–32 лет	10	25,00	12	26,67
32–35 лет	5	12,50	7	15,55

Как видно из Таблицы 13, первородящие женщины возраста 21–32 лет в основной группе и группе сравнения встречались одинаково часто.

В сравниваемых группах подавляющее большинство беременных имели средний рост 161–170 см и массу тела 61–70 кг.

В Таблице 14 представлена частота экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах.

**Таблица 14 – Характеристика экстрагенитальных заболеваний у беременных обследованных групп**

Перенесенные заболевания	Основная группа, n=40		Группа сравнения, n=45	
	n	%	n	%
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы</b>				
Вегетососудистая дистония по гипертензивному типу	2	5,0	3	7,5
Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу	6	15,0	7	17,5
Варикозная болезнь	3	7,5	4	10,0
<b>Заболевания органов дыхания</b>				
Бронхиальная астма	0	0	2	5,0
Хронический бронхит	2	5,0	4	10,0
Хронический тонзиллит	5	12,5	4	10,0
<b>Заболевания желудочно-кишечного тракта</b>				
Хронический гастрит	4	10,0	5	12,5
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	1	2,5	1	2,5
Заболевания печени и ЖВП	3	7,5	4	10,0
Хронический гепатит	1	2,5	2	5,0
Дискинезия желчевыводящих путей	2	5,0	2	5,0
Заболевание почек	15	35,0	9	99,5
Хронический пиелонефрит	15	35,0	9	99,5
<b>Заболевания эндокринной системы и обмена веществ</b>				
Заболевание щитовидной железы	6	15,0	7	17,5
Ожирение I–II степени	0	0	2	5,0
Анемия беременных	6	15,0	8	20,0
Миопия I–II степени	8	20,0	7	17,5
Прочие заболевания	4	10,0	2	5,0

Как видно из Таблицы 14, экстрагенитальная патология у женщин исследуемых групп была сходной и одинаково часто встречалась. Отмечено, что наиболее часто у пациенток обеих групп встречались заболевания

мочевыводящих путей (почти 1/3 женщин), анемия и миопия I–II степени (у 1/5 женщин), заболевания щитовидной железы (у 1/5 женщин).

В Таблице 15 представлена частота гинекологической патологии у беременных в сравниваемых группах.

**Таблица 15 – Частота гинекологической патологии у беременных обследованных групп**

Характер заболевания	Основная группа, n=40		Группа сравнения, n=45	
	n	%	n	%
Хронический аднексит	3	7,5	3	6,7
Миома матки	2	5,0	1	9,9
Воспалительные заболевания матки	1	2,5	0	0
Фоновые заболевания шейки матки	15	37,5	16	42,2
Дисфункция яичников	2	5,0	1	2,2
Генитальная инфекция	15	37,5	17	42,2

Как следует из Таблицы 15, гинекологическая патология встречалась у пациенток основной группы и группы сравнения с одинаковой частотой. Причем наиболее часто у беременных сопоставляемых групп наблюдались генитальная инфекция и фоновые заболевание шейки матки. Особенности течения настоящей беременности у пациенток обследованных групп представлены в Таблице 16.

**Таблица 16 – Осложнения течения беременности у пациенток обследованных групп**

Осложнения беременности	Основная группа, n=40		Группа сравнения, n=45	
	n	%	n	%
Ранний токсикоз	6	15,0	15	33,3
Угрожающий выкидыш	9	22,5	5	11,1
Угрожающие преждевременные роды	14	35,0	15	37,8
Урогенитальная инфекция	3	7,5	1	2,2
Гестационный пиелонефрит	17	42,5	18	46,7
Гестоз	5	12,5	7	15,5
Анемия беременных	4	10,0	4	8,9
Многоводие	0	0	2	4,4

Как видно из Таблицы 16, в структуре осложнений течения настоящей беременности основную позицию занимал гестационный пиелонефрит, который встречался почти у половины пациенток обеих групп. У женщин в сравниваемых группах все осложнения беременности встречались почти с одинаковой частотой.

### **3.3. Проспективный клинико-статистический анализ обследованных беременных и рожениц**

На основании полученных данных нами была построена математическая модель прогнозирования риска развития слабости родовой деятельности у пациенток с нарушением сократительной активности матки и проведен подсчет прогностического коэффициента для 104 рожениц. Исследование проведено с соблюдением этических норм, предусмотренных Хельсинкской Декларацией 1975 г. и поправками 2005 г. Женщины были проинформированы о цели и методах исследования и дали согласие на участие в нем.

В I группу (основную) вошли 74 родильницы с нарушением сократительной активности матки, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности. Во II группу (сравнения) вошли 30 условно здоровых родильниц, родовая деятельность которых была координированной и течение родов было физиологическим.

Средний возраст пациенток относился к активному репродуктивному периоду в обеих группах и по этому критерию пациентки существенно не отличались. Он составил  $25,85 \pm 0,58$  в основной группе и  $25,63 \pm 0,52$  в группе сравнения. Как видно из Таблицы 17, существенных различий в возрастных группах не было ( $p < 0,05$ ). 43,24 % рожениц из основной группы приходились на возрастную категорию 24–28 лет, в то время как на категорию 18–23 года пришлось 29,72 %, а на долю 29–34 года – 27,02 %.

**Таблица 17 – Распределение обследованных родильниц по возрастным группам**

Возраст	Группа 1 (n=74)		Группа 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
18–23 года	22	29,72	9	30,00
24–28 лет	32	43,24	14	46,66
29–34 года	20	27,02	7	23,33
Средний возраст, лет, $M \pm m$	25,85 $\pm$ 0,58		25,63 $\pm$ 0,52	
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

Следующим критерием сравнения являлся социальный статус рожениц исследуемых пациенток. Ни в одной группе женщины не выполняли тяжелый физический труд, у всех родильниц отсутствовали контакты с профессиональными вредностями – лаками, красками, они не работали в сфере синтеза химической промышленности. На использование компьютера и других аналогичных электронных устройств во время беременности указывали все роженицы без исключения. Работающими до открытия декретного отпуска были 48 женщин основной группы, что составило 64,86 % и 19 в группе сравнения

(63,33 %), они работали экономистами, кассирами, продавцами, медицинскими сотрудниками, учителями, офисными работниками и прочее. По данному показателю также не выявлено достоверных отличий. Чаще всего СРД развивалась у работающих женщин в возрастной категории 24–28 лет.

Изучая особенности акушерского анамнеза, все женщины были первородящими. У повторнобеременных пациенток нарушение сократительной активности матки в виде слабости родовой деятельности встречалось чаще, чем у первобеременных в 1,17 раза. Среди повторнобеременных, распределения пациенток выглядели следующим образом: в категории женщин, у которых первая беременность завершилась медицинским абортом сроком до 12 недель с статистически значимым преимуществом (в 1,41 раза) преобладали пациентки основной группы по сравнению с группой сравнения; в категории пациенток, чья первая беременность завершилась прерыванием по медицинским показаниям во втором триместре, незначительно преобладали пациентки 2 группы; а среди пациенток, имеющих в анамнезе внематочную беременность – лидировали пациентки основной группы (с разницей в 1,62 раза). Наличие в анамнезе трех и более беременностей было характерно в большей степени для пациенток основной группы, нарушение сократительной активности матки которых проявлялось в родах СРД. Из всей первой группы пациенток нашего исследования каждая пятая прервала свою первую беременность искусственным абортом, в то время, как среди пациенток группы сравнения – медицинским абортом первая беременность завершилась лишь у каждой 9 пациентки. Более того, как факт исхода родов у женщин первой группы при наличии даже одного хирургического аборта в 1,25 раз чаще родоразрешение завершалось путем операции кесарева сечения в виду отсутствия эффекта от проводимой терапии СРД ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентками, у которых отсутствовали прерывания беременностей. По остальным показателям различия между группами не были столь существенными (Таблица 18).

Таблица 18 – Распределение обследованных родильниц по акушерскому анамнезу

Акушерский анамнез	Группа 1 (n=74)		Группа 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Первобеременные	34	45,95	17	56,66
Повторнобеременные	40	54,05	13	43,34
I беременность завершилась абортом сроком менее 12 недель	14	18,91	4	13,33
I беременность завершилась прерыванием по медицинским показаниям сроком 12–22 недели	2	2,70	1	3,33
Наличие в анамнезе внематочной беременности	4	5,40	1	3,33
Наличие в анамнезе более 3 беременностей	12	16,21	4	13,33
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

Анализ антропометрии, данных наружного осмотра, пельвиметрии не выявил существенных достоверных межгрупповых отличий (Таблица 19). По данным наружного осмотра предполагаемая масса плода составила 3680 граммов (3530–3830) в первой группе и 3515 граммов (3290–3750) в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Также обнаружена взаимосвязь повышения индекса массы тела с развитием СРД, где данные показатели явились статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 19 – Распределение обследованных рожениц по антропометрическим показателям**

Антропометрия	Группа 1 (n=74)	Группа 2 (n=30)
	Абс.	Абс.
Рост, см, $M \pm m$	166 $\pm$ 3	167 $\pm$ 3
Масса тела, кг, $M \pm m$	84,00 $\pm$ 2,45	78,00 $\pm$ 2,80
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , $M \pm m$	30,54 $\pm$ 2,38	28,05 $\pm$ 2,09
Количество женщин с дефицитом массы тела, абс., (%)	4 (5,40 %)	1 (3,33 %)
Окружность живота, см, $M \pm m$	96 $\pm$ 2	92 $\pm$ 2
Высота дна матки, см, $M \pm m$	39 $\pm$ 1	39 $\pm$ 1
d. spinarum, см, $M \pm m$	24 $\pm$ 1	25 $\pm$ 1
d. cristarum, см, $M \pm m$	28 $\pm$ 1	27 $\pm$ 1
d. trochanterica, см, $M \pm m$	31 $\pm$ 1	33 $\pm$ 1
d. externa, см, $M \pm m$	20 $\pm$ 1	21 $\pm$ 1
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$		

Полученные результаты при исследовании становления менархе, продолжительности менструального цикла, менструации соответствовали среднестатистическим значениям, достоверных отличий между сравниваемыми группами выявлено не было.

При анализе гинекологических заболеваний (Таблица 20) исследуемых групп женщин, существенная разница коснулась частоты выявляемости урогенитальных инфекций, так в первой группе они были выявлены у 39 пациенток (52,70 %), а в группе сравнения – у 10 (33,33 %).

Таким образом, гинекологический анамнез был отягощен урогенитальными инфекциями в первой группе в 1,58 раза чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). По частоте выявляемости эрозии шейки матки статистически значимых отличий не было и между группами. Кольпитом был отягощен гинекологический анамнез

также преимущественно у пациенток основной группы, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности и по этому показателю они опережали рожениц группы сравнения в 1,27 раза. Следующую ранговую позицию занимал хронический сальпингоофорит – был выявлен у 14 женщин первой группы (18,91 %), в то время, как в группе сравнения встречался у 13,33 %. По показателю частоты встречаемости миом матки наблюдался паритет. Подобная зависимость наблюдалась и по частоте встречаемости бесплодия неясного генеза в анамнезе исследуемых пациенток, где статистической разницы выявлено не было. По частоте встречаемости хронического эндометрита, кондиломатоза вульвы достоверных межгрупповых различий по данным признакам выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При анализе состояния микрофлоры влагалища у беременных с нарушением САМ, представленной слабостью родовой деятельности, нами было выявлено ее разнообразие в зависимости от срока гестации. При слабости родовой деятельности у пациенток в подавляющем большинстве случаев выявлялись *E. coli* (56,1 %) и *Campilobacter jejuni* (37,2 %).

Среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* преобладала кишечная палочка (*E. coli*) – 56,1 % случаев бактериовыделения. Бактериовыделение преимущественно происходило во II и III триместрах беременности. Так, *E. coli* выделена в эти периоды в 53,0 % и 57,0 % случаев соответственно. Реже всего *E. coli* выявлялась на ранних сроках беременности.

Кампилобактеры высевались из влагалища с частотой 55,0 % преимущественно в III триместре беременности. По данным литературы, кампилобактерная инфекция играет существенную роль в акушерской патологии в патогенезе нарушений САМ и при патологии плаценты.

По результатам анализа чувствительности к антибиотикам выделенной условно-патогенной и патогенной флоры из влагалища, наиболее частыми эффективными антибактериальным препаратом для *E. coli* является цефтазидим или квадроцеф; при выявлении *Campilobacter* – амоксиклав и метронидазол; при *Staphylococcus* – квадроцеф и цефтриаксон.

Таблица 20 – Распределение обследованных родильниц по гинекологическим заболеваниям

Гинекологический анамнез	Группа 1 (n=74)		Группа 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Урогенитальные инфекции	39	52,70	10	33,33
Эрозия шейки матки	24	32,43	9	30,00
Кольпит	41	55,40	13	43,33
Сальпонгоофорит	14	18,91	4	13,33
Миома матки	6	8,10	2	6,66
Бесплодие неясного генеза	4	5,40	1	3,33
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

При анализе соматического здоровья исследуемых родильниц, в целом не выявлено серьезных инвалидизирующих отклонений, большинство заболеваний имели хронический характер и часто находились на стадии ремиссии. Тяжелых состояний, способных в дальнейшем ухудшить состояние здоровья женщины, повлиять на течение и исход беременности не было. Инфекции мочевыводящих путей занимали первое место по частоте встречаемости и по данному показателю преобладала группа пациенток, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности. Так, патология мочевыделительной системы в первой группе была обнаружена у 32 женщин (что составило 43,24 %), тогда как во второй группе у 9 (30,00 %). Вторую ранговую позицию по частоте встречаемости среди всех групп соматических заболеваний болезни эндокринной системы частота встречаемости которых в первой группе составила 40,54 %, что превысило данный показатель у пациенток группы сравнения в 1,21 раза ( $p < 0,05$ ). На третьем месте расположились болезни желудочно-кишечного тракта, которые встречались у 15 пациенток (20,27 %) 1 группы и 6 женщин (20,00 %) второй группы и были представлены хроническими гастритами, гастродуоденитом, холециститом, дискинезией желчевыводящих путей и гепатитами разной этиологии. Болезни сердечно-сосудистой системы встречались ощутимо реже и незначительно

преобладали у пациенток первой группы. Среди болезней ЛОР-органов и диспластических заболеваний соединительной ткани статистически значимой разницы по частоте встречаемости выявлено не было. Болезни глаза и его придаточного аппарата (миопия I, II степени) встречались во всех группах с одинаковой частотой. Структура и частота соматической патологии обследованных женщин представлена в Таблице 21.

**Таблица 21 – Распределение обследованных родильниц по экстрагенитальным заболеваниям**

Экстрагенитальные заболевания	Группа 1 (n=74)		Группа 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Болезни эндокринной системы	30	40,54	10	33,33
Заболевания ССС	7	9,45	2	6,66
Болезни ЖКТ	15	20,27	6	20,00
Заболевания МВП	32	43,24	9	30,00
Заболевания дыхания	6	8,10	4	13,33
Неврологические заболевания	8	10,81	5	16,66
Заболевания ЛОР-органов	7	9,45	3	10,00
Дисплазия соединительной ткани	7	9,45	3	10,00
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

При оценке гестационных осложнений (Таблица 22), в данных выборках пациенток отсутствовали таковые с тяжелыми гестационными осложнениями, которые требовали бы прерывания беременности по медицинским показаниям до срока родов. Однако осложнения вынашивания беременности присутствовали у пациенток всех групп исследования. Следовательно, важным моментом является с одной стороны оценка сопоставимости групп по этому показателю, с другой стороны выявление предикторов развития СРД. Одним из наиболее частых осложнений течения беременности, после анемии беременных, которая занимала лидирующее место, было воспаление влагалища (кольпит) и встречался у 28,37 %

пациенток основной группы и 20,00 % беременных группы сравнения и сводился, главным образом, к эпизодам кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза, с успехом пролеченных при вынашивании беременности. Специфические инфекции у беременных также были выявлены. Случаев обнаружения внутриматочной инфекции в исследовании выявлено не были.

