

На правах рукописи

КОЗЫРИНА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ И
СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С
УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ**

14.01.01. – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново, 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинский наук, доцент
доктор медицинских наук, профессор

Малышкина Анна Ивановна
Назаров Сергей Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель родильного отделения
ФГБУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России

Баев Олег Радомирович

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и
гинекологии ФГБОУ ВО
«Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Шалина Раиса Ивановна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России и на сайте: www.niimid.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Недоношенность представляет собой серьезную проблему общественного здоровья во всем мире, осложняя приблизительно 10% всех родов (Баев О.Р. и др., 2015; Шалина Р.И. и др., 2007, Kozuki N. et al., 2015; Lawn J.E. et al., 2013). Известно, что преждевременные схватки предшествуют почти половине преждевременных родов (ПР), осложняют примерно 12% беременностей, а в некоторых регионах мира являются ведущей причиной неонатальной смертности (Ross, M. G., 2017).

Известно, что сократительная активность матки является прямым следствием электрической активности миометрия, что демонстрирует метод электрогистеорографии (ЭГГ) (Garfield R.E., 2007). ЭГГ отражает возбудимость миометрия, позволяет прогнозировать высокую биоэлектрическую активность матки до появления клинических симптомов начавшихся родов и дифференцированно подходить к характеру маточного сокращения (Fujiwara K. et al., 2004; Garfield, R.E. et al., 2007; Hirota Y., 2010; Smith L.S. et al., 2007; Zhang M. et al., 2016).

Адренореактивность - универсальное средство реагирования организма в процессах воспаления, заживления тканей, стресса, апоптоза, межклеточных сигналах и взаимодействиях, функционировании иммунной и окислительной систем (Carlson L.A. et al., 2011). Считается, что нарушение адренергического механизма играет большую роль в развитии ряда акушерских осложнений, в том числе и при угрозе прерывания беременности (Адамян Л.В. и соавт., 2006; Дворянский С.А. и соавт. 2011; Циркин В.И. и соавт., 2015; Bóta J. et al., 2015; Hocking L.J. et al., 2010; Modzelewska B., 2016). Имеются данные о том, что ключевым моментом в преждевременном развитии и поддержании родовой деятельности является активация обмена норадреналина, который вызывает сокращения беременной матки человека путем активации α -АР миометрия (Красникова Д.Г. и соавт., 1985; Циркин В.И. и соавт., 2015).

Степень разработанности темы

За последние 100 лет предложено большое число способов объективной оценки моторной функции матки. Хорошо зарекомендовал себя метод наружной многоканальной электрогистерографии (ЭГГ) со специализированной цифровой системой регистрации электрических импульсов миометрии с поверхности передней брюшной стенки у беременных женщин (Catherine K.M. et al., 2007; Diab M.O. et al., 2009; Garfield R.E. et al., 1994; Qian X. et al., 2017). В исследованиях, проведенных ранее, показано, что основные амплитудные и спектральные характеристики ЭГГ в разных отведениях и частотных диапазонах у женщин с угрозой прерывания беременности в сроки 28-32 недели и 33-36 недель гестации достоверно превышают соответствующие показатели в контрольной группе, однако характеристика активности матки в сроки 22-27 недель гестации остается малоизученной (Посисеева Л.В. и др., 2009). До настоящего времени ЭГГ не использовалась для динамического наблюдения за биоэлектрической активностью матки на фоне лечения, прогнозирования эффективности используемых фармакологических средств и исхода беременности.

β -адренорецепторная сигнализация имеет определенное значение для репродуктивного здоровья женщины (Циркин В.И. и соавт., 2015; Михсин С.В., 2008; Modzelewska B., 2016). Согласно исследованиям В.И. Циркина и соавт. (2015), при нормально протекающей беременности функционирует β -адренорецепторный ингибирующий механизм сократительной активности матки, а нарушение экспрессии β -адренорецепторов приводит к активности α -адренорецепторов и началу родовой деятельности. Holzman C и соавт. (2009) показали значение повышенной экскреции катехоламинов с мочой у беременных женщин для прогнозирования риска самопроизвольных ПР.

Цель научного исследования: установить особенности биоэлектрической активности матки и симпатoadреналовой системы у женщин с угрожающими преждевременными родами для разработки способа их диагностики и прогнозирования исхода.

Задачи исследования

1. Уточнить значение факторов риска угрожающих преждевременных родов в современных условиях.
2. Выявить закономерности изменения показателей биоэлектрической активности матки у женщин с угрожающими преждевременными родами, а также их динамику на фоне токолитической терапии β -адреномиметиками.
3. Дать характеристику функционального состояния симпатoadреналовой системы при угрожающих преждевременных родах.
4. Установить структурные особенности последов при осложнении беременности угрожающими преждевременными родами в зависимости от гестационного срока родов.
5. Разработать новые диагностические и прогностические критерии угрожающих преждевременных родов.

Научная новизна исследования

Установлена информативность оценки биоэлектрической активности матки с помощью ЭГГ при угрожающих ПР, в том числе на фоне токолитической терапии селективным β_2 -адреномиметиком гексопреналина сульфатом. ЭГГ обладает одинаковой информативностью в сроках 22-32 и 33-36 недель гестации; наиболее информативна ЭГГ до лечения и через 2 часа от начала токолитической терапии гексопреналина сульфатом; при пролонгировании беременности более 48 ч ЭГГ не информативна. Рассчитаны дополнительные критерии объективной диагностики угрожающих преждевременных родов по величине биоэлектрической активности матки.

Установлено, что эффективность токолитической терапии селективным β_2 -адреномиметиком гексопреналина сульфатом зависит от исходного уровня биоэлектрической активности матки: чем выше биоэлектрическая активность матки, тем эффективнее действие препарата. Обнаружено, что повышение биоэлектрической активности матки через 2 часа от начала токолиза гексопреналина сульфатом, в сравнении с исходными показателями, у женщин с угрожающими ПР свидетельствует о высокой вероятности реализации риска ПР, особенно в ближайшие

48 ч. Наибольшая эффективность применения гексопреналина сульфата с целью снижения биоэлектрической активности матки через 48 часа от начала терапии наблюдается при угрожающих ПР в 33-36 недель гестации.

