УДК 618.2-055.25; 618.4-036.4

Н. М. Миляева

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПЕРВИЧНОЙ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

N. M. Milyaeva

MODERN APPROACHES TO PREDICTING PRIMARY WEAKNESS OF LABOUR AT PRIMIPAROUS WOMEN

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Среди всех аномалий родовой деятельности одно из первых мест занимает первичная слабость родовой деятельности, в 70–80 % случаев развиваются у молодых первородящих соматически здоровых женщин. При этом остается высокой материнская и перинатальная заболеваемость, смерть плодов и новорожденных, рост оперативных абдоминальных и влагалищных родов и родового травматизма. ***Цель исследования***: оптимизация пренатального прогнозирования первичной слабости родовой деятельности для улучшения исхода родов. ***Материалы и методы***: настоящее проспективное сплошное сравнительное когортное рандомизированное исследование для выявления факторов риска и прогноза акушерской патологии проведено при беременности в сроке 39,9–40,6 недель гестации у 287 первородящих женщин. По факту клинического течения родов были сформированы две группы — I основная группа (n=119) — своевременные роды с первичной СРД; II группа сравнения (n=168) — своевременные роды с координированной родовой деятельностью (КРД). Всем женщинам в пренатальном периоде в сроке доношенной беременности проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное исследование в соответствии с имеющимися стандартами ведения беременных, а также исследование ферментов клеточного энергообмена и молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов энергетического обмена. ***Результаты работы***: предложена модель прогнозирования первичной слабости родовой деятельности на основании комплекса клинических, биофизических, биохимических, молекулярно-генетических, функциональных методов исследования для улучшения исхода своевременных родов у молодых первородящих женщин.

Ключевые слова: слабость родовой деятельности, прогнозирование, акушерство

Abstract. Among all anomalies of labor, the bottom of the first places is the primary weakness of labor, in 70–80 % of cases develop in young primiparas of somatically healthy women. At the same time, maternal and perinatal morbidity, death of fetuses and newborns, the growth of operative abdominal and vaginal births and birth trauma continue to be high. ***The purpose of the study***: optimization of prenatal prognosis of primary weakness of labor activity to improve the outcome of labor. ***Materials and methods***: A real prospective, continuous, comparative cohort randomized trial to identify risk factors and prognosis of obstetrical pathology is performed during gestation at 39.9–40.6 weeks gestation in 287 primiparous women. On the fact of clinical course of childbirth, two groups were formed: I primary group (n = 119) — timely delivery with primary SRS; II comparison group (n = 168) — timely labor with coordinated labor activity (KRD). All women in the prenatal period under the term of full-term pregnancy underwent clinical and laboratory-instrumental research in accordance with the available standards of management of pregnant women, as well as the study of enzymes of cellular energy exchange and molecular-genetic study of polymorphism of energy metabolism genes. ***The results of the work***: a model for predicting the primary weakness of labor was proposed based on a complex of clinical, biophysical, biochemical, molecular genetic, functional research methods to improve the outcome of timely delivery in young primiparous women.

Keywords: weakness of labor activity, prognosis, obstetrics

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Миляева Наталья Маратовна
soneta64@rambler.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:
Natalia M. Milyaeva
soneta64@rambler.ru

DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-147-155

Дата поступления 30.05.2017

Received 30.05.2017

Образец для цитирования:
Миляева Н.М. Современные подходы к прогнозированию первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №2, с. 147–155, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-147-155

For citation:
Milyaeva N.M. Modern approaches to predicting primary weakness of labour at primiparous women. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki = Jour. Ural Med. Acad. Science. 2017, no. 2, pp. 147–155. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-147-155 (In Russ.)