**Таблица 22 – Распределение обследованных родильниц по гестационным осложнениям**

Гестационные осложнения	Группа 1 (n=74)		Группа 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Угроза аборта	16	21,62	4	13,33
Угроза преждевременных родов	19	15,67	5	16,66
Токсикоз 1 половины беременности	11	14,86	4	13,33
Гестационная гипертензия	6	8,10	2	6,66
Плацентарные нарушения	9	12,60	4	13,33
Анемия беременных	28	37,83	10	33,33
ОРВИ	8	10,81	2	6,66
Кольпит	21	28,37	6	20,00
Гестационный гипотиреоз	18	24,32	5	16,66
Гестационный диабет	3	4,05	1	3,33
Гестационный пиелонефрит	8	10,81	2	6,66
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

На следующем по распространенности месте среди гестационных осложнений стояли угроза преждевременных родов, угрожающий аборт и гестационный гипотиреоз, которые преобладали с существенной статистически значимой разницей в основной группе по сравнению с группой сравнения. Статистически значимой разницы в частоте токсикоза 1 половины беременности

выявлено не было, его клиническое течение у большинства беременных было легким и не требовало необходимости госпитализации.

Гестационный гипотиреоз чаще встречался у пациенток первой группы (у 24,32 %), чьи роды были осложнены слабостью родовой деятельности, в то время как во второй группе встречался ощутимо реже (у 16,66 % женщин). Гестационный пиелонефрит также преобладал по частоте в основной группе и наблюдался чаще, чем в группе сравнения в 1,62 раза.

При анализе вариантов плацентации (Таблица 23) по данным ультразвукового исследования было выявлено, что достоверно чаще роды осложнялись СРД при локализации плаценты по передней стенке матки ( $p < 0,005$ ); при локализации плаценты по задней стенке матки достоверно чаще роды были физиологическими. При локализации плаценты в области дна матки, аномалии родовой деятельности были относительно редкими, и такая локализация плаценты встречалась чаще у пациенток с координированной родовой деятельностью ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 23 – Зависимость варианта плацентации от характера родовой деятельности обследованных женщин**

Варианты плацентации	Группа 1 (n=74)		Группа 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Передняя стенка	36	48,64	9	30,00
Задняя стенка	24	32,43	12	40,00
Дно матки	14	18,91	9	30,00
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

По результатам ультразвуковой цервикометрии на момент завершения беременности (38 недель), средняя длина цервикального канала составила  $1,7 \pm 0,3$  см в основной группе и  $1,2 \pm 0,3$  см в группе сравнения ( $p = 0,003$ ).

При анализе зрелости шейки матки накануне родов (Таблица 24) подавляющее большинство женщин первой группы при течении родов со СРД

имели недостаточно зрелую (43,24 %) и незрелую (36,48 %) шейку матки, а пациентки второй группы – преимущественно зрелую (46,66 %) и недостаточно зрелую (36,66 %) шейки матки ( $p < 0,05$ ). Зрелая шейка матки у пациенток второй группы, чьи роды были физиологичными, встречалась чаще, чем у пациенток первой в 2,3 раза, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности.

**Таблица 24 – Взаимосвязь данных цервикометрии и состояния шейки матки по шкале Bishop накануне срочных родов и исхода родов у обследованных женщин**

В сроке 38 нед: цервикометрия / степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп	Группа 1 (n=74)		Группа 2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Длина шейки матки по данным УЗИ, см	1,7 ± 0,3		1,2 ± 0,3	
Незрелая (0–5 б)	27	36,48	5	16,66
Недостаточно зрелая (6–8 б)	32	43,24	11	36,66
Зрелая (9–13 б)	15	20,27	14	46,66
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

У всех женщин исследуемых групп произошли своевременные роды, при этом срок гестации составил 40 недели в первой группе, второй и 39 недель во второй. Основные показатели, характеризующие особенности родов пациенток групп сравнения представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – **Общая характеристика родов у пациенток групп сравнения**

Характеристика родов	Группа 1 (n=74)	Группа 2 (n=30)
	Абс.	Абс.
Срок беременности к началу родов	40 нед±4 дня	39 нед±5 дней
Общая продолжительность родов, мин	855	570
Продолжительность латентной фазы родов, мин	210	130
Продолжительность активной фазы родов, мин	560	400
Продолжительность потужного периода, мин	85	40
Длительность безводного периода, мин	425	340
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$		

По данным Таблицы 25, при анализе показателей характеристики родового процесса у женщин, чьи роды завершились через естественные родовые пути, получены достоверные межгрупповые различия основной и группе сравнения по общей продолжительности родов, продолжительности латентной, активной фаз, потужного периода. Общая продолжительность родов в первой группе была в 1,5 раза длиннее, чем во второй группе как правило, за счет удлинения активной фазы родов и потужного периода ( $p < 0,05$ ).

Сократительная деятельность матки изучалась нами в динамике родов во все фазы первого периода родов. В Таблице 26 представлены данные об основных параметрах гистерографических кривых, полученных при записи схваток с расположением датчика в области дна матки у рожениц исследуемых групп в латентную фазу родов. Уже в латентной фазе родов в первой группе по отношению к группе сравнения, была отмечена тенденция к слабости родовой деятельности, что коррелирует и с данными ретроспективного анализа. В частности, это касалось всех параметров сократительной деятельности матки, а именно – уменьшение интенсивности, продолжительности схватки, фазы

сокращения, частоты схваток, показателя маточной активности; увеличение продолжительности интервала между схватками. За исключением фазы расслабления, отличия по данным показателям являлись статистически достоверными ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 26 – Оценка сократительной активности матки в латентную фазу у исследуемых пациенток**

Сократительная активности матки в латентную фазу родов	Группа 1 (n=108)	Группа 2(n=54)
	Абс.	Абс.
Интенсивность схваток, мм.рт.ст.	40	60
Продолжительность схваток, сек	20	25
Фаза сокращения, сек	10	15
Фаза расслабления, сек	10	10
Частота схваток за 10 мин	2	3
Интервал между схватками, мин	5	3
Маточная активность, ЕМ	80 (60–100)	130 (115–145)
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$		

Характеристика показателей активной фазы представлена в Таблице 27. По данным историй родов, при анализе показателей токографии выяснено, 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 ( $p < 0,05$ ) меньшая частота схваток и маточная активность, которая составила 140 (125–155) ЕМ, по сравнению с 270 (250–290) ЕМ у пациенток группы сравнения.

Таблица 27 – Оценка сократительной активности матки в активную фазу у исследуемых пациенток

Сократительная активности матки в активную фазу родов	Группа 1 (n=74)	Группа 2 (n=30)
	Абс.	Абс.
Интенсивность схваток, мм.рт.ст.	60	90
Продолжительность схваток, сек	25	40
Фаза сокращения, сек	15	25
Фаза расслабления, сек	10	15
Частота схваток за 10 мин	2	4
Интервал между схватками, мин	5	2,5
Маточная активность, ЕМ	140 (125–155)	270 (250–290)
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$		

Таким образом, имеющиеся результаты не отличались от литературных данных и результатов ретроспективного анализа, и были ниже параметров, соответствующих координированной родовой деятельности. Данная ситуация имела решающее значение для разработки алгоритма лечебно-профилактических мероприятий у пациенток со сниженной маточной активностью, а сама величина маточной активности может быть использована в качестве предиктора развития СРД у первородящих женщин и показателя эффективности родостимуляции.

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

Выявлено, что слабость родовой деятельности формируется у 65,94 % пациенток с нарушением САМ.

## РАЗДЕЛ 4

### ОЦЕНКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ СО СЛАБОСТЬЮ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

#### 4.1. Оценка гематологических показателей

Результаты проведенного проспективного рандомизированного исследования беременных в антенатальном периоде в сроке доношенной беременности 38 недель – 40 недель гестации ( $n = 104$ ) показали высокий уровень здоровья и отсутствие тяжелых осложнений вынашивания беременности по результатам гематологического, биохимического, гемостазиологического исследований – все показатели соответствовали гестационной норме.

Однако при анализе показателей гематологического исследования по факту развития характера родовой деятельности было установлено, что ряд показателей имели достоверные отличия при доношенной беременности. Результаты исследований показали, что в основной группе беременных женщин, роды у которых в дальнейшем осложнились первичной СРД, за несколько дней до родов была выявлена тенденция к увеличению абсолютного количества лейкоцитов ( $p = 0,047$ ), лимфоцитов ( $p = 0,037$ ), моноцитов ( $p = 0,018$ ), относительного количества палочкоядерных ( $p = 0,025$ ) и сегментоядерных нейтрофилов ( $p = 0,031$ ) по сравнению с данными показателями у беременных группы сравнения, роды которых протекали на фоне координированной родовой деятельности (КРД).

При этом за исключением уровня палочкоядерных нейтрофилов, самые высокие показатели лейкоцитарной формулы регистрировались у беременных группы 2 группы. Уровни значений гематологических показателей в сроке 38 недель – 40 недель беременности в зависимости от характера развившейся родовой деятельности у обследуемых пациенток представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Уровни значений гематологических показателей при доношенной беременности в зависимости от характера родовой деятельности при своевременных родах ( $M \pm m$ )

Показатели	Основная группа n=74			Группа сравнения, n=30	p
	1 группа, n=37	2 группа, n=37	Всего, n=74		
	M±m	M±m	M±m	M±m	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,75±0,36	10,25±0,36	9,79±0,29	9,17±0,17	p <sub>1-2</sub> =0,015 p <sub>3-4</sub> =0,047 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,003
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,21±0,29	3,17±0,4	2,96±0,34	2,3±0,13	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> =0,037 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,038
%	36,07±2,3	25,02±1,31	28,39±1,29	30,55±0,83	p <sub>1-2</sub> =0,164 p <sub>3-4</sub> =0,220 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,154
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,41±0,13	0,48±0,05	0,47±0,04	0,37±0,02	p <sub>1-2</sub> =0,059 p <sub>3-4</sub> =0,018 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,043
%	4,2±1,3	4,64±0,29	4,54±0,32	4,17±0,16	p <sub>1-2</sub> =0,559 p <sub>3-4</sub> =0,949 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,468
Гранулоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,23±0,38	6,62±0,44	6,76±0,36	6,39±0,27	p <sub>1-2</sub> =0,059 p <sub>3-4</sub> =0,512 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,709
%	73,35±4,15	64,79±2,56	66,69±2,43	70,24±1,23	p <sub>1-2</sub> =0,153 p <sub>3-4</sub> =0,949 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,132
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,64±0,38	2,96±0,24	3,47±0,22	4,22±0,21	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> =0,025 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,001
Нейтрофилы сегментоядерные, %	53,45±2,62	65,36±1,32	61,72±1,37	58,22±1,93	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> =0,031 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,002
Гемоглобин, г/л	121,5±8,5	121,43±5,61	121,44±4,52	116,03±1,94	p <sub>1-2</sub> =0,995 p <sub>3-4</sub> =0,221 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,669
Гематокрит, %	34,35±1,95	35,16±1,45	34,98±1,16	33,26±0,53	p <sub>1-2</sub> =0,794 p <sub>3-4</sub> =0,052 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,345
Эритроциты, 10 <sup>9</sup> /л	3,9±0,09	4,04±0,06	4,14±0,13	4,22±0,07	p <sub>1-2</sub> =0,334 p <sub>3-4</sub> =0,875 p <sub>1,2,3,4</sub> =0,232

Примечание: n – число беременных; p<sub>3-4</sub> – уровень значимости различий между основной и группой сравнения; p<sub>1-2</sub> – уровень значимости между группами 1, 2 основной группы и группой сравнения; достоверные различия при p < 0,05

Однако при анализе показателей гематологического исследования (Таблица 28) по факту развития характера родовой деятельности было установлено, что ряд показателей имели достоверные отличия при доношенной беременности.

Результаты исследований показали, что в основной группе беременных женщин, роды у которых в дальнейшем осложнились первичной СРД, за несколько дней до родов была выявлена тенденция к увеличению абсолютного количества лейкоцитов ( $p = 0,047$ ), лимфоцитов ( $p = 0,037$ ), моноцитов ( $p = 0,018$ ), относительного количества палочкоядерных ( $p = 0,025$ ) и сегментоядерных нейтрофилов ( $p = 0,031$ ) по сравнению с данными показателями у беременных группы сравнения, роды которых протекали на фоне координированной родовой деятельности (КРД).

При этом за исключением уровня палочкоядерных нейтрофилов, самые высокие показатели лейкоцитарной формулы регистрировались у беременных группы 2 группы. Уровни значений гематологических показателей в сроке 38 недель – 40 недель беременности в зависимости от характера развившейся родовой деятельности у обследуемых пациенток представлены в Таблице 28.

#### **4.2. Оценка гормональных показателей**

При исследовании уровней гормонов у беременных в сроке родов, особое значение имеют эстрагены, так как выполняют ключевую роль в индукции родов. Известно, что уровень эстрагенов существенно возрастает только ближе к сроку родов, оказывая стимулирующее влияние на биосинтез простагландинов, повышая активность рецепторов к окситоцину, стимулируя активность фосфолипаз и повышая АТФ-азную активность актомиозина. Также эстрадиол снижают потенциал покоя матки, увеличивают накопление ионов кальция, стимулируют альфа адренорецепторы, которые отвечают за сократительную активность матки.

При исследовании уровней гормонов у беременных в сроке родов, особое значение имеют эстрагены, так как выполняют ключевую роль в индукции родов.

Известно, что уровень эстрагенов существенно возрастает только ближе к сроку родов, оказывая стимулирующее влияние на биосинтез простагландинов, повышая активность рецепторов к окситоцину, стимулируя активность фосфолипаз и повышая АТФ-азную активность актомиозина. Также эстрадиол снижает потенциал покоя матки, увеличивают накопление ионов кальция, стимулируют альфа адренорецепторы, которые отвечают за сократительную активность матки (Таблица 29).

Таблица 29 – Показатели концентрации эстрадиола в группах сравнения

Показатель	Основная группа беременных сроком более 37 нед (n=74)	Контрольная группа (n=30)
Концентрация эстрадиола, нг/мл	11,90*	17,50*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	1,28	1,43
Примечание: * – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )		

При изучении содержания эстрадиола в крови беременных в сроке 37–40 недель выявлено, что в контрольной группе с условно здоровыми беременными, чьи роды протекали физиологически, уровень эстрадиола составил  $17,50 \pm 1,43$  нг/мл, в первой группе, где роды сопровождались развитием слабости родовой деятельности, концентрация эстрадиола составила  $11,90 \pm 1,28$  нг/мл, что ниже на 32 %, чем в контрольной группе.

Прогестерон оказывает важную роль в сохранении беременности и ее пролонгации до предполагаемого срока родов, поэтому к сроку 37 недель беременности концентрация его в норме снижается. Так, в контрольной группе уровень прогестерона составлял  $164,75 \pm 13,20$  нг/мл, а в основной –  $212,65 \pm 16,33$  нг/мл (Таблица 30).

Таким образом, в основной группе к моменту доношенной беременности уровень прогестерона в крови на 29 % выше, чем в контрольной группе.

Таблица 30 – Показатели уровня прогестерона в группах сравнения

Показатель	Основная группа беременных сроком более 37 нед (n=74)	Контрольная группа (n=30)
Концентрация прогестерона, нг/мл	212,65*	164,75*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	16,33	13,20
Примечание: * – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )		

Простагландин (Pg) F2a снимает тормозящее действие прогестерона на гипоталамо-гипофизарный комплекс, усиление его синтеза происходит в результате увеличения концентрации эстрадиола. Под влиянием простагландина происходит увеличение выработки импульсов для периодических сокращений, усиление самого сокращения и повышение тонуса миометрия. Можно считать, что возбуждающее действие простагландина на исполнительные механизмы сократительной деятельности миометрия осуществляется через функциональные структуры, которые занимают в гладкомышечных клетках миометрия промежуточное положение между медиаторными рецепторами и исполнительными механизмами сократительной деятельности клетки, обеспечивая автоматию, сам процесс сокращения и тоническое напряжение. Также PgF2a повышает реактивность  $\alpha$ -адренорецепторов матки. При исследовании уровня простагландина выявлено, что до начала родовой деятельности его уровень повышается не существенно, однако он играет важную роль в снятии «прогестеронового блока». Так, в контрольной группе в сроке

гестации 38–40 нед, уровень PgF2a составлял  $4545,80 \pm 162,50$  нг/мл, а в основной группе –  $3890,72 \pm 155,90$  нг/мл (Таблица 31).