Впервые получены данные о снижении концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови женщины при возникновении угрожающих ПР, независимо от последующего завершения беременности своевременными (СР) или преждевременными родами (ПР). Снижение концентрация адреналина особенно характерна для женщин с угрожающими ПР в 22-32 недели гестации по сравнению с неосложненным течением беременности. Низкие концентрации адреналина и норадреналина могут служить маркером неэффективности применения селективных β 2-адреномиметиков и прогрессирования родовой деятельности в течение ближайших 48 часов от начала терапии. Доказана диагностическая значимость определения плазменной концентрации норадреналина при угрожающих ПР.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны дополнительные критерии объективной диагностики угрожающих ПР по максимальной и средней амплитуде ЭГГ, максимальной, средней и полной мощности спектра ЭГГ, отношению максимальной амплитуды ЭГГ в диапазонах низких и высоких частот.

Установлены прогностические ЭГГ-признаки развития родов до 37 недель гестации и неэффективности долгосрочного пролонгирования беременности гексопреналина сульфатом по изменению максимальной и средней амплитуды ЭГГ, максимальной, средней и полной мощности спектра ЭГГ через 2 часа от начала токолитической терапии, относительно исходных параметров ЭГГ до лечения.

Акушерской практике предложен новый способ диагностики угрожающих ПР, включающий биохимическое исследование периферической венозной крови у беременных женщин, отличающийся тем, что в плазме крови определяют концентрацию норадреналина, и при ее значении равном 167,6 пг/мл или менее диагностируют угрожающие ПР с точностью 79,6 %, чувствительностью 80,3 %, специфичностью 78,4 %. Получена приоритетная справка на изобретение (регистрационный № 2016101941).

Методология и методы исследования

Работа выполнена в ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор д.м.н., доц. А.И. Малышкина) с разрешения локального этического комитета. Лабораторные исследования проводились в лабораториях клинической биохимии и генетики (зав. лаб. д.м.н., проф. С.Б. Назаров), патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лаб. д.м.н., проф. Л.П. Перетятко).

Обследование во всех группах проводилось в сроке гестации 22-36 недель у женщин 18-35 лет с одноплодной самопроизвольно наступившей беременностью.

Контрольную группу составили 74 женщины с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами (СР). Основную группу составили 117 беременных женщин с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированные в акушерский стационар ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Все пациентки с угрожающими преждевременными родами получали токолитическую терапию препаратом группы селективных β_2 -адреномиметиков - гексопреналина сульфатом (гинипрал) в индивидуально подобранной дозе в течение 48 часов.

Формирование клинических групп проводилось по характеру течения беременности на момент обследования и по исходам беременности в виде преждевременных или своевременных родов у женщин основной группы. Кроме того, женщины основной группы были разделены по сроку гестации при возникновении и реализации угрозы ПР (22-32 или 33-36 недель), а также на подгруппу ПР в течение 48 ч от начала лечения гексопреналина сульфатом и ПР по истечении данного периода.

Дизайн работы включал подробную клиническую и социальную характеристику женщин с использованием анкетирования и данных медицинской документации. Антропометрическое обследование женщин включало расчет индекса массы тела в начале беременности (индекс массы тела=масса (кг) / рост (м²)) и измерение толщины кожной складки (в см) на уровне пупка с помощью калипера при обследовании.

Материалом для лабораторного исследования служила периферическая венозная кровь. Анализ проводился однократно, при включении пациенток в исследование. Концентрацию адреналина и норадреналина определяли в плазме крови методом ИФА, концентрацию нейропептида Y - прямым путем без экстракции. Исследования проводились наборами фирмы IBL «CatCombi ELISA» на автоматическом ридере «EL 808», США. Полученные результаты выражали в нг/мл для адреналина и норадреналина, в пмоль/л для нейропептида Y. Агрегационную функцию тромбоцитов в данной работе оценивали с помощью тромбоцитарного агрегометра AP-2110, SOLAR (Беларусь) с использованием набора фирмы ООО «Технология – Стандарт». По агрегатограмме определяли интенсивность или степень агрегации (максимальное светопропускание в результате потребления тромбоцитов в агрегатах, вызванных действием адреналина, коллагена или АДФ). Результат выражали в процентах, %. Индекс адренореактивности рассчитывали по соотношению агрегации тромбоцитов *in vitro*, индуцированной адреналином и АДФ.

Оценку биоэлектрической активности матки проводили методом наружной 8-канальной электрогистерографии на компьютерном многофункциональном комплексе «Нейрон - Спектр 1» ООО «НейроСофт» (г. Иваново), регистрационное удостоверение № 02262006/4136-06; сертификат соответствия № 8022132. Электрогистерографию проводили при включении пациентки в исследование, а также в динамике на фоне токолитической терапии угрожающих ПР (через 2 часа, 48 часов и 7 суток от начала введения гексопреналина сульфата). Регистрация осуществлялась в течение 10 минут в положении пациентки лежа или сидя.

Морфологическая оценка структурных изменений последов включала макроскопическое описание, органометрию и обзорную гистологию.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ «Statistica 10,0», системы «OpenEpi» и программы «MedCalc v7.4.4.1.». Внутри каждой исследуемой группы проводился корреляционный анализ результатов обследования и клинических данных.

Положения, выносимые на защиту

Особенности образа жизни, условий труда, состояние здоровья женщины и осложнения беременности являются условиями для возникновения и реализации угрожающих преждевременных родов.

Оценка биоэлектрической активности матки с помощью электрогистерографии может быть использована для диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования эффективности токолиза β 2-адреномиметиком.

Возникновение угрожающих преждевременных родов сопровождается снижением плазменной концентрации адреналина и норадреналина, независимо от последующего завершения беременности своевременными или преждевременными родами, что позволяет использовать данный тест в качестве диагностического.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет количества обследованных женщин, применения различных статистических методов. Общее число женщин, обследованных клинически, – 191, лабораторно – 186 женщин, оценка биоэлектрической активности матки проведена у 155 женщин, в том числе в динамике, и патоморфологическое исследование последов после родов у 80 родильниц.

Клинические исследования и электрогистерография, анализ и интерпретация полученных результатов проведены автором самостоятельно.

Основные разделы работы представлены на Международном конгрессе по перинатальной медицине (Москва, 2013); VIII Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2013); XIV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013); XV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); Молодежном научно-инновационном конкурсе «УМНИК» (Иваново 2014, Ярославль 2014); Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново 2014, 2015, 2016); Региональной научно-

практической конференции студентов и молодых ученых «Генетический контроль сосудистого и гемостатического гомеостаза и его роль в акушерстве» (Иваново 2014); Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново 2015, 2016); XVI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2015); III Межрегиональной научно-практической конференции врачей ЦФО с международным участием, посвященной 85-летию ИвГМА (Иваново, 2015); Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Городковские чтения», посвященной 35-летию со дня основания института (Иваново, 2015); Межрегиональной научно-практической конференции по актуальным вопросам перинатальной медицины и репродуктивного здоровья населения (Чебоксары, 2016); XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2016); IX междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2016).