Введение

Репродуктивное здоровье, являясь важным аспектом в демографической политике страны, зависит, в частности, от качества системы родовспоможения, первых успешных своевременных родов, уровня материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Это во многом определяет и уровень здоровья последующих поколений и социальное благополучие семьи. Кроме того, чрезвычайно важным для клиницистов является поиск новых методов решения наиболее острых проблем перинатологии, не только с целью снижения перинатальных потерь, но и направленных на улучшение здоровья детей. Среди всех аномалий родовой деятельности одно из первых мест занимает первичная слабость родовой деятельности (СРД). Она осложняет течение 9–12% родов и составляет 60–80% в структуре всех аномалий. Более того, согласно статистике, аномалии сократительной деятельности матки наиболее часто (в 70–80% случаев) развиваются у первородящих, соматически здоровых женщин [1, 2, 3,]. При этом остается высокой материнская и перинатальная заболеваемость, смертность плодов и новорожденных и, как следствие осложненного течения родов первичной СРД, рост оперативных абдоминальных и влагалищных родов и родового травматизма [3]. Литературный поиск, охватывающий публикации последних десятилетий, показал, что наиболее тяжелые дети в аспекте неврологической патологии были рождены именно при осложненном течении своевременных родов первичной СРД [4]. С этой точки зрения пренатальное прогнозирование развития первичной СРД у молодых первородящих соматически здоровых женщин имеет не только медицинскую, но и социальную значимость.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных вопросам изучения этиологии, патогенеза, прогнозирования первичной СРД, на современном этапе не только не отмечено снижение ее частоты, а напротив, имеется тенденция роста данной патологии у жителей крупных мегаполисов [5, 6], поэтому поиск новых способов прогнозирования первичной СРД на основе фундаментальных исследований ее патогенеза является крайне актуальным.

Цель исследования: оптимизировать пренатальное прогнозирование первичной слабости родовой деятельности у молодых первородящих соматически здоровых женщин для улучшения исхода родов.

Материал и методы

Настоящее проспективное сплошное сравнительное когортное рандомизированное исследование для выявления факторов риска и прогноза акушерской патологии проводилось на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ ГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, родильного дома МАУ ГКБ №14, цитохимические и молекулярно-генетические исследования выполнялись в научных лабораториях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (г. Екатеринбург). В исследование были включены 287 беременных, которым предстояли первые роды, с физиологически протекающей беременностью, отсутствием тяжелой соматической патологии, в сроке 39,9–40,6 недель гестации. По факту клинического течения родов были сформированы две группы — I основная группа (n=119) — своевременные роды с первичной СРД; II группа сравнения (n=168) — своевременные роды с координированной родовой деятельностью (КРД). Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом. У всех беременных женщин до начала исследования было получено информированное согласие на использование биологического материала в соответствии с положениями 59 (Seoul, Republic of Korea, 2008г.) и 64 (Fortaleza, Brazil, 2013 г.) пересмотров Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией. Также у всех беременных было получено информированное согласие на использование персональных данных. Критериями включения обследованного контингента беременных явились: доношенная беременность (39,9–40,6 недель гестации) с физиологическим ее течением; первородящие молодые женщины; головное предлежание плода; одноплодная беременность. Критериями исключения явились: недоношенная и переношенная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; юные и возрастные женщины; повторнородящие женщины; нарушение менструального цикла; никотиновая, алкогольная, наркотическая зависимость; тазовое, поперечное, косое положение плода; многоплодная беременность; тяжелая соматическая патология; обострение инфекционных заболеваний; тяжелые гестационные осложнения беременности; миома матки; рубец на матке; оперативные вмешательства на шейке матки в анамнезе; патология прикрепления плаценты, преждевременная отслойка плаценты; крупный плод; узкий таз; роды, осложнившиеся дискоординацией родовой деятельности; роды, осложнивши-

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

еся слабостью потуг и вторичной слабостью родовой деятельности; инфекционные осложнения в родах. Всем женщинам в пренатальном периоде в сроке доношенной беременности проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное исследование в соответствии с имеющимися стандартами ведения беременных, а также исследование ферментов клеточного энергообмена и молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов энергетического обмена.