Таблица 31 – Показатели уровня простагландина в группах сравнения

Показатель	Основная группа беременных сроком более 37 нед (n=74)	Контрольная группа (n=30)
Концентрация простагландина F2a, нг/мл	3890,72	4545,80
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	155,90	162,50
Примечание: * – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )		

Выявлено, что концентрация простагландина F2a у беременных основной группы ниже на 14,41 %, чем в контрольной.

Кортизол, являясь гормоном коры надпочечников, попадает в околоплодные воды плода еще до их контакта с материнскими тканями и запускает паракринный механизм развития родовой деятельности – выброс простагландинов плодового и материнского происхождения, также способствует выбросу плодового адреналина, подготавливая легкие плода к функции дыхания. Концентрация в крови кортизола у беременных контрольной группы составляет  $840,55 \pm 122,50$  нг/мл, а в основной группе –  $1680,90 \pm 152,12$  нг/мл (Таблица 32), что в 2 раза выше, чем в контрольной.

Касательно концентрации окситоцина, в крови не выявлено достоверного различия в контрольной и основной группах беременных.

Таблица 32 – Показатели уровня кортизола в группах сравнения

Показатель	Основная группа беременных сроком более 37 нед (n=74)	Контрольная группа (n=30)
Концентрация кортизола, нг/мл	1680,90*	840,55*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	151,12	122,50
Примечание: * – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )		

Согласно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой теории, особое внимание уделяется роли кортикотропин-рилизинг гормона в инициации родов. Плацента уникальна своей способностью продуцировать CRH. Кортикотропин-рилизинг гормон представляет собой пептид, состоящий из 41 аминокислоты, и играет ключевую роль в формировании системного ответа на действие стресса. Роды с данной позиции рассматриваются как стресс. Стресс (материнский и плодовый) рефлекторно усиливает синтез и концентрацию CRH в сыворотке крови матери, при этом стрессорными агентами выступают такие процессы, как гипоксемия, инфекция, плацентарная недостаточность, тем самым запуская родовой процесс. Поэтому логично, что в контрольной группе беременных концентрация CRH ниже, чем в основной, где имеет место наличие нарушений сократительной активности матки, проявившееся в виде слабости родовой деятельности. Так, в контрольной группе у беременных уровень CRH был равен  $128,40 \pm 8,22$  нг/мл, а в основной –  $187,88 \pm 10,14$  нг/мл (Таблица 33).

**Таблица 33 – Показатели уровня кортикотропин-рилизинг-гормона в группах сравнения**

Показатель	Основная группа беременных сроком более 37 нед (n=74)	Контрольная группа (n=30)
Концентрация кортикотропин-рилизинг гормона, нг/мл	187,88	128,40
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	10,14	8,22
Примечание: * – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )		

Более высокий уровень прогестерона в основной группе, вероятно, свидетельствует о сниженном использовании плацентарного прогестерона плодом при его доклиническом проявлении дистресса, при этом данные нарушения способствуют развитию декомпенсации плацентарного комплекса с развитием острой гипоксии плода при осложненном течении родов первичной СРД, что подтверждают результаты проведенных наших клинических исследований. При детализации анализа между 1 и 2 группами основной группы было выявлено в 1 группе достоверное увеличение уровня прогестерона в 1,5 раза ( $p_{1-2} = 0,045$ ) и в 1,03 раза по отношению к группе сравнения (Таблица 34). Уровень свободного эстрадиола также имел большое значение 1 группе основной группы, был ниже в 1,6 раз по сравнению с 2 группой основной группы, и в 1,5 раза ниже уровня эстрадиола группы сравнения, что свидетельствует о значимости участия эстрогенов в инициации и поддержании сократительной деятельности матки. Прогестерон-эстрогеновый индекс, как показатель при доношенной беременности, существенно не отличался при сравнении данного показателя всех групп ( $p_{1-4} > 0,05$ ), однако была выявлена тенденция к снижению прогестерон-эстрогенового индекса в основной группе беременных по отношению к группе сравнения, при этом наименьшее значение этот показатель демонстрировал в 2

группе основной группы. Следовательно, прогестерон-эстрогеновый индекс, вероятно, следует рассматривать не только с позиции готовности организма беременной к родам, но и как предиктор развития первичной СРД при своевременных родах.

**Таблица 34 – Показатели гормональной функции плацентарного комплекса при доношенной беременности в зависимости от характера родовой деятельности при своевременных родах, (M±m)**

Показатели	Основная группа n=74			Группа сравнения, n=30	p
	1 группа n=37	2 группа n=37	Всего n=74		
	M±m	M±m	M±m		
Прогестерон нг/мл	221,35±19,41	197,33±15,16	212,64±16,33	164,75±13,20	p <sub>1-2</sub> =0,045 p <sub>3-4</sub> =0,628 p <sub>1,2,4</sub> =0,384
Эстрадиол нг/мл	10,95±1,94	13,87,09±0,99	11,90±1,28	17,50±1,43	p <sub>1-2</sub> =0,153 p <sub>3-4</sub> =0,755 p <sub>1,2,4</sub> =0,310
Прогестерон/эстриол у.е.	39,82±8,34	37,49±10,86	37,98±11,23	39,98±7,31	p <sub>1-2</sub> =0,272 p <sub>3-4</sub> =0,158 p <sub>1,2,4</sub> =0,695
Примечание: n – число обследованных беременных; p <sub>3-4</sub> – уровень значимости различий между основной и группой сравнения; p <sub>1-2</sub> – уровень значимости между группами 1, 2 основной группы и группой сравнения; достоверные различия при p < 0,05					

Выводы: в основной группе женщин, своевременные роды у которых в последующем протекали со СРД, имелась тенденция к снижению уровня эстрадиола в 1,47 раза, повышению уровня прогестерона в 1,29 раз. По мнению некоторых авторов, количественное содержание эндогенных эстрогенов не оказывает прямого влияния на развитие АРД, в то время как увеличение

экскреции прогестерона может быть одним из ведущих факторов осложненного течения своевременных родов первичной СРД [21; 60].

В контрольной группе условно беременных, у которых впоследствии роды протекали физиологически и не сопровождалась аномалиями родовой деятельности, при исследовании гормонального фона в сроке 38–40 нед отмечаются статистически значимые более высокие показатели концентрации эстрадиол и простагландина F<sub>2a</sub>, и более низкие уровни прогестерона, кортизола и кортикотропин-рилизинг гормона, чем в основной группе беременных, роды которых сопровождалась слабостью родовой деятельности.

### **4.3. Оценка электролитного и биохимического обмена**

Известно, что процессы обмена веществ, накопление или потеря воды в клетках и внеклеточных пространствах, потенциалы покоя и действия зависят от концентрации электролитов и скорости их прохождения через клеточную мембрану. Ионный состав играет большую роль в механизмах электрической активности миоцитов.

Ионы кальция играют важную роль в возникновении потенциалов действия в гладкой мышце, так как кальций является «ключом», необходимым для «запуска» потенциалов действия. Уровень кальция увеличивается со сроком беременности при физиологическом ее протекании, достигая наибольшего уровня ко времени родов. Увеличение содержания кальция гиперполяризует мембрану, при этом возрастает количество переносимого натрия и повышается порог возбудимости. Кальций повышает тонус матки без выраженного влияния на частоту ее сокращений. При дефиците кальция, в матке временно прекращается спонтанная механическая активность, нормальная возбудимость и фармакологическая реактивность вследствие того, что прекращаются эндогенные потенциалы действия. Наиболее важными звеньями биологических процессов, протекающих при участии ионов кальция, являются энергетический обмен,

механическая деятельность мышц, проницаемость клеточных мембран и передача нервного импульса.

Ионы магния участвуют в образовании холинэстеразы, АТФ-азы, влияют на нервно-мышечную возбудимость. Являются антагонистами ионов калия. Магний угнетает АТФ-азную активность миофибрилл и актомиозина. Присутствие кальция снижает действие магния на миомерий.

Мембранный потенциал покоя миомерия определяется градиентом концентрации ионов калия. Содержание ионов калия при приближении к родам постепенно снижается, особенно низкая концентрация калия наблюдается у беременных с нарушением сократительной активности матки. Содержание ионов натрия увеличивается в динамике беременности и при активной родовой деятельности (Таблица 35).

**Таблица 35 – Показатели уровней электролитов в контрольной группе**

Показатель	Концентрация натрия, мг %	Концентрация кальция, мг %	Концентрация калия, мг %
Контрольная группа (n=30)	302,70*	7,12*	17,80*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ )	12,04	1,01	1,44
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )			

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 сократительной активности матки, 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 % (Таблица 36).

Таблица 36 – Показатели уровней электролитов в основной группе

Показатель	Концентрация натрия, мг%	Концентрация кальция, мг%	Концентрация калия, мг%
Основная группа (n=74)	298,86*	5,81*	15,80*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ )	11,36	1,11	1,24
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )			

При анализе средних значений биохимических показателей всех обследуемых пациенток в сроке доношенной беременности, они не превышали референтных значений при физиологически протекающей беременности. Однако при анализе полученных результатов биохимических исследований (Таблица 37) у молодых первородящих женщин в зависимости от исхода родов были выявлены достоверные межгрупповые отличия уровня общего белка ( $p_{3-4} = 0,011$ ) с тенденцией к уменьшению в группе женщин, своевременные роды у которых протекали в последующем со СРД.

Необходимо отметить, что при оценке биохимических показателей беременных группы 1 и 2 основной группы установлено статистически значимое уменьшение уровня общего белка ( $p_{1-2} = 0,024$ ) и увеличение уровней креатинина ( $p_{1-2} = 0,038$ ), мочевины ( $p_{1-2} = 0,016$ ), АЛТ ( $p_{1-2} = 0,012$ ). Уровни значений биохимических показателей при доношенной беременности в зависимости от характера развившейся в последующем родовой деятельности при своевременных родах обследованных пациенток представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Уровни значений биохимических показателей при доношенной беременности в зависимости от характера родовой деятельности при своевременных родах, ( $M \pm m$ )

Показатели	Основная группа n=74			Группа сравнения, n=30	p
	1 группа, n=37	2 группа, n=37	Всего, n=74		
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$		
Общий белок, г/л	64,06±0,76	61,73±0,62	62,55±0,49	64,49±0,46	$p_{1-2}=0,024$ $p_{3-4}=0,011$ $p_{1,2,4}=0,008$
Альбумин, г/л	38,87±0,63	38,72±1,06	38,81±0,54	39,32±0,32	$p_{1-2}=0,894$ $p_{3-4}=0,408$ $p_{1,2,4}=0,704$
Креатинин, мкмоль/л	62,39±2,03	72,04±4,57	65,93±2,24	65,04±1,16	$p_{1-2}=0,894$ $p_{3-4}=0,408$ $p_{1,2,4}=0,704$
АСТ, ед./л	19,38±1,44	23,48±1,69	21,49±1,15	20,39±1,01	$p_{1-2}=0,076$ $p_{3-4}=0,514$ $p_{1,2,4}=0,403$
АЛТ, ед./л	13,28±1,09	17,83±1,31	15,62±0,93	15,61±0,87	$p_{1-2}=0,012$ $p_{3-4}=0,994$ $p_{1,2,4}=0,150$
Мочевина, ммоль/л	2,67±0,16	3,41±0,22	3,11±0,15	3,03±0,08	$p_{1-2}=0,016$ $p_{3-4}=0,595$ $p_{1,2,4}=0,016$
Билирубин общий, мкмоль/л	8,75±0,85	10,97±0,89	10,11±0,65	9,53±0,49	$p_{1-2}=0,096$ $p_{3-4}=0,494$ $p_{1,2,4}=0,233$
Глюкоза, ммоль/л	4,41±0,10	4,25±0,07	4,29±0,06	4,32±0,04	$p_{1-2}=0,227$ $p_{3-4}=0,736$ $p_{1,2,4}=0,146$
Примечание: n – число беременных; $p_{3-4}$ – уровень значимости различий между основной и группой сравнения; $p_{1-2}$ – уровень значимости между группами 1, 2 основной группы и группой сравнения; достоверные различия при $p < 0,05$					

Выводы. Таким образом выявлено, что у беременных в сроке 37–40 недель гестации при подготовке к родам происходят электролитные изменения. Наиболее значимые, статистически достоверные перемены касаются кальциевого и калиевого обмена. Таким образом подтверждается обоснованность применения в составе комплекса мероприятий подготовки к родам у пациенток с нарушением

сократительной активности матки препаратов кальциевого и калиевого ряда, что и послужило поводом для разработки схемы профилактики и лечения слабости родовой деятельности у пациенток с нарушением сократительной активности матки.

В проведенных исследованиях средние значения биохимических показателей всех обследуемых пациенток в сроке доношенной беременности не превышали референтных значений при физиологически протекающей беременности. Однако наблюдались межгрупповые отличия по уровню общего белка, свидетельствующие в пользу его снижения в группе пациенток, чьи роды осложнились СРД.

#### **4.4. Оценка состояния ферментов**

Родовой акт – это сложный физиологический многозвеньевой процесс, который возникает в результате взаимодействия многих систем организма. С развитием беременности до сроков 36 недель АТФ-азная активность актомиозина снижается, а в сроках более 37 недель повышается, достигая максимума в родах. В различных отделах матки в сроках 37–40 нед АТФ-азная активность актомиозина неодинакова, поэтому для получения достоверных результатов при изучении ферментативных изменений были исследованы ферменты крови в основной группе беременных ( $n = 74$ ), где наблюдалось нарушение сократительной активности матки и контрольной ( $n = 30$ ), беременные которой считались условно здоровыми и роды у них проходили физиологично.

В исследовании установлено, что АТФ-азная активность в контрольной и основной группах беременных отличаются, так 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 (Таблица 38).

Таблица 38 – Показатели концентрации АТФ-азы в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=30)
Концентрация АТФ-азы, мкг/Р	296,80	468,45
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), мкг/Р	14,32	17,66
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )		

Изучение ферментов пентозофосфатного пути окисления глюкозы является перспективным, так как является маркером окислительного стресса и гипоксии и указывает о готовности миометрия к активному родовому акту. Так, концентрация Г6ФДГ и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6ФГДГ) в контрольной группе беременных составила  $168,20 \pm 12,12$  и  $138,30 \pm 9,10$  МЕ/мл эритроцитов, в то время, как в основной группе беременных с нарушением сократительной активности матки концентрации вышеуказанных ферментов выглядели следующим образом:  $143,76 \pm 13,00$  и  $118,97 \pm 8,65$  МЕ/мл эритроцитов (Таблица 39).

Таблица 39 – Показатели концентрации глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=30)
Концентрация глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, МЕ/мл эритроцитов со стандартным отклонением ( $\pm \sigma$ )	$143,76 \pm 13,00$	$168,20 \pm 12,12$
Концентрация 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, МЕ/мл эритроцитов со стандартным отклонением ( $\pm \sigma$ )	$118,97 \pm 8,65$	$143,76 \pm 13,00$
Примечание:* достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )		

Выводы. Ферментативный фон беременных при подготовке организма к родовому акту является важным показателем и его оценка и поиск путей своевременной коррекции являются перспективным направлением акушерской науки и практики.