Разработанный способ диагностики угрожающих ПР прошел предрегистрационные испытания в женской консультации и акушерской клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации используются в учебном процесс кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 259 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографию. Список литературы включает 217 источников, в том числе 21 отечественный и 196 зарубежных. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 29 рисунками.

Основное содержание работы

На основании анализа клинических данных произведен расчет отношения шансов для основных показателей у женщин в разных клинических группах.

Осуществлено выделение и ранжирование факторов риска возникновения, реализации и исхода угрожающих ПР, в том числе до 33 недель гестации и ближайшие 48 часов от момента диагностики и начала лечения β 2-адреномиметиком.

Результаты исследования биоэлектрической активности матки

Амплитудные и спектральные показатели электрогистерографии у женщин с угрожающими преждевременными родами были достоверно выше соответствующих параметров при неосложненном течении беременности, независимо от срока гестации и исхода беременности (табл. 1).

При угрожающих ПР в 22-32 и 33-36 нед. гестации основные показатели биоэлектрической активности матки были достоверно выше результатов контрольной группы в соответствующие сроки. Так, максимальная амплитуда ЭГГ при нормально протекающей беременности составила 52,0 [37,0; 101] мкВ/с, при угрожающих ПР в сроке 22 -32 нед. гестации - 71,5 [49,4; 112] мкВ/с ($p=0,024$), при угрожающих ПР в сроке 33-36 нед. гестации - 74,4 [58,8; 118] мкВ/с ($p=0,010$). Различий по амплитудным и спектральным характеристикам ЭГГ при возникновении угрожающих ПР до или после 33 недель гестации найдено не было.

По результатам ROC-анализа выявлены параметры ЭГГ, которые могут быть использованы в качестве дополнительных критериев объективной диагностики, угрожающих ПР (табл. 2).

Для определения информативности метода ЭГГ, условий эффективного токолиза гексопреналина сульфатом и пролонгирования беременности в ближайшие 48 ч результаты ЭГГ были проанализированы в зависимости от исхода беременности в своевременные роды (СР), ПР в ближайшие 48 ч от начала лечения («неэффективный токолиз») или по истечении данного срока («эффективный токолиз»). Амплитудные характеристики ЭГГ были сопоставимы при своевременных и преждевременных родах. Они имели большие значения в подгруппе преждевременных родов по истечении 48 часов токолиза по сравнению с подгруппой ПР в первые 2 суток. Так, максимальная амплитуда ЭГГ составила 91,5 [62,3; 128] мкВ/с в подгруппе «эффективного токолиза» и 62,3 [43,1; 105] мкВ/с ($p=0,045$) в подгруппе ПР в первые 48 часов лечения. Спектральные характеристики ЭГГ в

подгруппе ПР в течение 48 ч имели меньшие значения по сравнению с показателями женщин основной группы, родивших своевременно: для средней мощности спектра - 12,8 [4,76; 27,3] мкВ²/с² и 13,4 [5,90; 40,8] мкВ²/с² соответственно, $p=0,030$.

Для оценки условий успешного применения β -адреномиметика и пролонгирования беременности в зависимости от исходной биоэлектрической активности матки анализ результатов ЭГГ был проведен в зависимости от срока гестации, в котором произошли ПР у женщин основной группы. Исходная биоэлектрическая активность матки была ниже в подгруппе ПР в 22-32 нед. гестации и выше при ПР в 33-36 нед. гестации по сравнению с подгруппой СР. Между собой подгруппы ПР отличались по средней амплитуде ЭГГ (20,8 мкВ/с и 28,9 мкВ/с соответственно, $p=0,019$) и максимальной мощности спектра ЭГГ (68,4 мкВ²/с² и 116 мкВ²/с² соответственно, $p=0,044$).

Анализ показателей биоэлектрической активности матки в динамике на фоне токолитической терапии гексопреналина сульфатом проводился относительно исходных значений до лечения, принимаемых при расчете за 1,0.

Для поиска возможностей прогнозирования исхода беременности на фоне токолитической терапии β 2-адреномиметиком результаты ЭГГ были проанализированы среди женщин основной группы в зависимости от исхода беременности. Значения основных показателей амплитудного и спектрального анализа ЭГГ через 2 часа терапии относительно исходных данных были достоверно выше в подгруппе ПР. Так, относительная средняя амплитуда ЭГГ у женщин со СР составила 0,86 [0,58; 1,20], у женщин, родивших преждевременно, - 1,15 [0,67; 1,51], $p=0,019$. Относительная максимальная амплитуда спектра ЭГГ через 2 ч токолиза в подгруппе ПР составила 1,11 [0,65; 1,71], в случае СР - 0,82 [0,55; 1,23] ($p=0,034$). Достоверных различий в показателях биоэлектрической активности матки через 48 часов и 7 суток от начала терапии у женщин с угрожающими ПР в зависимости от исхода беременности получено не было (рис. 1).

Анализ результатов ЭГГ в основной группе в зависимости от исхода беременности в ближайшие 48 ч показал, что в случае неэффективного токолиза и

развития ПР в течение 48 ч, показатели биоэлектрической активности матки повышались уже через 2 ч от начала лечения и были достоверно выше результатов женщин основной группы, родивших своевременно, что свидетельствует о высокой вероятности ПР в ближайшие 48 ч. Так, относительная максимальная амплитуда ЭГГ в случае доношивания беременности составляла 0,80 [0,57; 1,28], а при развитии ПР в ближайшие 48 ч – 1,42 [1,04; 1,69], $p=0,005$; в подгруппе ПР после 48 ч – 0,90 [0,55; 1,69]. Относительная максимальная мощность спектра в подгруппе СР составила 0,73 [0,26; 1,77], в подгруппе «неэффективного токолиза» – 2,30 [0,81; 2,73], $p=0,006$; а при ПР по истечении 48 ч – 0,91 [0,30; 2,39]. Критерием эффективности токолиза β_2 -адреномиметиком было снижение амплитудных и спектральных характеристик ЭГГ через 2 ч от начала лечения (рис. 2).