За 3–4 дня до предполагаемой даты родов проводилась оценка состояния шейки матки, которая оценивалась по модифицированной шкале Bishop E.H. (1964; RCOG, 2001). Данная шкала используется широко в практическом мировом акушерстве и позволяет адекватно оценивать биологическую готовность организма к родам. Характер родовой деятельности (слабая и координированная) были верифицированы на основании клинических рекомендаций (протокол лечения) «Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде» (2014 г.). В основу клинической дифференциации координированной и слабой родовой деятельности выбраны следующие показатели: характеристика сократительной деятельности матки (продолжительность и интенсивность схватки, длительность фаз сокращения и расслабления, систоло-диастолическое отношение, частота схваток за 10 минут, интервал между схватками, маточная активность), состояние шейки матки на начало родов, скорость открытия шейки матки на основании динамических физикальных осмотров. В родах вели партограммы, оценивали данные наружной гистерограммы, продолжительность родов.

Биохимическое исследование сыворотки венозной крови включало определение фракций билирубина, активности ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы. Исследования выполнялись на биохимическом анализаторе «Cobas C111» фирмы «Roche» (Швейцария).

Исследование ферментов клеточного энергообмена — сукцинатдегидрогеназы, альфаглицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови производилось цитохимическим методом в модификации Р. П. Нарциссова. Использовались готовые тест-системы фирмы ООО «Поликом», Москва. Подсчет гранул диформазана производили в 100 лимфоцитах по методике Нахласа и соавторов в модификации Р. П. Нарциссова. Затем по формуле, предложенной Кеплоу в модификации Astaldi и Verga, высчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК), отражающий соотношение популяций лимфоцитов с различной активностью фермента.

Ультразвуковое исследование плацентарного комплекса, цервикометрия в нашем случае проведены на аппарате Voluson S6/S8 (GE Ultrasound Korea, Ltd), оснащенного 4 типами датчиков — конвексный, линейный,секторный, непрерывно-волновой допплер, real Time 4D.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом пиросеквинирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark Q24. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови, используя комплект реагентов «ДНК-сорб-В» производства ФГУН «Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (Россия). Далее проводились реакция аплификации с помощью комплекта праймеров АмплиСенсПироскрин производства ФГУН «Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (Россия) с последующей инкубацией ампликонов с частицами сефарозы, покрытыми стрептовидином. С использованием полуавтоматической вакуумно-фильтрационной станции (Vacuum Prep Workstation) проводилась щелочная денатурация ампликонов и серия отмывок с образованием одноцепочечного ПЦР-продукта, используемого как матрица для пиросеквинирующего синтеза. Впоследствии проводилась реакция пиросеквинирования и анализ полученных результатов. Детекция реакции пиросеквинирующего синтеза проводилась автоматически в режиме реального времени с помощью пиросеквинатора серии QIAGEN PyroMark Q24 (Германия). В работе изучено 6 полиморфных вариантов локусов в генах энергообмена. Исследуемые локусы и полиморфизмы генов представлены в таблице 1.

Статистическая обработка результатов осуществлялась средствами стандартного статистического пакета SPSS-22, IBM и «Microsoft Excel» (2010). Признаки, для которых гипотеза о принадлежности к нормально распределенной совокупности отвергалась, исследовались непараметрическими методами; где отвергалась — параметрическими методами. В последнем случае описательная статистика включала в себя расчет средних арифметических (M), среднеквадратичных отклонений (s), стандартных ошибок средней (m) и 95% доверительных интервалов (ДИ, CL-95%). Проверка гипотез о различиях двух исследуемых совокупностей проводилась по статистическому критерию Стьюдента (t-критерий) с одновременной проверкой равенства дисперсий (согласно регламенту SPSS). Определение достоверности различий между сравниваемыми группами или подгруппами по частотам генотипов и аллелей проводили с помощью критерия $\chi 2$ по стандартной формуле с учетом поправки Йетса для парных сравнений (Гланц, 1999). Силу ассоциации оценивали в значениях показателя соотношения шансов (oddratio, OR). Значение OR и 95%-ный доверительный интервал (95% CI) вычисляли с помощью программы «Calculator for confidence interval soroddsratio». Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$. Тест на соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга в обеих выборках проводили с помощью критерия $\chi 2$ ($p>0,05$). Для анализа межгенных взаимодействий использовался биоинформатический метод Multifactor Dimensionality Reduction (MDR). Модель прогноза и прогностический индекс развития осложнения родов получена путем математической обработки результа-

DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-147-155

тов исследований методом кластерного и пошагового дискриминантного анализа с помощью пакетов прикладных программ SPSS, Statistica for Windows 10.0. Для определения эффективности правила прогноза рассчитывали показатели чувствительности (процентное выражение частоты истинно положительных (ИП) результатов у больных пациенток) и специфичности (процентное выражение истинно отрицательных (ИО) результатов у здоровых пациенток) разработанных способов. Эффективность разработанных способов прогнозирования рассчитывали как отношение истинных результатов тестов к общему числу полученных результатов [7].