#### **4.5. Некоторые патогенетические звенья формирования слабости родовой деятельности**

Как известно, патогенез (от греч pathos – страдание, genesis – происхождение), являясь разделом патологической физиологии, изучает механизмы развития, течения и исхода патологического процесса, развивающегося после действия причины. От понимания патогенеза зависит полнота осознания сущности патологического процесса, течение данных нарушений и организация профилактических и лечебных мероприятий. На современном этапе известно существование более 10 этиологических и патогенетических теорий развития аномалий родовой деятельности (АРД), в том числе и слабости родовой деятельности (СРД), что говорит о многогранности патогенеза и недостаточной изученности причин и механизмов патологии сократительной активности матки (САМ) и позволяет полагать, что СРД является мультифакторным синдромом, а не изолированным осложнением своевременных родов.

Патогенетическими факторами, лежащими в основе развития СРД, принято считать нарушения регуляции сократительной активностиматки (недостаточная концентрация половых гормонов материнского организма и фетоплацентарного комплекса, снижение продукции эндогенных простагландинов, гистамина, нарушение окситоцинового обмена, нарушение со стороны рецепторного аппарата, изменение структуры и ионотранспортной функции клеточных мембран, электролитные нарушения, недостаточное предродовое снижение  $\beta$ -адренореактивности и прогестероновой «защиты»); наличие факторов, препятствующих вагинальным родам, и нарушений нормальной анатомии и

клеточной структуры матки; нарушение энергетического обмена митохондриального комплекса миоцитов; наследственную предрасположенность. Большинство имеющихся в литературе работ, касающихся регуляции САМ, посвящено изучению какого-либо одного из ее нарушений. Роль и взаимосвязь данных многосторонних звеньев регуляции и патогенеза нарушений этой функции матки исследованы недостаточно.

Также в литературе отмечена роль дисфункции ЦНС и вегетативной нервной системы (ВНС) в генезе развития СРД. На современном этапе развития науки в ЦНС не удалось идентифицировать конкретную морфофункциональную структуру, которая бы несла ответственность за формирование так называемой «родовой доминанты» в течение беременности. С точки зрения теории стресса, участие и регуляторная роль ЦНС в формировании СРД является однозначной. Формирование патологии родового акта может возникать на фоне наличия стрессоров, которыми могут выступать психологическое напряжение, смешанные и тревожные депрессивные расстройства в условиях социально-экономической нестабильности, боль. Любая защитная реакция не может быть всегда целесообразно действующей. Поэтому нет ничего удивительного в том, что стресс может служить патогенетической основой развития патологических процессов. Стадия истощения, которая может возникнуть при стрессе, уже характеризует собой переход адаптивной реакции в патологию. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство в период беременности, реализуемое через неадекватные нервные и гормональные реакции, выступает одним из патогенетических факторов риска дисфункции фетоплацентарной системы, что приводит к угрозе прерывания беременности, развитию преэклампсии, гипоксии плода, аномалиям родовой деятельности.

Нами было установлено, что при СРД содержание кортизола в плазме крови матери и плода достоверно ниже, чем при физиологических родах.

Одна из причин развития СРД – ослабление адренергического механизма сокращения миометрия. В процессе родов, осложненных СРД, отмечено достоверное снижение функциональной активности симпато-адреналовой

системы, по сравнению с аналогичными показателями при физиологической родовой деятельности. В миометрии, плаценте, плодных оболочках выделены все виды адренорецепторов, однако при беременности доминируют  $\beta$ -адренорецепторы, которые содержатся не только в миометрии, но и в эндометрии. Известно, что при СРД происходит недостаточное предродовое снижение  $\beta$ -адренергического механизма, формирование низкого базального тонуса и, как следствие, отсутствие или замедление открытия шейки матки и продвижение плода по родовому каналу. На основании клинических и экспериментальных исследований была выявлена патогенетическая роль ослабления адренергического механизма в миометрии, а также наличие дефекта, локализованного в двух звеньях катехоламиночувствительной аденилатциклазы при СРД.

Предложенный феномен обратимой дисфункции миометрия и отсроченного восстановления сократимой способности миометрия, согласно которому дисфункция миометрия не всегда обусловлена анатомическими и функциональными изменениями. В этиопатогенезе нарушений сократительной способности миометрия лежит не утомление миометрия, а расстройство центральной и особенно адренергической нервной системы; имеется функциональная неполноценность нервно-мышечного аппарата как проявление адренергической дисфункции тела и шейки матки. Однако на современном этапе известен факт прогрессирующей физиологической денервации миометрия по мере роста срока гестации. На пике гипертрофии миометрия, в сроке доношенной беременности, на основании результатов изучения нервной системы матки методом суправитальной контактной микроскопии не удавалось обнаружить адренергических нервных элементов в теле и перешейке матки. Очевидно, регуляция сократительной активности матки осуществляется за счет гуморального компонента адренергической системы, что подтверждается снижением уровня катехоламинов в крови и моче.

Согласно гемодинамической теории биомеханизма родов, в основе патологии родового сокращения матки лежит десинхронизация ее трех основных

биомеханических составляющих – миометрального и гемодинамического силовых механизмов и податливости шейки матки. С этой позиции патогенез формирования первичной СРД при наличии перерастяжения миометрия при осложненном течении беременности многоводием, многоплодием, крупным плодом становится понятным и реальным.

Согласно дискретно-волновой теории биомеханизма родов, маточные напряжения рассматриваются как начальные звенья родового процесса, между силовыми характеристиками которых и их результирующим действием существует цепь посредников, которые могут усиливать или ослаблять сократительную деятельность матки. Раскрытие шейки матки, продвижение плода, отделение плаценты представлены элементами родового процесса, связанными между собой бегущими волнами деформации, что определяет взаимосвязь в течение всех периодов родов и предполагает наличие общих патогенетических звеньев развития аномалий родовой деятельности.

В соответствии с дискретно-волновой теорией родов наиболее важными элементами в генезе патологии родового акта являются «... нарушения процессов образования, распространения бегущих волн деформации, избыточный или преждевременный сброс крови из миометрального и цервикального сосудистых сплетений в дренажные системы матки, неполноценная предродовая трансформация цервикальной ткани, сосудистых сплетений матки, недостаточность сокращений мышечных структур по обеспечению адекватных возвратно-поступательных перемещений частей матки, а также ущербность поясов соприкосновения стенок матки с плодом и плацентой». Принципиальное значение в патогенезе СРД отводится нарушению внутриклеточных процессов, обеспечивающих функцию отдельных миоцитов, при этом было определено уменьшение объемной плотности миоцитов, их дистрофия, отек и дезорганизация стромы. Учитывая, что одну из ведущих ролей регуляторных белков в процессе мышечного сокращения, большой интерес представляло исследование экспрессии и фосфорилирования кальдесмона у женщин с координированной и слабостью родовой деятельностью.

Одной из причин развития первичной СРД рассматривается наличие морфологической неполноценности матки вследствие перенесенной травмы (аборты, оперативные пособия в родах) и воспалительных процессов органов репродуктивной системы женщины. Возникшие структурные изменения в матке в значительной степени снижают чувствительность механизмов регуляции процессов биохимической и биофизической перестройки всех структур миометрия во время беременности и в родах. В этих случаях, даже при нормальном комплексе гуморальных стимуляторов фетоплацентарного комплекса, в мышечных клетках не происходит изменений, необходимых для развязывания и нормального течения родов. Достижения медицинской науки последних десятилетий в области медицинской генетики, биохимии и клинической морфологии способствовали идентификации среди ранее недифференцированных патологических состояний нового класса заболеваний, обусловленных глубокими дефектами структуры и функции митохондрий. Митохондрии выполняют много функций, однако, их основная задача — образование молекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания. Основными происходящими в митохондриях процессами являются цикл Кребса,

В течение последних десятилетий в медицине активно развивается новое направление, связанное с изучением роли нарушений клеточного энергообмена. В связи с этим появилось понятие «митохондриальные болезни», которые обусловлены генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, приводящими к нарушениям тканевого дыхания. Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений. В последние годы получены интересные данные относительно участия митохондрий в развитии первичной СРД.

На основании многолетних клинико-экспериментальных, биохимических, биофизических, электронно-микроскопических исследований, была сформулирована концепция энергетического дефицита и нарушенной функции митохондрий при АРД. Согласно мембранной концепции, накануне родов у

пациенток с осложненным течением срочных родов первичной СРД патогенетический механизм СРД реализуется через нарушение процессов сопряженного окислительного фосфорилирования, снижение энергообразовательной функции митохондрий, нарушение структуры и ионотранспортной функции клеточных мембран, которые не способны поддерживать в цитоплазме клеток нормальный уровень важнейших ионов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ) и обеспечивать восполнение энергетических затрат при сокращении миомерия в родах. В этих условиях нарушаются все основные виды обмена гладкомышечной клетки: белковый, жировой, аэробное окисление глюкозы, переход на неэкономный гликолитический обмен углеводов с накоплением избытка продуктов межучного обмена (молочная, пировиноградная кислоты. Накопившиеся при этом недоокисленные метаболиты (ацил-КоА и ацилкарнитин), блокируют цикл Кребса, работу Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума, аденозиннуклеотидтранслоказу, действуют как сильные детергенты на митохондриальные мембраны. Аккумуляция митохондриями избытка цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает их деструкцию и нарушение энергообразовательной функции, а развивающийся энергетический дефицит становится основным в патогенезе АРД.

Мерой окислительного фосфорилирования предлагается считать коэффициент  $\text{P/O}$  – отношение эстрифицированного неорганического фосфата к поглощенному кислороду – при нормальных родах  $\text{P/O}$  близок к максимальным показателям и составляет 2,3; при продолжительности родов 12–18 часов этот показатель уменьшается более чем в 2 раза и составляет 1,1. До настоящего времени исследователи не пришли к единому мнению в отношении того, когда именно формируются патогенетические факторы первичной СРД. Очевидно, что согласно мембранной теории первичным патологическим звеном является наличие энергетической недостаточности в миомерии перед родами, которая приводит к развитию АРД, а не биомеханическая деятельность матки в период родов. Достаточно однородная скелетная мышечная ткань признана идеальной моделью для морфологической диагностики митохондриальной патологии.

Большинство исследователей в настоящее время считают, что действие дыхательных ферментов, ферментов антиоксидантной системы, участвующих в реакциях, обеспечивающих энергией сократительный аппарат мышцы матки, идентично таковым в поперечно-полосатой мускулатуре. Болезнь как нарушение функции всегда имеет то или иное морфологическое выражение. Единство морфологического и функционального вовсе не означает параллелизма или пропорциональности между ними. Выраженные функциональные изменения могут возникнуть при ничтожных морфологических проявлениях (например, при гипоксии), и наоборот.

Выводы: таким образом, следует считать, что морфологические и физиологические явления, форма и функция взаимно обуславливают друг друга. В патогенезе нарушений сократительной деятельности матки, особенно при развитии первичной СРД, важная роль отводится изменению биохимических процессов, происходящих в миоцитах, координацию которых обеспечивает система нейрогормональной интеграции.

## РАЗДЕЛ 5

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТАННЫХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Наблюдая за состоянием матки во время схваток и пауз между ними, можно получить ясное представление о характере ее работы. При нормальном течении родов, в начале схватки повторяются через каждые 20 мин, постепенно паузы между ними становятся короче вплоть до 1–2 минут, а продолжительность каждой схватки удлиняется и достигает максимума при полном раскрытии маточного зева, при этом в течении первого периода родов повышается сила маточных сокращений. Активные схватки часто сопровождаются тошнотой и рвотой рожениц.

У рожениц с таким видом аномалий родовой деятельности, как слабость, часто предшествует родам гипотонический вариант патологического прелиминарного периода, который в исследуемой группе имел место почти у 40 % рожениц. Для него характерно: подготовительные предродовые сокращения матки болезненные, возникают не только ночью, но и днем, носят нерегулярный характер и долгое время не переходят в родовую деятельность. Длительность патологического прелиминарного периода у них может составлять от 24 до 240 часов, лишая женщину сна и покоя. Структурных изменений шейки матки не происходит или эти ее созревание очень замедленно, предлежащая часть плода не прижимается к входу в малый таз, сокращения матки долгое время носят монотонный характер: их частота не увеличивается, сила не возрастает, часто нарушается психоэмоциональное состояние беременной.

Исходя из наших наблюдений, наиболее неблагоприятными являются слабые и кратковременные схватки, которые и при нормальном ритме оставались безрезультатными, такое длительное течение родов утомляет роженицу, она теряет сон и аппетит, что отрицательно отражается и на без того осложненном течении родов. По нашим данным средняя продолжительность родов у рожениц с первичной слабостью родовой деятельности составила 17 часов для

первородящих (у 66 % пациенток роды длились более 16 часов, у 22 % – более 20 часов). Также при первичной слабости родовой деятельности, у 40 % пациенток в самом начале родов наблюдалось излитие околоплодных вод, у 30 % – наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек. Первичная слабость родовой деятельности у рожениц была диагностирована в среднем через 5–7 часов от начала родов, так как за это время не отмечался положительной динамики в формировании нижнего сегмента матки и раскрытия маточного зева. Также в при полном открытии маточного зева только у половины рожениц головка плода опускалась наполовину и больше в плоскость таза, у второй же половины – головка плода длительно оставалась подвижной или прижатой ко входу в таз, у некоторых вставлялась в таз лишь малым сегментом, несмотря на относительно большую продолжительность родов.

Нарушения сократительной активности матки, длительные роды и преждевременное излитие околоплодных вод при первичной слабости родовой деятельности создает повышенные риски осложнений во время родов и в послеродовой периоде.

### **5.1. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий при слабости родовой деятельности у пациенток с нарушением сократительной деятельности матки**

Беременные и роженицы с нарушением САМ подвержены риску развития СРД в родах, что может привести к оперативному родоразрешению. Как было показано ранее в работе (см. раздел 1.2), основными методами коррекции данного вида АРД в родах является амниотомия и родоусиление окситоцином. Учитывая все преимущества применения пуринсодержащих препаратов и донаторов энергетического обмена клеток, открытым оставался вопрос, когда начинать профилактические мероприятия и в какой последовательности действовать с приемом вышеуказанных препаратов. Поэтому одной из задач, которая стояла

перед нами в этом исследовании, была разработка дифференцированного алгоритма коррекции нарушений САМ для профилактики реализации СРД.

Профилактические мероприятия во время беременности сводились к следующему (Рисунок 2).

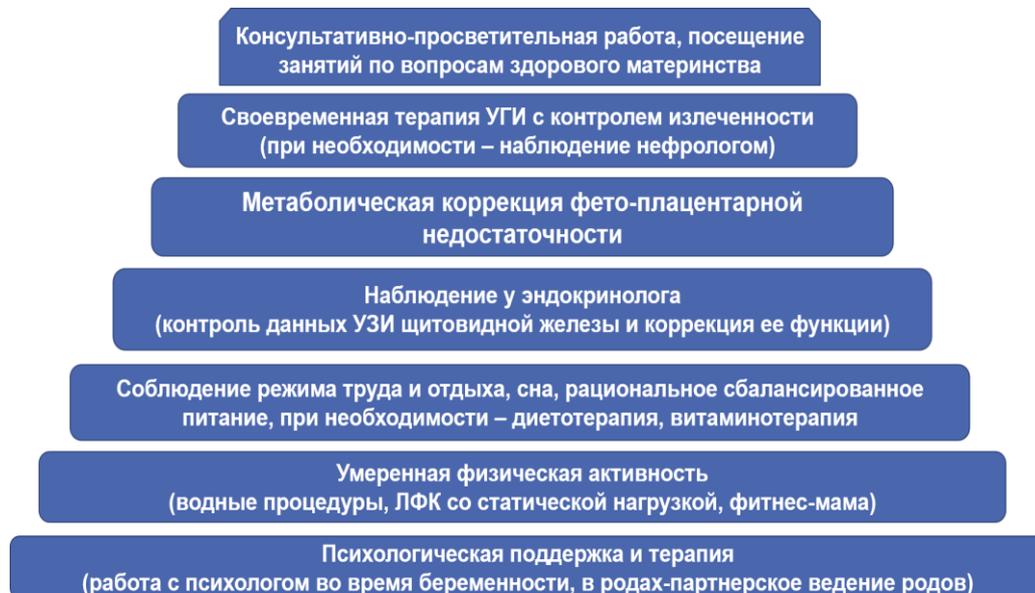


Рисунок 2 – профилактические мероприятия СРД у женщин с нарушением САМ

В нашем исследовании инфузии экзогенного фосфокреатина или традиционного глюкозо-витамино-кальциевого энергетического фона проводили в 37–41 недели беременности в физиологическом прелиминарном периоде при различной степени зрелости шейки матки с целью улучшения энергетического потенциала матки.