Через 48 ч от начала токолитической терапии подгруппы угрожающих ПР в 22-32 недели гестации и в 33-36 недель гестации отличались по всем показателям амплитудной и спектральной характеристик ЭГГ, кроме доминирующей и средней частоты спектра ЭГГ. Так, относительно исходных значений, через 48 ч токолиза гексопреналина сульфатом максимальная амплитуда ЭГГ составляла 0,93 [0,51; 1,84] при угрожающих ПР в 22-32 недели гестации и 0,60 [0,38; 0,91] в 33-36 недель гестации, $p=0,001$. Относительная максимальная мощность спектра ЭГГ через 48 ч токолиза в подгруппе угрожающих ПР в 22-32 недели гестации составляла 0,96 [0,30; 2,66], в сроке 33-36 недель гестации – 0,42 [0,21; 1,06], $p=0,013$. Значит через 48 ч токолиза гексопреналина сульфатом при угрожающих ПР в 33-36 недель гестации чувствительность к лечению β_2 -адреномиметиком в виде снижения исходной биоэлектрической активности матки была выше, чем при угрожающих ПР в 22-32 недели гестации (рис 3).

Анализ ЭГГ на фоне токолитической терапии β_2 -адреномиметиком в подгруппах женщин с угрожающими ПР в зависимости от гестационного срока в родах показал, что у женщин с ПР до 33 недель гестации происходит повышение амплитудных и спектральных характеристик ЭГГ через 2 ч токолиза, что достоверно отличается от результатов в подгруппе СР. Относительная максимальная амплитуда ЭГГ через 2 ч токолиза в подгруппе СР составляла 0,80 [0,57; 1,28], в

подгруппе реализации угрожающих ПР до 33 недель гестации - 1,38 [0,84; 1,74], $p=0,026$; в подгруппе реализации угрожающих ПР в 33-36 недель гестации - 1,03 [0,55; 1,68]. Относительная максимальная мощность спектра ЭГГ у женщин с угрожающими ПР, родившими своевременно, составляла 0,73 [0,26; 1,77], при завершении беременности до 33 недель гестации - 2,65 [0,65; 3,15], $p=0,007$; в случае реализации угрожающих ПР в 33-36 недель гестации - 1,16 [0,30; 2,20]. Значит в случае реализации угрожающих ПР не происходит адекватного изменения адренореактивности организма на фоне лечения $\beta 2$ -адреномиметиком, особенно при окончании беременности до 33 недель гестации, что можно наблюдать уже через 2 ч от начала использования гексопреналина сульфата (рис. 4).

По результатам ROC-анализа относительных изменений ЭГГ через 2 ч от начала токолиза $\beta 2$ -адреномиметиком выявлены параметры, которые могут быть использованы как критерии прогноза исхода беременности при угрожающих преждевременных родах (табл. 3).

Таблица 1

Амплитудные и спектральные показатели ЭГГ у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами до начала токолитической терапии

Показатель ЭГГ до начала терапии	Контрольная группа	Основная группа (угрожающие преждевременные роды (ПР))	Угрожающие ПР (в зависимости от исхода)	
			Своевременные роды	Преждевременные роды
	n=59	n=96	n=55	n=41
Максимальная амплитуда, мкВ/с	52,0 [37,0; 108]	71,6 [55,6; 113]	70,5 [51,0; 110]	80,1 [57,3; 114]
p		0,006	0,021	0,019
Средняя амплитуда, мкВ/с	20,1 [15,4; 30,6]	26,4 [20,3; 32,1]	25,8 [19,9; 32,1]	26,9 [20,8; 31,1]
p		0,005	0,018	0,034
Максимальная мощность спектра, мкВ ² /с ²	56,0 [19,8; 166]	97,5 [43,9; 238]	94,6 [41,9; 247]	101 [55,4; 238]
p		0,013	0,030	0,041
Средняя мощность спектра, мкВ ² /с ²	8,06 [3,11; 19,5]	14,3 [6,72; 34,5]	13,4 [5,90; 40,8]	14,3 [9,24; 33,3]
p		0,004	0,019	0,012
Полная мощность спектра, мкВ ² /с ²	254 [96,5; 662]	480 [212; 1147]	461 [198; 1359]	485 [256; 1114]
p		0,006	0,015	0,027

Отношение максимальной амплитуды ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот	6,74 [4,42; 10,5]	4,84 [3,34; 6,58]	4,66 [3,48; 7,20]	5,00 [3,24; 6,33]
p		0,001	0,005	0,002

Примечание:

p - достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

Таблица 2

Дополнительные диагностические критерии угрожающих преждевременных родов по данным электрогистерографии до начала токолитической терапии

Параметры электрогистерограммы	Референтное значение	Чувствительность	Специфичность
Максимальная амплитуда	> 52,0 мкВ/с	76 %	51 %
Средняя амплитуда	> 18,8 мкВ/с	81 %	48 %
Максимальная мощность спектра	> 79,3 мкВ ² /с ²	64 %	59 %
Средняя мощность спектра	> 8,80 мкВ ² /с ²	72 %	51 %
Полная мощность спектра	> 296 мкВ ² /с ²	71 %	53 %
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1,0 Гц) и высоких (1,5-2,0 Гц) частот	≤ 6,6	76 %	52 %

Таблица 3

Дополнительные критерии прогноза реализации угрожающих преждевременных родов по данным электрогистерографии через 2 ч от начала токолитической терапии гексопреналина сульфатом относительно исходных значений до начала токолиза

Параметры электрогистерограммы	Референтное значение	Чувствительность	Специфичность
Максимальная амплитуда	> 1,64	32 %	93 %
Средняя амплитуда	> 1,38	35 %	91 %
Максимальная мощность спектра	> 2,1	38 %	86 %
Средняя мощность спектра	> 2,1	30 %	87 %
Полная мощность спектра	> 2,2	35 %	87 %