Таблица 1
Исследуемые гены и полиморфизмы
Table 1
The studied gens and polymorphisms

Локус/ locus	Последователь-ность для анализа/ Sequence for analysis	Белковый продукт/ Protein product	Полимор-физм/ Polymer-phism	SNT_ID
PPARA	CC/GAAACTAGATA	Альфа рецептор, активируемый пролифератором пероксисом/ Alpha receptor activated by peroxisome proliferator	2498G>C	Rs4253778
PPARD	AC/TCCTGTAGAG	Дельта-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом/ Delta receptor activated by a peroxisome proliferator	-87C>T	rs2016520
PPARG	G/CGTCAATAGG	Фактор транскрипции PPAR гамма/ The transcription factor PPAR gamma	P12A C>G	Rs1801282
PPARGC 1A	CACC/TGGTCTTG	Коактиватор 1a PPARG/ Co-activator 1a PPARG	S482G G>A	Rs8192678
PPARGC 1B	GC/GCTTCTTGTCTT	Коактиватор 1b PPARG/ Co-activator 1b PPARG	A203P G>C	Rs7732671
AMPD	AC/TGTGAGTATT	Ааденозинмонофосфатдезаминаза 1/ Aadenosine monophosphate deaminase 1	Q12X G>A	Rs17602729

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток относился к активному репродуктивному периоду и составил в основной группе 25,54±0,34, в группе сравнения 24,48±0,27, таким образом, не было выявлено существенных межгрупповых различий. Осложнений беременности зарегистрировано не было ни в одной из групп. По соматическому и акушерскому анамнезу группы также были сопоставимыми. Строго соблюдая критерии включения и исключения, были исключены все возможные факторы риска формирования аномалий родовой деятельности. Также нами был исключен риск формирования функционально узкого таза, как одной из причин формирования аномальной родовой деятельности, на основании пельвиметрии и антенатальной фетометрии. При анализе зрелости шейки матки на момент родов подавляющее большинство женщин с координированной родовой деятельностью имели созревающую 73 (43,45%) и зрелую 39 (23,21%) шейку матки, а при СРД — незрелую 43 (36,13%) и созревающую 43 (36,13%). В основной группе наиболее часто начало родового процесса соответствовало преждевременному излитию околоплодных вод — 50 (42,0%) и схваткам — 50 (42,0%). В группе сравнения картина кардинально менялась: наиболее часто роды начинались со схваток — 103 (61,31%); а второе по частоте место занимало преждевременное излитие околоплодных вод – 47 (27,97%). Очевидным был факт, что прелиминарный период у пациенток основной группы встречался в 2,7 раз чаще по отношению к группе сравнения. При анализе показателей характеристики родового процесса получены достоверные межгрупповые отличия основной и группы сравнения по общей продолжительности родов, продолжительности латентной, активной фаз, фазы замедления. При анализе партографии на первичную СРД указывали — удлинение латентной фазы до 10 часов, удлинение активной фазы родов до 5 часов, снижение скорости открытия шейки матки в активную фазу до 1,2 см/ч. Скорость раскрытия шейки матки в латентную фазу родов в основной группе составила 0,22±0,04 (см/ч), показатель маточной активности составил 120±15 ЕМ. У пациенток группы сравнения роды протекали на фоне координированной родовой деятельности и характеризовались следующими показателями: скорость открытия шейки матки в латентную фазу родов составила 0,46±0,08(см/ч), показатель маточной активности в этой группе составил 195±25 ЕМ. Общая продолжительность родов в основной группе составила 720 (558–847,5) мин, в группе сравнения — 560 (480–663,75) мин (p =0,000). Кроме того, необходимо также подчеркнуть, что наблюдалось увеличение безводного периода в основной группе по отношению к группе сравнения в 1,61 раз, при этом продолжительность безводного периода в основной группе составила 671 (480–802,5) мин, в то время как в группе сравнения — 417,5 (261,3–598,8) мин (p=0,000). У всех женщин исследуемых групп произошли своевременные роды. Необходимо подчеркнуть, что операция кесарево сечение проведена у 81 (68,07%) и у 10 (5,95%) у родильниц основной и контрольной группы (p3-4=0,000). Основными показаниями к опера-