Критериями наличия физиологического прелиминарного периода служили: нерегулярные малобольные сокращения матки, продолжающиеся не более 6 часов; субъективные жалобы пациентки на периодические тянущие боли внизу живота при наличии повышенной возбудимости матки.

Как известно, степень зрелости шейки матки является значимым фактором для развития родовой деятельности. В Таблице 14 представлено распределение беременных, включенных в наше исследование, по степени зрелости шейки

матки.

Лечебные мероприятия в сроке доношенной беременности были разделены в зависимости от степени зрелости шейки матки и включали в себя следующий алгоритм действий (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Алгоритм терапии СРД у женщин с нарушением САМ в зависимости от зрелости шейки матки в сроке доношенной беременности

Нами проанализирована продолжительность интервала времени, проходящего от введения традиционного энергетического фона или инфузии неотона до наступления регулярной родовой деятельности. Сопоставление проводилось с учетом степени готовности шейки матки к родам.

Анализ показал, что после введения экзогенного фосфокреатина у беременных в прелиминарном периоде происходит статистически значимое укорочение интервала времени до начала регулярных схваток по сравнению с таковым у пациенток группы сравнения. Общая продолжительность родов и продолжительность первого периода у первородящих основной группы была меньше на 2 часа, чем таковая у пациенток группы сравнения ( $p < 0,05$ ). У повторнородящих обеих групп, как средняя продолжительность родов, так и отдельных его периодов достоверно не различались. Быстрых и стремительных

родов у рожениц обеих групп не наблюдалось.

Лечебные мероприятия по предупреждению развития СРД в родах сводились к применению следующего алгоритма действия (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Схема терапии СРД в зависимости от фазы первого периода родов

Предложенный алгоритм, на наш взгляд, позволяет наиболее эффективно решить вопрос профилактики и лечения СРД у женщин с нарушением САМ. Для формирования более полной картины лечения СРД и более глубокого решения вопросов, связанных с нарушением САМ, нами были проведены следующие исследования.

## 5.2. Эффективность предложенного алгоритма лечения слабости родовой деятельности у пациенток с нарушением сократительной деятельности матки

Одним из главных факторов, определяющих течение и исход родов, является сократительная активность матки. Нарушения САМ представляют собой самое частое осложнение родового акта, они по нашим данным регистрируются в среднем в 16-20% случаев, причем в последние годы этот показатель имеет тенденцию к росту. Важность и сложность проблемы определяется не только высокой частотой возникновения аномалий САМ, но и многообразием их неблагоприятных влияний на организм матери, плода и новорожденного ребенка.

Касательно изучения нарушений сократительной активности матки (рисунок 5), исследованы некоторые показатели гормонов у женщин, которые в схеме терапии принимали метаболические препараты (1 группа – основная), терапия которых проводилась по общепризнанным схемам (2 группа – сравнения) и у условно здоровых рожениц, чьи роды проходили без нарушений САМ (3 группа – контрольная).

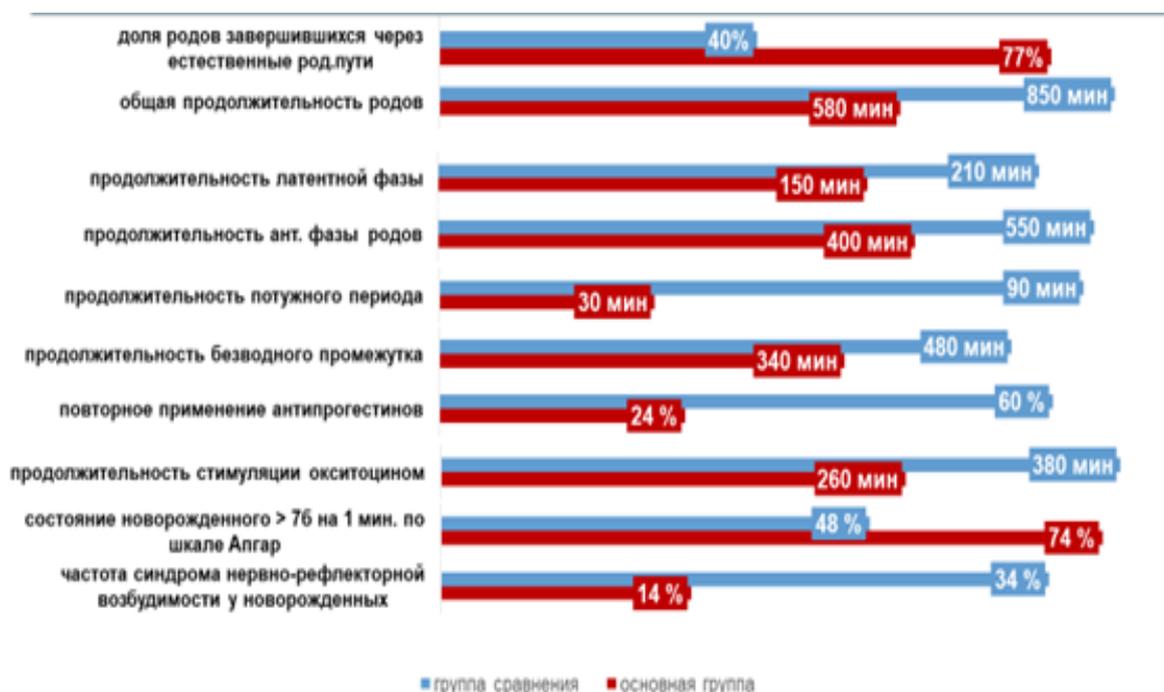


Рисунок 5 – Оценка эффективности разработанных лечебно-профилактических мероприятий

Среди многообразия причин возникновения родового акта, считается, что ключевую роль выполняют эстрагены.

При беременности образуется большое количество эстрогенов, которые синтезируются гормональным комплексом «плацента-плод». Большая часть андрогенных предшественников, необходимых для синтеза эстрогенов, продуцируется в коре надпочечников плода из прегненолона. Уровень эстриола и эстрадиола по мере роста срока беременности, повышается. Стимулирующее действие эстрогенов на биосинтез простагландинов осуществляется, по-видимому, несколькими путями. Во-первых, путем воздействия на рецепторы окситоцина, приводящего к увеличению чувствительности миометрия к существующему в циркулирующей крови содержанию окситоцина. Повышенная чувствительность матки к окситоцину стимулирует сокращение миометрия и биосинтез простагландинов миометрием. Во-вторых, эстрогены стимулируют активность фосфолипаз, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты, являющейся обязательным предшественником простагландинов. В-третьих, эстрогены активируют синтез белков, актомиозина, способствуют накоплению гликогена и фосфорных соединений, повышают АТФ-азную активность актомиозина и его чувствительность к ионам кальция, что является основой сократительной функции миометрия.

При изучении содержания эстрадиола в сыворотке крови, у пациенток условно здоровой контрольной группы его средние значения перед началом активной фазы родов составляли  $19,00 \pm 1,4$  нг/мл. В это же время у пациенток, чьи роды сопровождались слабостью родовой деятельности 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 со значениями контрольной группы и на 13,10 % ниже, чем до лечения и составляло  $10,34 \pm 1,5$  нг/мл (Таблица 40).

Таблица 40 – Показатели концентрации эстрадиола в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация эстрадиола, нг/мл	11,90*	13,68*	11,90*	10,34*	19,00*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	1,28	1,20	1,28	1,50	1,40
Примечание: * – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

Эти результаты свидетельствуют о напряжении гормональной системы у рожениц, чьи роды сопровождались слабостью родовой деятельности.

Прогестерон является важным гормоном для сохранения беременности. Одним из биофизических свойств прогестерона в организме человека и животных является гиперполяризация клеток миометрия (до 65 мВ), вследствие чего снижаются их возбудимость, механическая активность и внутриорганная координация. В исследованиях было выявлено, что во время беременности его концентрация в крови растет с ростом срока гестации, а перед родами уровень прогестерона снижается, в то время как концентрация эстрагенов повышается [27; 58; 119].

Большую роль в возникновении родовой деятельности играют соотношения между эстрогенами и прогестероном. Чем ниже прогестерон-эстрогеновый индекс, тем выше готовность организма к родам. В контрольной группе накануне родов выявлено, что концентрация прогестерона составляет  $136,00 \pm 12,50$  нг/мл, в то время как в основной группе до лечения его концентрация составила  $212,65 \pm 16,33$  нг/мл, а после терапии группой препаратов по нашей схеме лечения –  $163,20 \pm 15,10$  нг/мл. В группе сравнения его концентрация до лечения также

составляла  $212,65 \pm 16,33$  нг/мл, а после лечения по стандартной методике –  $204,00 \pm 16,20$  нг/мл (Таблица 41).

До лечения у пациенток основной группы уровень прогестерона был выше данного показателя пациенток контрольной группы в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения зарегистрировано его достоверное повышение в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. После лечения у пациенток основной группы концентрация прогестерона снизилась на 23,25 %, а в группе сравнения – всего на 4 %. Таким образом, в основной группе после лечения по схеме терапии, включающей метаболитические препараты, прогестерон-эстрогеновый индекс значительно ниже, чем в группе сравнения, что говорит о большей готовности к родам.

Таблица 41 – Показатели уровня прогестерона в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация прогестерона, нг/мл	212,65*	163,20*	212,65*	204,00*	136,00 *
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	16,33	15,10	16,33	16,20	12,50
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

Синтез простагландинов (Pg) в матке под влиянием эстрадиола усиливается, а под воздействием прогестерона угнетается. В исследовании было установлено, что во время беременности уровень биосинтеза PgF<sub>2a</sub> значительно превышает синтез PgE. К родам биосинтез PgF<sub>2a</sub> увеличивается в 3 раза, т.к. эстрадиол стимулирует продукцию PgF<sub>2a</sub> и тормозит выделение PgE [81; 91; 120].

Повышение биосинтеза простагландинов осуществляется также за счет продуцирования стимуляторов биосинтеза простагландинов. Околоплодные воды беременных содержат ряд веществ, которые усиливают биосинтез простагландинов *in vitro*, и их концентрация в околоплодных водах возрастает в сроки, близкие к окончанию беременности [61].

Уровень простагландина F<sub>2a</sub> 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 (Таблица 42).

Таблица 42 – Показатели уровня простагландина в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация простагландина F2a, нг/мл	3890,72*	4605,30*	3890,72*	3978,50*	7149,00*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	155,90	140,60	155,90	134,40	202,50
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

Выявлено, что после лечения концентрация простагландина F2a в основной группе повысилась на 18,36 %, а в группе сравнения, где терапия проводилась по стандартной методике – на 2,26 %, чем до лечения.

По мере прогрессирования беременности происходит постепенное увеличение концентрации кортизола в крови. С наступлением родовой деятельности имеет место активация коры надпочечников матери. По нашим данным, концентрация кортизола в первом периоде родов у пациенток контрольной группы составила  $923 \pm 144,88$  нг/мл, в то время как у пациенток основной группы –  $2215,92 \pm 164,55$  нг/мл и группы сравнения –  $3507,22 \pm 171,54$  нг/мл (Таблица 43).

Таблица 43 – Показатели уровня кортизола в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация кортизола, нг/мл	1680,90*	2215,92*	1980,90*	3507,22*	923,00*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	151,12	164,55	151,12	171,54	144,88
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

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 ( $p < 0,05$ ).

Кортизол активирует фермент фенилэтанолмин-Ы-метилтрансферазу (ФЫМТ), за счет чего увеличивается доля адреналина, высвобождающегося плодом. Адреналин осуществляет подготовку легких к функции дыхания, стимулируя высвобождение накопленного в пневмоцитах типа II сурфактанта. Он угнетает секрецию жидкости легкими плода и ускоряет реабсорбцию жидкости из легких, тем самым увеличивая их эластичность, также способствует мобилизации глюкозы, предотвращая развитие неонатальной гипогликемии.

Окситоцин, как материнского, так и плодного происхождения, способствует возникновению родовой деятельности. Концентрация материнского окситоцина постепенно повышается в течение беременности, однако не происходит ее заметного увеличения перед родами. Считается маловероятным, что окситоцин материнского происхождения может стимулировать начало родов. На протяжении двух первых триместров беременности матка остается относительно

нечувствительной к окситоцину. И только в третьем триместре, когда плотность рецепторов окситоцина увеличивается в ответ на повышение концентрации эстрогенов в циркулирующей крови, вливание окситоцина усиливает сократимость миометрия и биосинтез простагландинов в матке. Окситоцин индуцирует родовую деятельность путём резкого усиления притока  $Ca^{2+}$  в цитозоль гладких мышечных клеток в результате активации  $Ca^{2+}$ -каналов. Таким образом, биологическое действие циркулирующего в крови окситоцина резко возрастает по мере приближения срока родов. В исследовании не выявлено достоверно значимого отличия концентрации окситоцина в сравниваемых группах в первом периоде родов, возможно небольшое увеличение локальной концентрации окситоцина в плаценте может оказаться достаточным для стимулирования целого каскада событий, которые приведут к поддержанию родовой деятельности.

Таким образом, роль окситоцина плода, высвобожденного из нейрогипофиза, в наступлении родовой деятельности может быть как непосредственной – поступление гормона в кровотоки матери, что вызывает сокращения матки, а также способствует увеличению биосинтеза простагландинов в ней, так и косвенной – усиленная выработка окситоцина вызывает задержку жидкости в организме, что приводит к снижению общего количества околоплодных вод в конце беременности, а это имеет определенное значение в инициации родов.

В последние годы много внимания уделяется плацентарному кортикотропин-рилизинг-гормону. CRH в плазме связан с CRH-связывающим протеином, уровень которого остается постоянным до последних недель беременности, затем его количество резко снижается, и в связи с этим значительно увеличивается уровень CRH. У плода CRH стимулирует уровень АКТГ и через него вносит свой вклад в стероидогенез. Считается, что CRH способствует возникновению родовой деятельности. Рецепторы к CRH присутствуют в миометрии, но по механизму действия CRH должен вызывать не сокращения, а релаксацию миометрия, так как CRH увеличивает цАМФ.

Полагают, что в миометрии изменяется изоформа рецепторов CRH или фенотип связывающего протеина, а это через стимуляцию фосфолипазы может увеличивать уровень внутриклеточного кальция и провоцировать сократительную деятельность миометрия. В исследуемых группах рожениц, концентрации кортикотропин-рилизинг-гормона распределились следующим образом: в контрольной группе, где роды завершились через естественные родовые пути и не сопровождались аномалиями родовой деятельности –  $92,42 \pm 7,70$  нг/мл, в основной и группе сравнения до лечения концентрация CRH составила  $187,88$  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 (Таблица 44).

**Таблица 44 – Показатели уровня кортикотропин-рилизинг-гормона в группах сравнения**

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация кортикотропин- рилизинг-гормона, нг/мл	187,88*	138,73*	187,88*	175,73*	92,42*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	10,14	9,42	10,14	10,40	7,70
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

После лечения в основной группе уровень кортикотропин-рилизинг-гормона снизился на 26,16 %, в группе сравнения – на 6,47 % ( $p < 0,05$ ).

Выводы. При нормальном течении родов, гормональный гемостаз рожениц представлен следующим образом: пусковым механизмом к созреванию родовых путей является повышение уровня эстрадиола и дальнейший каскад реакций по увеличению концентрации простагландинов, повышению АТФ-азной активности актомиозина, повышению чувствительности к окситоцину и снижению концентрации прогестерона, далее происходит рост уровня кортизола, который способствует выработке адреналина у плода с последующей стимуляцией созревания сурфактанта в легких и запуском более эффективных механизмов метаболизма глюкозы. Посредством повышения уровня плацентарного кортикотропин-рилизинг-гормона, активируется механизм стимуляции фосфолипазы с ростом внутриклеточной концентрации кальция и запускается начало родовой деятельности.