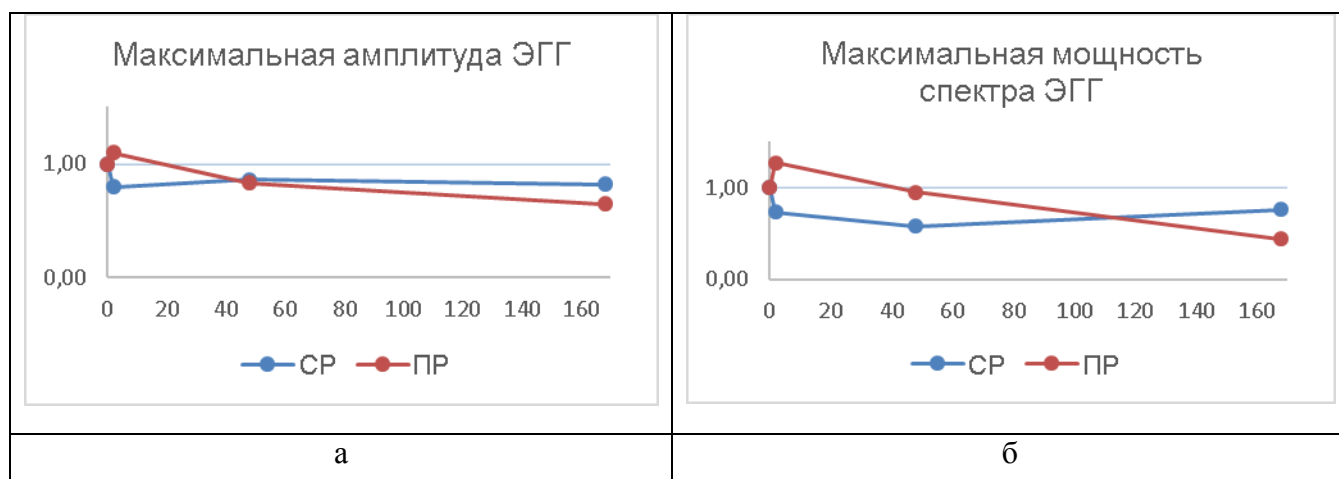


Рис. 1. Относительные изменения некоторых параметров биоэлектрической активности матки на фоне токолитической терапии β 2-адреномиметиком у женщин, беременность которых осложнилась угрожающими ПР и закончилась СР или ПР.

Примечания:

- а - диаграмма относительных изменений максимальной амплитуды ЭГГ исходно и на фоне токолитической терапии через 2 ч, 48 ч и 7 суток у женщин с угрожающими ПР при беременности;
- б - диаграмма относительных изменений максимальной мощности спектра ЭГГ исходно и на фоне токолитической терапии через 2 ч, 48 ч и 7 суток у женщин с угрожающими ПР при беременности.

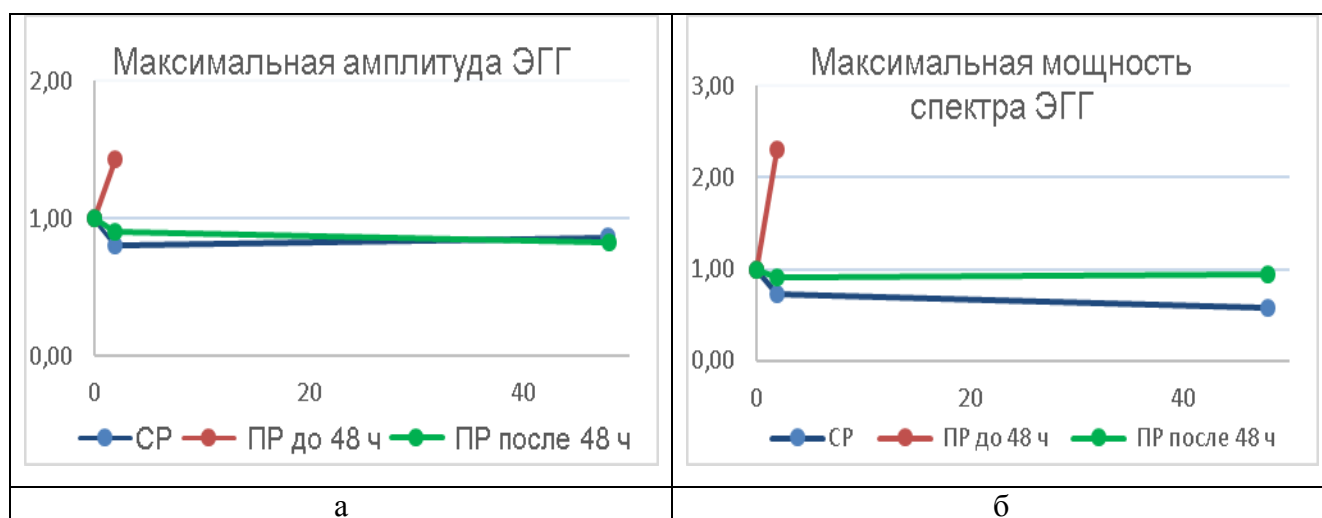


Рис. 2. Относительные изменения некоторых параметров биоэлектрической активности матки на фоне токолитической терапии β 2-адреномиметиком у женщин с угрожающими ПР в зависимости от исхода беременности в СР, ПР в ближайшие 48 часов или позднее

Примечания:

- а - диаграмма относительных изменений максимальной амплитуды ЭГГ исходно и на фоне токолитической терапии (через 2 ч и 48 ч) у женщин с угрожающими ПР;
- б - диаграмма относительных изменений максимальной мощности спектра ЭГГ исходно и на фоне токолитической терапии (через 2 ч и 48 ч) у женщин с угрожающими ПР.

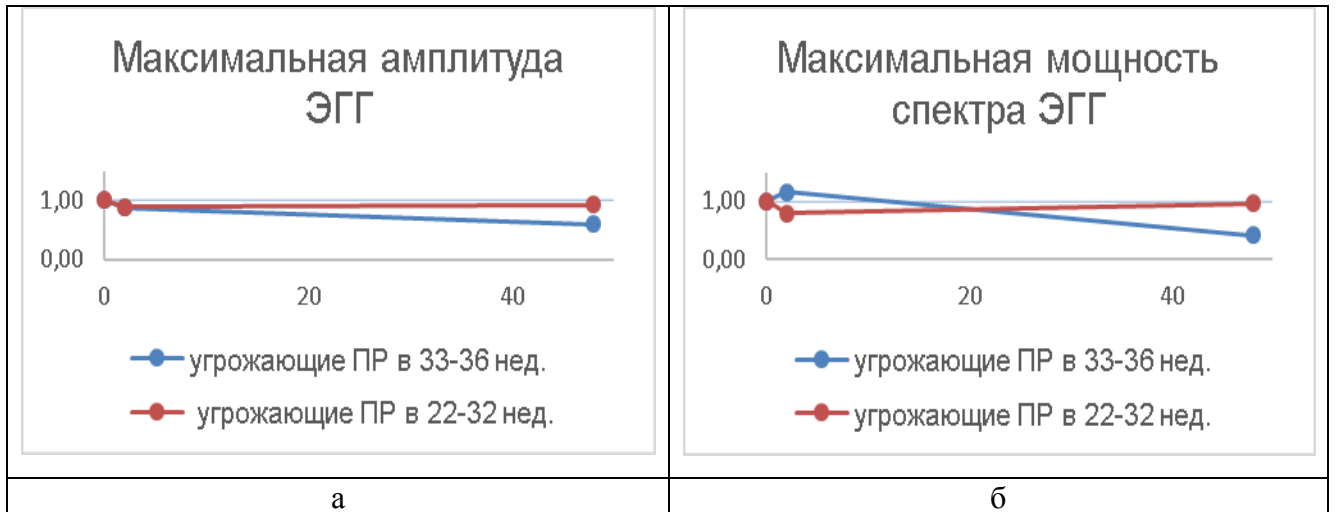


Рис. 3. Относительные изменения некоторых параметров биоэлектрической активности матки на фоне токолитической терапии β 2-адреномиметиком у женщин с угрожающими ПР в зависимости от срока гестации при возникновении данного осложнения

Примечания:

- а - диаграмма относительных изменений максимальной амплитуды ЭГГ исходно и на фоне токолитической терапии (через 2 ч и 48 ч) у женщин с угрожающими ПР в 22-32 недели и 33-36 недель гестации;
- б - диаграмма относительных изменений максимальной мощности спектра ЭГГ исходно и на фоне токолитической терапии (через 2 ч и 48 ч) у женщин с угрожающими ПР в 22-32 недели и 33-36 недель гестации.

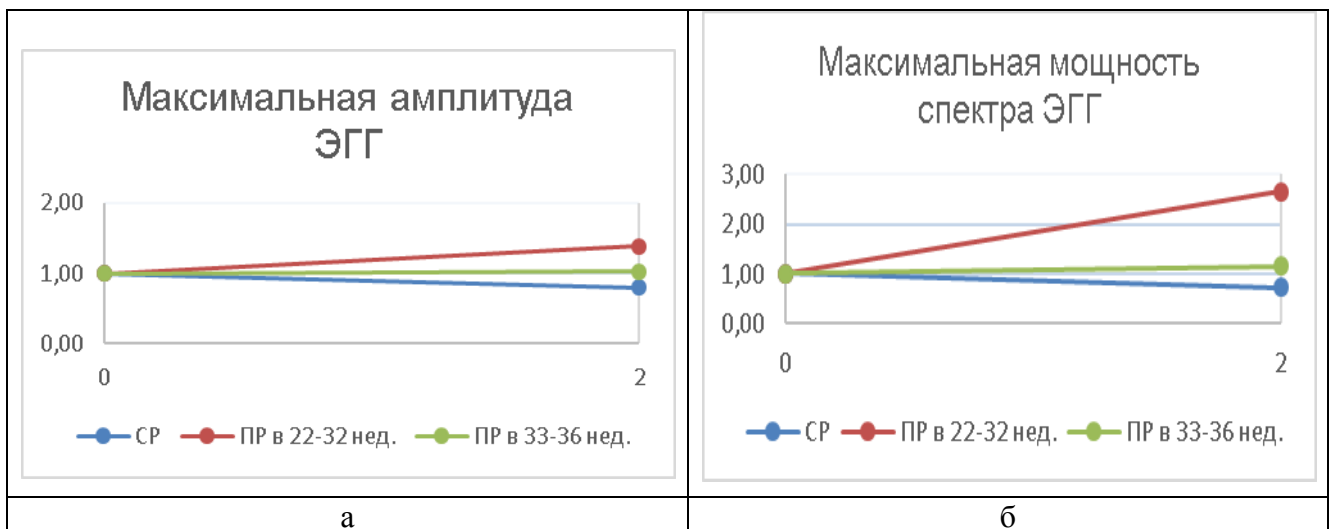


Рис. 4. Относительные изменения некоторых параметров биоэлектрической активности матки на фоне токолитической терапии β 2-адреномиметиком у женщин с угрожающими ПР в зависимости от срока гестации при развитии родов

Примечания:

- а - диаграмма относительных изменений максимальной амплитуды ЭГГ исходно и через 2 ч токолитической терапии у женщин с угрожающими ПР, беременность которых завершилась СП, ПР в 22-32 недели и ПР в 33-36 недель гестации;
- б - диаграмма относительных изменений максимальной мощности спектра ЭГГ исходно и через 2 ч токолитической терапии у женщин с угрожающими ПР, беременность которых завершилась СП, ПР в 22-32 недели и ПР в 33-36 недель гестации.

Результаты биохимического исследования крови

Женщины контрольной группы имели более высокую концентрацию адреналина 55,8 [46,2; 69,2] нг/мл и норадреналина 235 [170; 386] нг/мл в плазме крови по сравнению с показателями при угрожающих ПР 45,8 [41,6; 54,4] нг/мл ($p=0,002$) и 113 [60,4; 158] нг/мл ($p=0,000$) соответственно. Концентрация адреналина и норадреналина при угрожающих ПР была достоверно ниже показателей контрольной группы не зависимо от исхода беременности в своевременные (адреналин 45,4 [41,1; 56,2] нг/мл, $p=0,013$; норадреналин 116 [74,2; 163,6] нг/мл, $p=0,003$) или преждевременные роды (адреналин 47,0 [44,2; 52,8] нг/мл, $p=0,000$; норадреналин 107 [52,4; 145] нг/мл, $p=0,000$). Женщины с угрожающими ПР, у которых токолитическая терапия оказалась неэффективной и преждевременные роды развились в течение 48 ч, имели при обследовании меньшую концентрацию адреналина 45,4 [42,4; 47,4] нг/мл ($41,6 \pm 4,40$) и норадреналина 82,4 [26,2; 143] нг/мл ($83,8 \pm 20,8$) по сравнению с представительницами основной группы, чья беременность закончилась родами в срок, 45,4 [41,1; 56,2] нг/мл ($65,2 \pm 10,3$) ($p=0,041$) и 116 [74,2; 163,6] нг/мл ($174,7 \pm 31,4$) ($p=0,020$) соответственно. Женщины с угрожающими ПР в 22-32 недели гестации имели достоверно меньшую концентрацию адреналина 45,8 [42,3; 52,7] нг/мл и норадреналина 112 [56,8; 146] нг/мл в крови по сравнению с показателями пациенток контрольной группы, 55,8 [46,2; 69,2] нг/мл ($p=0,002$) и 235 [170; 386] нг/мл ($p=0,000$) соответственно.

На основании полученных данных была разработана методика использования концентрации норадреналина в периферической венозной крови беременных женщин в качестве диагностического критерия угрожающих ПР. Способ этот заключается в определении концентрации норадреналина в периферической венозной крови беременных женщин и при ее значении равном 167,6 пг/мл или менее диагностируют угрожающие преждевременные роды с точностью 79,6%.