При слабости родовой деятельности происходят значительные гормональные отклонения. Так, у рожениц не наблюдается такого роста концентрации эстрадиола, уровень простагландинов снижен, а прогестерона остается на относительно высоком уровне, низкая концентрация кортизола и кортикотропин-рилизинг-гормона может способствовать развитию гипоксии в родах у плода, что повышает риски оперативного родоразрешения в категории данных рожениц.

Электролиты играют важную роль в сократительной деятельности матки. Так, ионы натрия влияют на нервно-мышечную передачу, вызывают деполяризацию клеточной мембраны и возникновение потенциала действия, что и лежит в основе спонтанной активности мышцы матки. Однако повышение концентрации натрия в межклеточной жидкости тормозит сократительную активность матки. Ионы калия вызывают поляризацию и возникновение мембранного потенциала покоя. Увеличение концентрации их внутри клетки вызывает порог возбудимости мышечной клетки. Кроме этого, ионы калия способствуют освобождению ацетилхолина в нервных узлах путем повышения чувствительности постганглионарных волокон. Ионы магния действуют по типу курареподобных веществ, блокируя проводимость нервно-мышечных импульсов,

а также входят в состав ферментов, принимающих участие в метаболических процессах мышечной ткани. Ионы кальция увеличивают проницаемость клеточной мембраны, в результате чего создаются благоприятные условия для ее деполяризации. Они необходимы для действия простагландинов, ацетилхолина, окситоцина, гистамина и серотонина на мышцу, а также для проявления активности АТФ-азы актомиозина. В период тонического сокращения матки содержание кальция в миометрии возрастает в 3 раза по сравнению с содержанием его в момент паузы или при сниженном тоне. По своему ионному составу мышца матки отличается от скелетных мышц. Так, содержание натрия и кальция в ней выше, а калия и магния ниже, чем в скелетной мышце. Электролитный состав эндометрия отличается в зависимости от функционального состава матки. Так, в процессе развития беременности в мышце матки возрастает содержание натрия, калия и кальция. Ионы кальция и калия действуют стимулирующе на сократительную деятельность матки во время родов. Основным механизмом стимулирующего действия ионов кальция является способность его повышать АТФ-азную активность актомиозина. Избыток АТФ угнетает АТФ-азную активность актомиозина в то время, как ионы кальция предотвращают это угнетение. В период нормального течения родов происходит увеличение уровня кальция и снижение уровня магния в сыворотке крови рожениц [76].

С приближением сроков родов содержание эстрогенных гормонов в организме беременных все более возрастает, в результате чего исчезает разница в величине мембранных потенциалов между плацентарными и внеплацентарными участками матки. Установление мембранного потенциала на критическом уровне обуславливает спонтанный выход потенциалов действия, что приводит к регулярным мышечным сокращениям матки.

Известно, что сократительная активность матки – это сложный процесс, который контролируется и поддерживается многочисленными факторами: эндокринными, гуморальными и нервными. Самым частым вариантом нарушений является слабость родовой деятельности (СРД), она осложняет течение 9–12 % родов и составляет 60–80 % в структуре аномалий [15; 67; 69]. Данная патология

формируется под действием разнообразных причин. В исследовании обнаружено, что при слабости родовой деятельности определяется более низкий уровень калия, чем при нормальной родовой деятельности. Исходя из этого, становится логичным назначение данной группе пациенток раствора хлористого калия.

В исследовании был проведен анализ содержания кальция, натрия и калия в плазме крови в динамике родов. В основную группу вошли 37 рожениц с рисками нарушений сократительной активности матки, в схеме терапии которых присутствовали метаболические препараты, в группу сравнения вошли 37 рожениц, чьи роды сопровождались слабостью родовой деятельности и велись по общепринятым принципам поддержания родовой деятельности. В контрольную группу вошли 30 условно здоровых рожениц с нормальным течением родов без медикаментозной и метаболической поддержки.

Исследование электролитного состава показало, что содержание натрия у пациенток основной группы после лечения в первом периоде родов составило  $330,84 \pm 14,20$  мг %, у пациенток группы сравнения после лечения –  $329,70 \pm 15,30$  мг %, в то время, как у пациенток контрольной группы в родах концентрация натрия была  $332,70 \pm 13,00$  мг % (Таблица 45).

**Таблица 45 – Показатели уровней электролитов в контрольной группе**

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация натрия, мг %	298,86*	330,84*	298,86*	329,70*	332,70*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	11,36	14,20	11,36	15,30	13,00
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

Концентрация натрия у пациенток основной группы после лечения с применением метаболических препаратов возросла на 10,70 %, в то время, как в группе сравнения после лечения – на 10,32 %. Из приведенных данных видно, что достоверных отклонений в содержании натрия в плазме крови в основной, группе сравнения и контрольной группе не выявлено.

Концентрация кальция после лечения в основной группе и в группе сравнения составили  $9,02 \pm 1,44$  мг % и  $6,40 \pm 1,36$  мг % соответственно, в то время, как у рожениц контрольной группы –  $8,81 \pm 1,20$  мг % (Таблица 46). 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 %. У беременных со слабостью родовой деятельности уровень кальция до лечения ниже на 51,63 % по сравнению с таковым у рожениц контрольной группы.

Следовательно, слабость родовой деятельности протекает на фоне гипокалиемии и гипокальциемии.

Таблица 46 – Показатели концентрации кальция в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация кальция, мг %	5,81*	9,02*	5,81*	6,40*	8,81*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	1,11	1,44	1,11	1,36	1,20
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

В основной группе при изучении электролитического состава крови, содержание натрия статистически не отличалось от группы сравнения и

контрольной группы и составили  $330,84 \pm 14,20$  мг %, а содержание калия и кальция было приближено к таковому контрольной группы и составило  $17,25 \pm 1,80$  Мг % и  $9,02 \pm 1,44$  мг % соответственно (Таблица 47).

Таблица 47 – Показатели уровней электролитов в основной группе

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация калия, мг %	15,80*	17,25*	15,80*	15,50*	16.90*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	1,24	1,80	1,24	1,46	1,89
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

Выводы. По вышеуказанным данным, электролитные изменения во время родов в основном касаются кальциевого и калиевого обмена. Концентрация этих микроэлементов снижена в группе рожениц со слабостью родовой деятельности и является одним из звеньев патогенеза нарушений сократительной активности матки.

Таким образом, подтверждается обоснованность применения в составе метаболического комплекса препаратов калия и кальция группе пациенток с повышенными рисками и обнаруженной слабостью родовой деятельности.

Особенности ферментативного баланса у рожениц с нарушениями сократительной активности матки. Основой сократительной функции матки является актомиозин. С ростом срока беременности и приближением к моменту родов, происходит изменение его свойств, в связи с чем повышается его функциональная активность к взаимодействию с АТФ. Способность гидролитически расщеплять АТФ у актомиозина происходит с помощью

фермента аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы), содержание которой повышается соответственно увеличению уровню белка. В динамике беременности и родов АТФ-азная активность актомиозина миометрия изменяется. До 32-х недельного срока беременности АТФ-азная активность понижается, а начиная с 37–38 недель, происходит резкое ее повышение, которое достигает максимума с период родов. Поэтому изучение АТФ-азы актомиозина вызывает особый практический интерес при нарушении течения родового акта, в частности при слабости родовой деятельности.

В исследовании установлено, что в контрольной группе при нормальном течении родов, АТФ-азная активность актомиозина составляет  $570,30 \pm 28,60$  мкг фосфора на мг белка. При слабости родовой деятельности (в группе сравнения) отмечалось резкое снижение АТФ-азной активности:  $310,00 \pm 21,60$  мкг/Р, что на 45,64 % меньше, чем при нормальном течении родов. В основной группе, в которой проводилась метаболическая коррекция, содержание АТФ-азы составило  $450,70 \pm 18,36$  мкг/Р. Таким образом, использование в схеме коррекции препаратов калия и кальция, повысило АТФ-азную активность актомиозина на 31,1 % ( $p < 0,05$ ) (Таблица 48).

Таблица 48 – Показатели концентрации АТФ-азы в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=37)		Группа сравнения (n=37)		Контрольная группа (n=30)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Концентрация АТФ-азы, мкг/Р	450,70*	310,00*	570,30*	450,70*	310,00*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	18,36	21,60	28,60	18,36	21,60
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )					

Актуальным при исследовании активности миометрия матки является изучение ферментов пентозофосфатного пути окисления глюкозы: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, как маркеров окислительного стресса и гипоксии. По активности данных ферментов можно оценить энергетические резервы гладкомышечной мускулатуры матки до и во время родовой деятельности.

Так, в исследовании обнаружено, что в контрольной группе концентрация Г6ФДГ составляет  $214,00 \pm 14,50$  МЕ/млд эритроцитов (Таблица 49), а 6ФГДГ –  $165,20 \pm 10,00$  МЕ/млд эритроцитов (Таблица 50). В группе сравнения, где наблюдалась слабость родовой деятельности и ее коррекция по общепризнанным методикам, концентрация Г6ФДГ составляет  $130,00 \pm 9,50$  МЕ/млд эритроцитов, а 6ФГДГ –  $101,00 \pm 10,50$  МЕ/млд эритроцитов. У рожениц основной группы, в схеме терапии которых помимо общепризнанных препаратов, применялись и метаболические средства, концентрация Г6ФДГ составляет  $187,00 \pm 11,50$  МЕ/млд эритроцитов, а 6ФГДГ –  $142,00 \pm 8,50$  МЕ/млд эритроцитов.

**Таблица 49 – Показатели концентрации глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в группах сравнения**

Показатель	Основная группа (n=37)	Группа сравнения (n=37)	Контрольная группа (n=37)
Концентрация глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, МЕ/млд	187,00*	130,00*	214,00*
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), МЕ/млд	11,50	9,50	14,50
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )			

Таким образом, можно сделать выводы, что исследование АТФ-азной активности актомиозина и исследование основных ферментов пентозофосфатного пути окисления глюкозы являются достоверными маркерами контроля

сократительной активности матки во время родов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Таблица 50 – Показатели концентрации 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы в группах сравнения**

Показатель	Основная группа (n=37)	Группа сравнения (n=37)	Контрольная группа (n=37)
Концентрация 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы, МЕ/млд	142,00	101,00	165,20
Стандартное отклонение ( $\pm \sigma$ ), нг/мл	8,50	10,50	10,00
Примечание:* – достоверная разница между показателями в группах ( $p < 0,05$ )			

Ферментативный фон процесса родов является основным внутри- и внеклеточным фактором цепочки регулирования активности миометрия, как функциональной основы родовой деятельности и играет значимую роль в состоянии новорожденных, т. к. его нарушение может не только привести к нарушениям родовой деятельности, но и интранатальной гипоксии плода.

## 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 подтверждаются данные ряда авторов о высокой частоте развития осложнений у беременных с нарушением САМ.

В работе предложен комплекс мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с риском развития СРД, который учитывает особенности анамнеза и течения беременности при нарушении САМ. Эффективность предложенного подхода подтверждается снижением доли акушерских осложнений и улучшением состояния новорожденных при использовании предложенного комплекса.

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.

Исследование включало три этапа. На I этапе был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ архивных данных по течению беременности и родов 950 женщин, при изучении которого выявлено, что у 212 женщин роды сопровождались аномалиями родовой деятельности. Первую группу составили пациентки ( $n = 108$ ), чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности. Вторую группу ( $n = 54$ ) на I этапе исследования составили пациентки с перенесенной и пролонгированной беременностью, а третью –

роженицы с патологическим прелиминарным периодом и дискоординированной родовой деятельностью.

С целью выявления возможных факторов риска развития перинатальной патологии у данной категории женщин, а также факторов, которые могут способствовать этой патологии во время беременности, нами были проанализированы данные социально-экономического статуса, соматического, акушерского и гинекологического анамнезов, особенности течения беременности и состояния микрофлоры влагалища. Данные из историй беременности и родов были занесены в специально разработанные статистические карты, а затем тщательно проанализированы.

Установлено, что наличие трех и более признаков из группы факторов риска достоверно повышают вероятность нарушений САМ на 71,0 % ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,05$ ). Формирование сравниваемых групп на каждом этапе исследования осуществлялось согласно критериям включения и исключения.

Изыскания II этапа были нацелены на выяснение факторов, обуславливающих повышенный риск нарушений САМ у пациенток, приводящих к слабости родовой деятельности.

На II-ом этапе был проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 104 рожениц, из которых у 74 были нарушения САМ с высоким риском развития СРД и 30 условно здоровых пациенток контрольной группы для изучения соматического и гинекологического здоровья, выявление неблагоприятных факторов в образе жизни и пищевом поведении, акушерского анамнеза и гестационных осложнений, ультразвуковой цервикометрии и оценки зрелости шейки матки по шкале Бишоп, показателей сократительной деятельности матки в латентную и активную фазы родов и общей характеристики родов, гормонального, электролитного статуса и уровня ферментов, а также состояния новорожденных и разработки комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий. В I триместре гестации беременным была рекомендована консультация эндокринологом. Оценка состояния младенцев при рождении и в раннем неонатальном периоде проводилась совместно с

неонатологами ДРЦОМиД на основании клинических динамических осмотров, клинико-лабораторного и функциональных (нейросонография) обследований согласно стандартам обследования новорожденных в условиях родильных домов.

На III этапе исследования, с учетом выявленных факторов риска развития нарушений сократительной активности матки, была разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных и рожениц для снижения количества акушерских осложнений.

Разработанная схема лечебно-профилактических мероприятий включала: модификацию образа жизни и пищевого поведения (прием продуктов, содержащих микроэлементы; своевременная коррекция эндокринологических отклонений и тщательный мониторинг функции щитовидной железы, водный режим; умеренную физическую активность; отказ от курения), прием поливитаминов (применялись в третьем триместре беременности), метаболических препаратов, использование перед родами и в родах препаратов пуринергического ряда.

В основную группу вошли 37 пациенток, в схему лечения которых входило применение метаболических препаратов для профилактики и коррекции аномалий родовой деятельности, в группу сравнения – 37 рожениц, терапия которых производилась по стандартным методикам.

Обследование беременных проведено с использованием комплекса общепринятых протоколов оказания медицинской помощи МЗ ДНР и специальных методов исследования.

В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования с применением реактивов и аппаратуры ведущих фирм-производителей лабораторного оборудования.

При проведении исследований основными принципами были следующие:

- тщательное изучение проспективных данных;
- сопоставление клинического течения родов, состояние плода и новорожденного;

– максимально приближенные друг к другу сроки исследования биохимических, гемостазиологических параметров, микробиологического, спектрофотометрических исследований, применение для определения состояния плода функциональных методов исследования.

Женщины были проинформированы о цели и методах исследования и дали согласие на участие в нем.

**Критериями включения явились:** 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.

**Критериями невключения явились:** недоношенная и переносная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; повторнородящие женщины; тазовое предлежание, поперечное, косое положение плода; многоплодная беременность; плацентарная недостаточность с задержкой роста плода, 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, преждевременная отслойка плаценты; врожденные пороки развития плода; анатомически узкий таз; инфекционные осложнения в родах.

На основании математического анализа материалов ретроспективного исследования выявлено, что слабость родовой деятельности 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 пуриnergической регуляции родовой деятельности у 74 рожениц, которые вошли в группу высокого риска по реализации нарушений сократительной активности матки, проявившейся в родах слабостью родовой

деятельности. Эти данные сравнивались с категорией условно здоровых женщин, чьи роды протекали физиологично.