Результаты патоморфологического исследования последов

В группе женщин с угрожающими ПР в 9,8% случаев была выявлена неправильная форма плацент, в 17% случаев ($p=0,05$) - краевое и оболочечное прикрепление пупочного канатика и гипоплазия плацент II и III ст., являющиеся косвен-

ным отражением нарушений процессов имплантации и ранней плацентации. Обнаружены хронические геморрагические и ишемические инфаркты суммарной площадью более 35% с преимущественно центральной и парацентральной локализацией. В 43,9% ($p=0,005$) диагностировано диссоциированное нарушение созревания ворсинчатого хориона, сочетающееся с псевдоинфарктами и очаговым тромбозом межворсинчатого пространства. Компенсаторные процессы в виде гиперплазии терминальных ворсин и капилляров в них были обнаружены лишь в 1/3 плацент. Низкую частоту гиперплазии терминальных ворсин (31,7%), капилляров (36,6%) и синцитиокапиллярных мембран (19,5%) в них следует рассматривать как результат поствоспалительной гиповаскуляризации промежуточных и терминальных ворсин. Гестационный срок реализации угрожающих ПР определялся соотношением патоморфологических изменений в последах со степенью выраженности процессов адаптации и компенсации.

Таким образом, сложный полиэтиологичный синдром «угрожающих преждевременных родов» отражает активацию и тесную взаимосвязь универсальных механизмов регуляции вегетативного статуса, некоторых аспектов гемостаза, иммунореактивности и метаболизма, итогом работы которых является успешное пролонгирование беременности или преждевременные роды.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами риска возникновения угрожающих преждевременных родов являются: признаки угрозы прерывания данной беременности во 2 триместре (ОШ 10,9), среднее образование (ОШ 8,63), курение во время беременности (ОШ 7,45), бессимптомная бактериурия (ОШ 7,1).
2. Наиболее значимыми факторами реализации риска преждевременных родов являются: среднее образование (ОШ 8,63), отсутствие работы (ОШ 5,11), незарегистрированный брак (ОШ 4,15).
3. Амплитудные и спектральные показатели электрогистерографии у женщин с угрожающими преждевременными родами достоверно выше соответствующих параметров при неосложненном течении беременности, независимо от срока гестации и исхода беременности. Установлено, что чем выше исходная био-

электрическая активность матки, тем эффективнее назначение селективных β 2-адреномиметиков для достижения токолитического эффекта у женщин с угрожающими ПР.

4. Через 2 часа проведения токолитической терапии селективным β 2-адреномиметиком биоэлектрическая активность матки у женщин, беременность которых завершается преждевременными родами, достоверно выше, чем у женщин, рожаящих своевременно. Оценка биоэлектрической активности матки через 48 часов и 7 суток от начала токолитической терапии гексопреналина сульфатом не имеет клинического значения.
5. Развитие угрожающих ПР сопровождается снижением концентрации адреналина и норадреналина в периферической венозной крови по сравнению с нормальным течением беременности, независимо от последующего завершения беременности своевременными или преждевременными родами. Низкая концентрация адреналина особенно характерна для женщин с угрожающими ПР в 22-32 недели гестации по сравнению с неосложненным течением беременности, а снижение адреналина и норадреналина характерно для женщин, беременность которых завершается родами в ближайшие 48 часов от начала токолиза.
6. Основными патоморфологическими изменениями в плацентах при ПР в 22-32 недели гестации являются гипоплазия плацент с дефицитом массы более 30% в сочетании с пролиферативным виллузитом, с поствоспалительной гиповаскуляризацией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин на фоне несформированных компенсаторных и адаптационных реакций. Характерными признаками плацент при ПР в 33-36 недель гестации являются хронические нарушения материнского и плодового кровообращения с компенсаторной гиперплазией терминальных ворсин, капилляров и синцитиокапиллярных мембран в них.
7. Концентрация норадреналина в крови беременных женщин в 22-36 недель гестации 167,6 пг/мл и ниже является диагностическим критерием угрожающих преждевременных родов с точностью 79,6%, специфичностью 78,4%, чувствительностью 80,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании среди беременных женщин группы риска по возникновению угрожающих преждевременных родов в 22-36 недель гестации следует учитывать следующие факторы, перечисленные в порядке убывания их значимости: признаки угрозы прерывания беременности во 2 триместре, среднее образование женщины, табакокурение во время беременности, бессимптомную бактериурию при беременности, ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности, незарегистрированный брак, маловодие, низкую плацентацию во 2 триместре беременности, повторную беременность, ОРЗ в 3 триместре беременности, табакокурение до беременности, кольпит с ранних сроков гестации, ОРЗ более 4 раз в год в детском возрасте, ультразвуковые признаки внутриутробного инфицирования при беременности, гипертонус матки на II ультразвуковом скрининге, среднемесячный доход на 1 члена семьи равный или ниже прожиточного минимума.
2. Для прогноза реализации угрозы ПР следует учитывать следующие факторы, перечисленные в порядке убывания их значимости: среднее образование женщины, отсутствие работы, «тревожный» тип психологического компонента гестационной доминанты, незарегистрированный брак, преждевременные роды в исходах предыдущих беременностей, незапланированную настоящую беременность.
3. Клиническими предикторами неэффективной токолитической терапии угрожающих ПР селективным β 2-адреномиметиком и развития ПР в ближайшие 48 часов от начала лечения угрожающих ПР следует считать следующие факторы: открытие цервикального канала шейки матки на 2 см и более, контакт с химическими веществами в ходе профессиональной деятельности, явления кольпита, сопровождающие клиническую картину угрожающих ПР.
4. Беременным женщинам с угрожающими ПР рекомендовано проводить исследование биоэлектрической активности матки. Дополнительными критериями объективной диагностики угрожающих ПР являются следующие показатели ЭГГ: максимальная и средняя амплитуда ЭГГ (значения более 52 мкВ/с и 18,8

мкВ/с соответственно), максимальная, средняя и полная мощность спектра ЭГГ (значения более $79,3 \text{ мкВ}^2/\text{с}^2$, $8,8 \text{ мкВ}^2/\text{с}^2$ и $295,6 \text{ мкВ}^2/\text{с}^2$ соответственно), отношение максимальной амплитуды ЭГГ в диапазонах низких и высоких частот ($\leq 6,6$).

5. Прогнозировать развитие родов до 37 недель гестации при осложнении беременности угрожающими преждевременными родами и проведении токолиза гексопреналина сульфатом возможно по показателям ЭГГ, рассчитанным через 2 часа от начала терапии по отношению к параметрам биоэлектрической активности матки до лечения. Прогностически неблагоприятным следует считать относительное значение максимальной амплитуды ЭГГ выше 1,64, средней амплитуды ЭГГ выше 1,38; максимальной мощности спектра ЭГГ выше 2,1, средней мощности спектра ЭГГ выше 2,1 и полной мощности спектра ЭГГ выше 2,2.
6. Для объективной диагностики наличия у беременной женщины угрозы ПР необходимо определять концентрацию норадреналина в крови. При концентрации норадреналина $167,6 \text{ пг/мл}$ или менее имеет место угроза ПР с точностью 79,6%.
7. Реабилитация женщин с угрожающими и реализовавшимися ПР в анамнезе должна проводиться с учетом данных патоморфологического исследования последствий, уточняющих этиопатогенетические факторы невынашивания беременности поздних сроков гестации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Особенности пищевого поведения беременных женщин / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, Н. В. Батрак, Ю. Н. Жолобов, **А. А. Козырина**, Е. Ю. Кулиева, С. Б. Назаров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 73–75.
2. Медико-социальная характеристика беременных женщин города Иваново / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, Н. В. Батрак, Ю. Н. Жолобов, **А. А. Козырина**, Е. Ю. Кулиева, С. Б. Назаров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 9–12.
3. Медико-социальная характеристика пациенток с привычным невынашиванием беременности / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, Н. В. Батрак, Ю. Н. Жолобов, **А. А. Козырина**, Е. Ю. Кулиева, С. Б. Назаров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 43–48.
4. Социально-гигиеническая характеристика беременных, проживающих в центральной части европейской территории Российской Федерации / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, Ю. Н. Жолобов, Н. В. Батрак, **А. А. Козырина**, Е. Ю. Кулиева, С. Б. Назаров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 5. – С. 32–35.
5. Медико-социальная характеристика женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, **А. А. Козырина**, Ю. Н. Жолобов, С. Б. Назаров // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 37–43.
6. Патоморфологические особенности плацент у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, Л. В. Кулида, **А. А. Козырина**, С. Б. Назаров, Ю. Н. Жолобов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 4–9.
7. Роль электрогистерографии в диагностике угрожающих преждевременных родов и прогнозировании исхода беременности / А.И. Малышкина, А.О. Назарова, С.Б. Назаров, **А.А. Козырина**, Ю.Н. Жолобов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 2. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru>
8. Способ объективной диагностики угрожающих преждевременных родов / А.И. Малышкина, А.О. Назарова, С.Б. Назаров, **А.А. Козырина**, Ю.Н. Жолобов // Успехи современной науки и образования. – 2017. - № 5. – Режим доступа: http://modernsciencejournal.org/page,1,journal_1.html.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов

1. Bioelectrical activity of the uterus and nitric oxide production while threatening preterm labor / A. Malyshkina, A. Nazarova, Yu. Zolobov, **A. Kozyrina**, S. Nazarov // Journal of perinatal medicine. – 2013. – Vol. 41, S. 1. – RU231.
2. Биоэлектрическая активность матки при беременности: итоги и перспективы / С. Б. Назаров, А. И. Малышкина, А. О. Назарова, **А. А. Козырина** // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. – М., 2013. – С. 136–137.
3. Содержание сероводорода и оксида азота в крови у здоровых фертильных женщин / А. О. Назарова, О. Г. Ситникова, М. М. Клычева, **А. А. Козырина**, Ю. Н. Жолобов, С. Б. Назаров // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16), № 2–3. – С. 157.
4. Факторы риска привычного невынашивания у беременных женщин / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, А. О. Назарова, Ю. Н. Жолобов, **А. А. Козырина**, С. Б. Назаров // Мать и дитя: материалы XV Всероссийского научного форума. – М., 2014. – С. 20–21.
5. Социально-гигиеническая характеристика беременных женщин в современных условиях / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, Ю. Н. Жолобов, **А. А. Козырина**, Н. В. Батрак, С. Б.

- Назаров // *Мать и дитя: материалы XV Всероссийского научного форума.* – М., 2014. – С. 420–421.
6. Взаимосвязь показателей биоэлектрической активности матки и продукции катехоламинов у женщин при угрожающих преждевременных родах / **А. А. Козырина**, А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института.* – Иваново: изд-во МИК, 2015. – С. 18–22.
 7. Козырина, А. А. Патоморфологические особенности плацент у женщин с угрожающими преждевременными родами / **А. А. Козырина**, А. Н. Акинян, Е. Ю. Кулиева // *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы II Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием.* – Иваново, 2015. – С. 138.
 8. Особенности нейроэндокринной регуляции у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, **А. А. Козырина**, С. Б. Назаров, К. П. Андреев // *Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей ЦФО с международным участием, посвященной 85-летию ИвГМА.* – Иваново, 2015. – С. 170–171.
 9. Показатели регуляторных газов крови и адренореактивности у женщин с физиологической беременностью и угрозой преждевременных родов / **А.А. Козырина**, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров, А.О. Назарова, О.Г. Ситникова, М.М. Клычева, Ю.Н. Жолобов // *Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.* – 2015. – № 2. – С. 161.
 10. Особенности психологического компонента гестационной доминанты у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, **А. А. Козырина**, Ю. Н. Жолобов, С. Б. Назаров // *Тезисы межрегиональной научно-практической конференции по актуальным вопросам перинатальной медицины и репродуктивного здоровья населения.* – Чебоксары, 2016. – Режим доступа: <http://www.resp-perinat.med.cap.ru>
 11. Патоморфологические изменения в плацентах у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, А. О. Назарова, Л. В. Кулида, **А. А. Козырина**, С. Б. Назаров, Ю. Н. Жолобов // *Мать и Дитя: материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума.* – М., 2016. – С. 67.
 12. Стандартизация метода исследования биоэлектрической активности матки / С. Б. Назаров, А. И. Малышкина, А. О. Назарова, **А. А. Козырина** // *Здоровая женщина - здоровый новорожденный: тезисы IX междисциплинарной всероссийской конференции с международным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии* // *Трансляционная Медицина.* – 2016. – Приложение № 4. – С. 30–31.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	аденозиндифосфат
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ОШ	отношение шансов
ПР	преждевременные роды
СР	своевременные роды
ЭГГ	электрогистерография, электрогистерограмма