При анализе соматического здоровья, заболевания мочевыводящих путей занимали первое место и в первой группе были обнаружены у 43,24 % беременных, тогда как в группе сравнения – у 30,00 %. Вторую ранговую позицию занимали болезни эндокринной системы, частота встречаемости которых в первой группе составила 40,54 %, что превысило данный показатель у пациенток группы сравнения в 1,21 раза. На третьем месте расположились болезни желудочно-кишечного тракта, частота встречаемости которых в группах была равна.

При сборе акушерского анамнеза, все женщины были первородящими. У повторнобеременных пациенток слабость родовой деятельности встречалось чаще, чем у первобеременных в 1,2 раза. Среди пациенток, у которых первая беременность завершилась медицинским абортom сроком до 12 недель в 1,6 раза преобладали пациентки основной группы, роды которых осложнились СРД.

При анализе гинекологических заболеваний, частота урогенительных инфекций в первой группе в 1,58 раза выше, чем в группе сравнения, это проявлялось кольпитом и сальпингоофоритом.

При оценке гестационных осложнений, одним из наиболее частых осложнений течения беременности, был кольпит, который сводился, главным образом, к эпизодам кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза. Специфические инфекции у беременных также были выявлены. На следующем по распространенности месте среди гестационных осложнений стояли угроза преждевременных родов, угрожающий аборт и гестационный гипотиреоз и пиелонефрит, которые преобладали с существенной статистически значимой разницей в основной группе по сравнению с группой сравнения. Гестационный гипотиреоз чаще встречался у пациенток первой группы (24,32 %), в то время как во второй группе встречался ощутимо реже (16,66 % женщин). Гестационный пиелонефрит также преобладал по частоте в основной группе и наблюдался чаще, чем в группе сравнения в 1,62 раза.

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 %) (на основании оценки шкалы Бишоп). Зрелая шейка матки у пациенток второй группы, чьи роды были физиологичными, встречалась чаще, чем у пациенток основной группы в 2,3 раза, чьи роды осложнились слабостью родовой деятельности.

Сократительная деятельность матки изучалась в динамике родов во все фазы первого периода родов путем наружной токографии матки. Так, уже в латентную фазу прослеживалась тенденция к слабости родовой деятельности. 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. Таким образом, имеющиеся результаты не отличались от результатов ретроспективного анализа данной категории рожениц и были ниже параметров, соответствующих координированной родовой деятельности. Данная ситуация имела решающее значение для разработки алгоритма лечебно-профилактических мероприятий у пациенток со сниженной маточной активностью, а сама величина маточной активности была использована в качестве предиктора развития СРД у первородящих женщин и показателя эффективности родостимуляции.

Для исследования особенностей гормонального фона были выбраны гормоны, непосредственно участвующие в реализации пускового механизма и развития родовой деятельности. К ним относились: эстрадиол, прогестерон, простагландин, кортизол, кортикотропин-рилизинг гормон.

Эстрадиол выполняет ключевую роль в индукции родов. Его уровень существенно возрастает только ближе к сроку родов, оказывая стимулирующее

влияние на биосинтез простагландинов, повышая активность рецепторов к окситоцину, стимулируя активность фосфолипаз и повышая АТФ-азную активность актомиозина. При изучении его содержания в крови беременных в сроке 39–40 недель выявлено, что в контрольной группе с условно здоровыми беременными, чьи роды протекали физиологически, уровень эстрадиола составил 17,50 нг/мл, в то время, как в первой группе, где роды сопровождались развитием слабости родовой деятельности, его концентрация была ниже на 32 %.

В контрольной группе уровень прогестерона 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 на 29 % выше, чем в контрольной.

PgF<sub>2a</sub> снимает тормозящее действие прогестерона на гипоталамо-гипофизарный комплекс, усиление его синтеза происходит в результате увеличения концентрации эстрадиола. Так, в контрольной группе в сроке гестации 38–40 нед, уровень PgF<sub>2a</sub> 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 составляет  $840,55 \pm 122,50$  нг/мл, а в основной группе –  $1680,90 \pm 152,12$  нг/мл, что в 2 раза выше, чем в контрольной.

Согласно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой теории, особое внимание в развитии родовой деятельности уделяется CRH. Его продуцирует плацента в ответ на действие стресса, при этом стрессорными агентами выступают такие процессы, как гипоксемия, инфекция, плацентарная недостаточность, тем самым запуская родовой процесс. В контрольной группе у беременных уровень CRH 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 сократительной активности

матки, 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 %.

Также проводился анализ уровня ферментов пуринергического пути регуляции моточных сокращений. В исследовании установлено, что АТФ-азная активность в контрольной и основной группах беременных отличаются, так 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. Этот фермент является ключевым в цепи пуринергической регуляции силы мышечного сокращения. В исследовании установлено, что АТФ-азная активность в контрольной и основной группах беременных отличаются, так концентрация АТФ-азы в плазме крови беременных основной группы ниже, чем у пациенток контрольной на 37 %.

Концентрация Г6ФДГ накануне родов была ниже на 15 %, чем в контрольной. (в контрольной группе беременных составила  $168,20 \pm 12,12$  МЕ/мл эритроцитов, в то время, как в основной группе беременных с нарушением сократительной активности матки, концентрации составила  $143,76 \pm 13,00$  МЕ/мл 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 слабости родовой деятельности, рекомендованными МЗ ДНР, а также изменение исследуемых показателей до и после лечения.

При изучении содержания Э2 в сыворотке крови, у пациенток условно здоровой контрольной группы его средние значения перед началом активной фазы родов составляли  $19,00 \pm 1,4$  нг/мл. В это же время у пациенток, чьи роды сопровождались слабостью родовой деятельности и в схеме коррекции которой присутствовали метаболические препараты (основная группа), после лечения зарегистрирован достоверно более высокий уровень Э2 ( $13,68 \pm 1,2$  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 со значениями контрольной группы и на 13,10 % ниже, чем до лечения и составляло  $10,34 \pm 1,5$  нг/ (p < 0,05).

В основной группе накануне родов концентрация прогестерона до лечения составила  $212,65 \pm 16,33$  нг/мл, а 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 PgF2a 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 и 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 –  $92,42 \pm 7,70$  нг/мл, в основной и группе сравнения до лечения концентрация CRH составила  $187,88$  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 элетролитного состава показало, что содержание натрия у пациенток основной группы после лечения в первом периоде родов составило  $330,84 \pm 14,20$  мг %, у пациенток группы сравнения после лечения –  $329,70 \pm 15,30$  мг %, в то время, как у пациенток контрольной группы в родах концентрация натрия была  $332,70 \pm 13,00$  мг %.

Концентрация кальция после лечения в основной группе и в группе сравнения составили  $9,02 \pm 1,44$  мг % и  $6,40 \pm 1,36$  мг % соответственно, в то время, как у рожениц контрольной группы –  $8,81 \pm 1,20$  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  $10,15\%$ . У беременных со слабостью родовой деятельности уровень кальция до лечения ниже на  $51,63\%$  по сравнению с таковым у рожениц контрольной группы.

При изучении калиевого обмена, также наблюдалась существенная разница в основной группе и группе сравнения после лечения, 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  $570,30 \pm 28,60$  мкг фосфора на мг белка. При слабости родовой деятельности (в группе сравнения) отмечалось резкое снижение АТФ-азной активности:  $310,00 \pm 21,60$  мкг/Р, что на  $45,64\%$  меньше, чем при нормальном течении родов. В основной группе, в которой проводилась метаболическая коррекция,

содержание АТФ-азы составило  $450,70 \pm 18,36$  мкг/Р. Таким образом, использование в схеме коррекции препаратов кальциевого и калиевого обменов повысили АТФ-азную активность актомиозина на 31,1 % ( $p < 0,05$ ).

Актуальным при исследовании активности миометрия матки является изучение фермента пентозофосфатного пути окисления глюкозы: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, как маркера окислительного стресса и гипоксии.

Также в исследовании обнаружено, что в контрольной группе концентрация Г6ФДГ, как маркера окислительного стресса и гипоксии, составляет  $214,00 \pm 14,50$  МЕ/мл эритроцитов. По активности данного фермента оцениваются энергетические резервы гладкомышечной мускулатуры до и во время родовой деятельности. В группе сравнения, где наблюдалась слабость родовой деятельности и ее коррекция производилась по общепризнанным методикам, концентрация Г6ФДГ составляла  $130,00 \pm 9,50$  МЕ/мл эритроцитов. У рожениц основной группы, в схеме терапии которых помимо общепризнанных препаратов, применялись и метаболические средства, концентрация Г6ФДГ составляла  $187,00 \pm 11,50$  МЕ/мл эритроцитов.

Таким образом, разработанная схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволила снизить частоту АО и улучшить исход беременности у женщин с нарушением сократительной активности матки и значительно снизить количество родов, осложнившихся слабостью родовой деятельности.

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные подтверждают значимость пуринергической регуляции родовой деятельности. С учетом особенностей патогенетических звеньев развития нарушений сократительной активности матки, обоснован комплексный подход к ведению пациенток со СРД с целью реализации благоприятного исхода гестации и снижения количества патологических и осложненных родов. Результаты исследования подтверждают указания ряда авторов на высокую частоту АО у беременных с нарушением САМ.

В исследовании представлена схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий ведения пациенток с нарушениями САМ,

позволяющая профилактировать и снизить вероятность реализации слабости родовой деятельности и родить здорового ребенка.

## **ВЫВОДЫ**

### **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 артифицированным абортom 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 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, переносимая 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 со 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 со 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 АД 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 со 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 со скоростью 40 капель в минуту, продолжительностью 1,5–2 часа.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

6ФГДГ – 6-фосфоглюконатдегидрогеназы

АЛТ – аланинаминотрансферазы

АО – акушерские осложнения

АСТ – аспартатаминотрансферазы

АРД – аномалии родовой деятельности

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВМК – витаминно-минеральные комплексы

ВПр – врожденные пороки развития

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВСРД – вторичная слабость родовой деятельности

Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

ГМК – гладкомышечные клетки

ДРД – дискоординация родовой деятельности

ДРЦОМД – Донецкого республиканский центр охраны материнства и детства

ЕМ – единицы Монтевидео

ИМТ – индекса массы тела

КК – креатинкиназа

КСК – кривая скоростей кровотока

КТГ – кардиотокография

П – прогестерон

Пг – простогландин

ПерБ – переносимая беременность

ППП – патологический прелиминарный период

ПрБ – пролонгированная беременность

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПСРД – первичная слабость родовой деятельности

САМ – сократительная активность матки

СП – слабость потуг

СРД – слабость родовой деятельности

СДМ – сократительная деятельность матки

УЗИ – ультразвуковое исследование

цАМФ, ЦГМФ – циклические нуклеотиды

ЦНИЛ – центральной научно-исследовательская лаборатория

Э<sub>2</sub> – эстрадиол

CRH – кортикотропин-рилизинг гормон

К – кортизол

Са – кальций

К – калий

Na – натрий

О – окситоцин

Pg F2a – простагландин F2a

PgE – простагландин E

P/O – отношение эстерифицированного неорганического фосфата к поглощенному кислороду

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальное родоразрешение как медико-социальная проблема современного акушерства / В. С. Орлова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 6–14.
2. Аватова, Н. М. Оценка перинатальных исходов у первобеременных позднего репродуктивного возраста с аномалиями родовой деятельности / Н. М. Аватова, Т. Х. Хашаева, Н. С. Омаров // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2013. – № 4 (25). – С. 58–62.
3. Айламазян, Э. К. Неотложная помощь в акушерстве: руководство для врачей 5-е изд. перераб. и доп. / Э. К. Айламазян. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 384 с.
4. Акопян, М. Г. Средства влияющие на тонус и сократительную активность миометрия / М. Г. Акопян, Р. С. Геворкян // Морфологические особенности мышечного аппарата: сборник межрегиональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Ростов-на-Дону 25 апреля, 2018 года. – 2018. – С. 3–13.
5. Активация родовой деятельности окситоцином – фактор риска гипоксии плода и новорожденного / С. Л. Воскресенский [и др.] // Медицинские новости. – 2013. – № 2. – С. 51а–55а.
6. Акушерство : национальное руководство / Абрамян М. А. [и др.]; под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского ; [Российское о-во акушеров-гинекологов]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭТАР-Медиа, 2015. – 1078 с. ISBN 978–5–9704–3365–2.
7. Акушерство : национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна [и др.] – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
8. Акушерство : учебник / Г. М. Савельева [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.

9. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой [и др.]; М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.
10. Альтернативные пути коррекции аномалий родовой деятельности при пролонгированной беременности / Д. М. Мироненко [и др.] Материалы IV Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (12–13 ноября 2020 г.) / ГОО ВПО «ДонНМУ им. М.Горького». – Донецк: ДонНМУ, 2020. – С. 351.
11. Арутюнян, Т. Г. Современные представления о регуляции родовой деятельности / Т. Г. Арутюнян, Ж. А. Эльжорукаева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – № 1. – С. 29–30.
12. Бета адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обор литературы) / В. И. Циркин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 4. (118). – С. 5–14.
13. Бологов, М. А. Клинические факторы развития аномалий родовой деятельности и стресс / М. А. Бологов, Г. А. Пенжоян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 46–53.
14. Влияние продолжительности родового акта на перинатальные исходы / М. Е. Железова [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 12–17.
15. Возможности персонифицированного прогнозирования формирования первичной слабости родовой деятельности и ее степени тяжести / Н. М. Миляева [и др.] // Уральский медицинский вестник. – 2018. – № 13 (168). – С. 33–39.
16. Воскресенский, С. Л. Токографические варианты гиперстимуляции маточной активности / С. Л. Воскресенский, М. Л. Тесакова, Е. В. Шилкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 23–31.
17. Демин, А. Н. Патогенетические механизмы психосоматической компоненты гипертонуса миометрия в период беременности / А. Н. Демин, В. А. Сергеев // Ученые записки СПбМУ им. Акад. И. П. Павлова. – 2013. – Т. 20, № 4. – С. 44–47.

18. Дискоординации родовой деятельности: теория и практика / Г. Р. Козонов // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 79–81.
19. Длительность безопасной инфузии утеротоников при родах в срок / С. Л. Воскресенский [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 22–28.
20. Дмитриева, С. Л. Новый подход к прогнозированию слабости родовой деятельности // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2014. – Т. 20. – С. 3351–3355. Режим доступа : <http://e-koncept.ru/2014/54934.htm>.
21. Дмитриева, С. Л. Роль адренергического механизма в регуляции сократительной деятельности матки при беременности и в родах (обзор литературы) / С. Л. Дмитриева, С. В. Хлыбова, В. И. Циркин // Вятский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 50–53
22. Дмитриева, С. Л. Нарушения сократительной деятельности матки как одна из актуальных проблем в современном акушерстве (обзор литературы) / С. Л. Дмитриева, С. В. Хлыбова // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 28–36.
23. Зефирова, Т. П. Аномалии родовой деятельности: механизмы формирования и факторы риска / Т. П. Зефирова, М. Е. Железова, Н. Е. Яговкина // Практическая медицина. – 2010. – № 4. – С. 10–14.
24. Зиганшин, А. У. P-2 рецепторы как перспективные мишени действия будущих лекарств / А. У. Зиганшин // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 1. – С. 135–139.
25. Использование простагландинов в акушерской практике / М. А. Саидова [и др.] // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2016. – № 4. – С. 83–87.
26. Козонов, Г. Р. Дискоординация родовой деятельности: теория и практика / Г. Р. Козонов // Ученые записки СПбМУ им. Акад. И. П. Павлова. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 79–81.

27. Коновалов, П. В. Ремоделирование миометрия при соединительной дисплазии у женщин со слабой родовой деятельностью / П. В. Коновалов // Трансляционная медицина. – 2015. – № 6. – С. 39–46.
28. Коршикова, Р. Л. Особенности течения беременности и исход родов при тенденции к перенашиванию / Р. Л. Коршикова, В. М. Савицкая // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5 (23). – С. 336–339.
29. Ли Ван-Хай, А. В. Анализ эффективности абдоминального родоразрешения по данным ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» / А. В. Ли Ван-Хай, Л. Л. Алексеева // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2018. – № 2. – С. 36–41.
30. Лычкова, А. Э. Нервная регуляция моторной активности пищевода / А. Э. Лычкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 6. – С. 52–59.
31. Маркин, Л. Б. Диагностические и терапевтические мероприятия при дисфункции матки в латентной фазе I периода преждевременных родов / Л. Б. Маркин, Н. М. Гычка // Здоровье женщины. – 2015. – № 7 (103). – С. 44.
32. Маркин, Л. Б. Особенности сократительной деятельности матки при осложненном течении латентной фазы первого периода преждевременных родов / Л. Б. Маркин, Н. М. Гычка // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 6 (42). – С. 41–47.
33. Место абдоминального влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы / В. И. Краснопольский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 4–8.
34. Миляева, Н. М. Слабость родовой деятельности – исторические аспекты и современное представление / Н. М. Миляева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 458–469.
35. Миляева, Н. М. Современные подходы к прогнозированию первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин / Н. М. Миляева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 147–155.

36. Мироненко, Д. М. Ведение осложненной беременности у беременной с нарушением сократительной активности матки / Д. М. Мироненко, Т. Н. Демина, А. А. Железная // Вестник ВолгГМУ ежеквартальный научно-практический журнал. – 2020. – Т. 76, №4. – С. 127 – 130.
37. Михсин, С. В. Роль адреноактивности в развитии аномалий родовой деятельности / С. В. Михсин // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 6–8.
38. Мудров, В. А. Аномалии родовой деятельности как медицинская и социальная проблема / В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 5. – С. 117–130.
39. Мудров, В. А. Возможности прогнозирования аномалий родовой деятельности / В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 5. – С. 13–26.
40. Окситоциновые рецепторы (обзор литературы) часть 2 / В. И. Циркин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 625–640.
41. Опыт применения длительной эпидуральной аналгезии и её влияние на течение родов и перинатальные исходы / Д. М. Исмаилова [и др.] // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2014. – № 1. – С. 70–74.
42. Орлова, Т. С. Особенности ведения рожениц с аномалиями родовой деятельности / Т. С. Орлова, Н. А. Егорова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 2 Режим доступа : <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=15871>.
43. Особенности течения второй половины беременности у женщин с аномалиями родовой деятельности / У. Г. Шокирова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 6. – С. 659–665.
44. Особенности течения и исходы быстрых и стремительных родов у женщин / М. Е. Железова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 67–71.
45. 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.

46. Пат. 2134418 С1 РФ, МПК G 01 N 33/48, А 61 В 8/00. Способ прогнозирования аномалий родовой деятельности накануне родов / Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии : заявитель и патентообладатель. Заявка № 97110604/14 от 26.06.1997. Опубл.: 10.08.1999. – 4 с.

47. Переношенная беременность в современном акушерстве / Ж. К. Елевсинова [и др.] // Вестник Казнму. – 2013. – № 4 (1). – С. 36–37.

48. Пилюгина, Я. А. Современные особенности биомеханизма физиологических родов / Я. А. Пилюгина, О. Э. Казымова // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № 1S. – С. 223–226.

49. Подтетнев, А. Д. Регуляция родовой деятельности: учеб.-метод, пособие / А. Д. Подтетнев, Т. В. Братчикова, Г. А. Котайш; под ред. В. Е. Радзинского. – М. : Изд-во РУДН, 2004. – 54 с.

50. Прогнозирование слабости родовой деятельности с использованием кардиоинтервалографии / С. Л. Дмитриева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4–1. – С. 38–41.

51. Прогностическое значение методов оценки состояния матери и плода / Д. А. Атабиева [и др.] // Архив акушерства и гинекологии В. Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 4–10.

52. Продленная эпидуральная анестезия в комплексном лечении аномалий родовой деятельности / А. Д. Узоков [и др.] // В сборнике: Два сердца как одно. Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера. – 2015. – С. 150–153.

53. Профилактика перинатальной заболеваемости при поздних преждевременных родах / П. В. Козлов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 6. – С. 80–85.

54. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – Москва : Status Praesense, 2012. – 688 с.

55. Савельева, Г. М. Кесарево сечение / Г. М. Савельева, Е. Я. Караганова // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2015. – № 2. – С. 53–60.
56. Савицкая, Е. В. Аномалии родовой деятельности / Е. В. Савицкая, О. Ю. Гончрова // Энигма. – 2019. – Т. 1, № 16–2. – С. 75–83.
57. Савицкий, А. Г. Биомеханика физиологической родовой схватки (доминирующая версия учения) / А. Г. Савицкий, Г. А. Савицкий // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – № 3. – С. 62–68.
58. Савицкий, А. Г. Физиология конечной функции матки и реальные проблемы родоразрешения в современном отечественном акушерстве / А. Г. Савицкий, Г. А. Савицкий // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 3. – С. 49–58.
59. Серов, В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М., 1981. – 312 с.
60. Сидоркин, В. А. Опыт применения  $\beta$ -адреноблокаторов в акушерско-гинекологической практике / В. А. Сидоркин, В. Г. Гавриш // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2005. – № 1 (2). – С. 55–59.
61. Современное состояние проблемы преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности (обзор литературы) / В. В. Астафьев [и др.] // Архив акушерства и гинекологии. – 2017. – № 4 (4). – С. 187–193.
62. Современные стандарты ведения первого периода физиологически родов / Ч. А. Стакеева [и др.] // Современные достижения молодых ученых. Сборник материалов VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием Гродно, 2021 год. – 2021. – С. 268270.
63. Современный взгляд на прогнозирование аномалий родовой деятельности / А. А. Щедров [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2 ч. 2 (58). – С. 220–222.

64. Содержание рецепторов половых стероидов в миометрии при физиологическом течении родов / В. И. Краснопольский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 19–23.
65. Спинальная, эпидуральная и каудальная анестезия, характеристика методов и их безопасное применение / Е. Т. Ростомашвили [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1. – С. 50–57.
66. Сравнительный анализ методов подготовки шейки матки к родам / Б. Н. Бищекова [и др.] // Фармация Казахстана. – 2021. – № 4. – С. 20–24.
67. Тесакова, М. Л. Особенности анамнеза, клинического течения беременности у рожениц со слабостью родовой деятельности в срочных родах / М. Л. Тесакова, М. А. Терехович, А. О. Чубанова // «БГМУ – в авангарде медицинской науки и практики». – 2021. – № 11. – С. 146–150.
68. Тихонова, Т. К. Диагностика особенностей биомеханизма родов / Т. К. Тихонова, Д. К. Мифтахутдинова // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № S1–2. – С. 193–202.
69. Ткачик, С. Я. Возможности прогнозирования слабости родовой деятельности / С. Я. Ткачик // Здоровье женщины. – 2016. – № 1 (107). – С. 107–109.
70. Ушакова, Г. А. Современные представления о механизмах развития родовой деятельности. Обзор / Г. А. Ушакова, Л. Н. Петрич // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 2 (65). – С. 4–9.
71. Хасанов, А. А. Современные представления о регуляции нарушений сократительной деятельности матки / А. А. Хасанов, И. А. Бакирова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 88–92.
72. 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

73. 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
74. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix / R. Romero [et al.] / J. Perinat. Med. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 27–44.
75. A model to predict vaginal delivery in nulliparous women based on maternal characteristics and intrapartum ultrasound / T. M. Eggebo [et al.] // American J of Obstetrics & Gynecology Sept. – 2015. – Vol. 213, № 3. – P. e362.
76. A safe, low-cost, easy-to-use 3D camera platform to assess risk of obstructed labor due to cephalopelvic disproportion / R. L. Gleason [et al.] // PloS One. – 2018. – Vol. 13, №. 9. – P. e0203865. doi : 10.1371/journal.pone.0203865.
77. Alfirevic, Z. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis / Z. Alfirevic // BMJ. – 2015. Vol. 350. – P. 217. doi : 10.1136/bmj.h217.
78. Bronshtein, M. Early (first and early second trimester) diagnosis of congenital anomalies / M. Bronshtein, Z. Blumenfeld, E. Z. Zimmer // Ultrasound Obstet. Gynekology. – 2015. – Vol. 6. – P. 12.
79. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies / C. A. Venetis [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2014. – № 29 (6). – P. 665–683. Режим доступа : <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.006>.
80. Deshmukh, VL. Comparative study of efficacy and safety of oral versus vaginal misoprostol for induction or labour / VL. Deshmukh, KA. Yelikar, VJ. Waso // Obstet Gynaecol India. – 2013. – № 63 (5). – P. 321–324. doi : 10.1007/s13224-012-0337-3.
81. Expression of the cyclic AMP-dependent transcription factors, CREB, CREM and ATF2, in the human myometrium during pregnancy and labour / J Bailey [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 6, № 7. – P. 648–660.
82. Farina, Z. Oxytocin--ensuring appropriate use and balancing efficacy with safety / Z. Farina, S. Fawcus // S Afr Med J. – Vol. 105, № 4. – P. 271–274.

83. Features the first half of pregnancy course among women with labor weakness / U. G. Shokirova [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Research*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 1600–1603.
84. Goncharuk, N. P. Optimization of the management women with anomalies of labor activity / N. P. Goncharuk, N. R. Kovyda // *East European scientific journal*. – 2018. – № 8–1 (36). – P. 13–16.
85. Jiang, L. P2X1 receptors are closely associated with connexin 43 in human ventricular myocardium / L. Jiang [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2015. – №. 98. – P. 291–297.
86. Kissler, K. J. An integrated review of uterine activity monitoring for evaluating labor dystocia / K. J. Kissler, N. K. Lowe, T. L. Hernandez // *J. Midwifery Womens Health*. – 2020. – Vol. 65, № 3. – P. 323–334.
87. Labour dystocia – risk of recurrence and instrumental delivery in following labour – a population based cohort study / A. Sandström // *BJOG*. – 2012. – № 119 (13). – P. 1648.
88. Lack of progress in labor as a reason for cesarean / D. S. Gifford [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2012. – № 95. – P. 589–595.
89. Lalooei, A. Comparing the Effect of painless labor methods on duration of active phase of labor / A. Lalooei, S. R. Hashemi, M. Hossein // *Razavi. Int. J. Med*. – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 308.
90. Lam, F. Beta-Agonist tocolytic therapy / F. Lam P. Gill // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2013. – №. 32 (3). – P. 457–484.
91. Leipziger, J. Control of epithelial transport via luminal P2 receptors // *J. Leipziger / Am J Physiol Renal Physiol*. – 2013. – №. 284. – P. 419–432.
92. Longitudinal ultrasonic dimensions and parametric solid models of the gravid uterus and cervix / E. M. Louwagie [et al.] // *PloS One*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. e0242118. doi : 10.1371/journal.pone.0242118.
93. Modzelewska, B. Beta-adrenoceptors in obstetrics and gynecology / B. Modzelewska // *Dev period med*. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 93–98.
94. Myatt, L. Expression, localization and function of prostaglandin receptors in myometrium / L. Myatt S. J. Lye // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. – 2014. – №. 70 (2). – P. 137–148.
95. Oxytocin administration in low-risk women, a retrospective analysis of birth and neonatal outcomes / X. Espada-Trespalacios [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. 4375. doi : 10.3390/ijerph18084375.
96. Oxytocin infusion in labor: the effect different indications and the use of different diluents on neonatal bilirubin levels / E. Oral [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2013. – № – 267 (3). – P. – 117–120.

97. Oxytocin levels in low-risk primiparas following breast stimulation for spontaneous onset of labor: a quasi-experimental study / K. Takahata [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 351. doi : 10.1186/s12884-019-2504-3.
98. Physical activity and exercise: strategies to combat birth weakness / J. Angulo [et al.] // *Redox Biol*. – 2020. – № 35. – P. 101513. doi : 10.1016/j.redox.2020.101513.
99. Physiology and Pathology of Contractility of the Myometrium / A. Koutras [et al.] // *In Vivo*. – 2021. – № 35 (3). – P. 1401–1408. doi : 10.21873/invivo.12392.
100. Prameela, Comparison Between Use of Oral Misoprostol Versus Vaginal Misoprostol for Induction of Labour at Term / Prameela, KD. Sharma. // *J Obstet Gynaecol India*. – 2018. – № 68 (2). – P. 88–92.
101. Sargunam, P. Induction of labor compared to expectant management in term nulliparas with a latent phase of labor of more than 8 hours: A randomized trial / P. Sargunam [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – № 19 (1). – P. 493.
102. Schiessl, B. Expression of endothelial NO synthase, inducible NO synthase, and estrogen receptors alpha and beta in placental tissue of normal, preeclamptic, and intrauterine growth-restricted pregnancies / B. Schiessl [et al.] // *J Histochem Cytochem*. – 2012. – Vol. 53, № 12. – P. 1441–1449.
103. Second stage of labor and epidural use: a larger effect than previously suggested / Y. W. Cheng [et al.] // *Obstet. Gynecology*. – 2014. – Vol. 123, № 3. – P. 527–535
104. The association between longer durations of the latent phase labor and subsequent perinatal processes and outcomes among midwifery patients / E. L. Tilden [et al.] // *Birth*. – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 418–429.
105. The combined effects of Lamaze breathing training and nursing intervention on the delivery in primipara: A PRISMA systematic review meta-analysis / C. Wu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, № 4. – P. e23920. doi : 10.1097/MD.00000000000023920.
106. The efficacy of misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol in the induction of labor of nulliparous women: A randomized national multicenter trial / E. Hokkila [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2019. – № 98 (8). – P. 1032–1039.
107. The effect of labour induction on the risk of caesarean delivery: using propensity scores to control confounding by indication / V. A. Danilack [et al.] // *BJOG*. – 2015. – Vol. 122. – P. 147–152.
108. The effects of estrogen on the  $\alpha$ 2-adrenergic receptor subtypes in rat uterine function in late pregnancy in vitro / T. Hijagos [et al.] // *J. Croat Med*. – 2016. – Vol. 57, № 2 – P. 100–106.

109. The impact of obesity on outcomes of midwife-led pregnancy and childbirth in a primary care population: a prospective cohort study / D. O. Daemers [et al.] // *BJOG*. – 2014. – Vol. 121, № 11. – P. 1403–1423.
110. The impact of stage of labor on adverse maternal and neonatal outcomes in multiparous women: a retrospective cohort study / L. Wang [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 596. doi : 10.1186/s12884-020-03286-z.
111. The recovery time myometrial responsiveness after oxytocin-induced desensitization in human myometrium in vitro / M. Balki [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2016. – Vol. 122, № 5. – P. 1508–1515.
112. The rising trend in caesarean section rates: should we and can we reduce it? / M. Goonewardene [et al.] // *J. Obstet. Gynecology*. – 2012. – Vol. 34. – P. 11–18.
113. Three-dimensional magnetic resonance pelvimetry: A new technique for evaluating the female pelvis in pregnancy / K. D. Liao [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2018. – Vol. 102. – P. 208–212. doi : 10.1016/j.ejrad.2018.03.024.
114. Thuillier, C. Impact of recommended changes in labor management for prevention of the primary cesarean delivery / C. Thuillier // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 3. – P. 341e1–341e9. doi : 10.1016/j.ajog.2017.12.228.
115. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis / C. J. Verhoeven [et al.] // *Ultrasound. Obstetr Gynecology*. – 2013. – № 42 (5). – P. 500–508.
116. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence / N. D. Berkman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 188. – P. 1648–1659.
117. Trends and morbidity associated with oxytocin use in labour in nulliparas at term / S. L. Buchanan [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 173–178.
118. Understanding spontaneous preterm birth: from underlying mechanisms to predictive and preventive interventions / C. Voltolini [et al.] // *Reprod Sci.* – 2013. – № 20 (11). – P. 1274–1292.
119. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the mid trimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data/ R. Romero [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – P. 124.e1–19.
120. Vonend, O. P2Y-receptors stimulating the proliferation of human mesangial cells through the MAPK42/44 pathway / O. Vonend // *Br J Pharmacol.* – 2013. – № 139. – P. 1119–1126.