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

ции кесарево сечение в основной группе служили — первичная слабость родовой деятельности — у 35 (43,21%) и ее сочетание с острой гипоксией плода — у 46 (56,79%); в группе сравнения у всех пациенток показаниями к операции была острая гипоксия плода в связи с обвитием пуповины — 6 (60%), истинным узлом пуповины - 3 (30%), выпадением пуповины — 1 (10%). Интранатальных и ранних неонатальных потерь в основной и группе сравнения не было. Средняя оценка новорожденных на 1 минуте основной группы составила 6,76±0,05 балла и достоверно была ниже соответствующего показателя группы сравнения – 7,09±0,04 балла, $p<0,05$. На 5 минуте жизни оценка новорожденных по шкале Apgar не имела существенных межгрупповых различий и составила 7,83±0,04 балла и 7,86±0,03 балла в основной и группе сравнения соответственно, $p>0,05$. В целом, количество детей, родившихся с явлениями гипоксии тяжелой и средней степени тяжести, в основной группе превосходило такой же показатель в группе сравнения — в тяжелом состоянии родилось 3 (2,52%) новорожденных основной группы и 1 (0,59%) новорожденный в группе сравнения, что, безусловно, подтверждает необходимость прогнозирования развития аномальной родовой деятельности для улучшения перинатальных исходов на фоне своевременного выбора адекватной тактики ведения своевременных родов. Наиболее значимыми для прогноза из всех показателей явились предикторы биохимических (общий белок), цитохимических (альфа-глицерофосфатдегидрогеназа), УЗИ (цервикометрия, локализация плацентации по отношению к стенкам матки), молекулярно-генетические (полиморфизм генов энергетического обмена PPARA 2498 G>C и PPARGC 1A S482G G>A) исследований. В проведенных исследованиях средние значения биохимических показателей всех обследуемых пациенток в сроке доношенной беременности не превышали референтных значений при физиологически протекающей беременности. Однако при анализе полученных результатов биохимических исследований у молодых первородящих женщин в зависимости от исхода родов были выявлены достоверные межгрупповые отличия уровня общего белка ($p=0,011$) с тенденцией к уменьшению в группе женщин, своевременные роды у которых протекали в последующем со СРД.

Клинико-экспериментальными исследованиями зарубежных авторов доказано, что активность ферментов лимфоцитов является «энзимотическим зеркалом» процессов метаболизма различных тканей, которые недоступны для непосредственного исследования [8, 9, 10, 11]. Одной из современных научных теорий развития патологии сократительной активности матки является концепция энергетического дефицита и нарушение функции митохондрий [10]. В митохондриях утеромиоцитов за несколько дней до родов над β-окислением жирных кислот и анаэробным гликолизом начинает преобладать более эффективный процесс производства АТФ — окислительное фосфорилирование (цикл Кребса). При участии фермента аденинуклеотидтранслоказы АТФ поступает в цитоплазму клетки, где он необходим для активного предродового синтеза сократительного аппарата ГМК. Недостаточность энергообеспечения на клеточном уровне способствует развитию неэффективной родовой деятельности. Активность ферментов лимфоцитов может быть применена и для оценки энергетических запасов клеток миометрия, поэтому особый интерес представляли показатели сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α-глицерофосфатдегидрогеназы (α – ГФДГ), которые определялись в лимфоцитах периферической крови, и интерпретировались, как основные показатели энергетического обмена. Степень активности α — ГФДГ в лимфоцитах в основной группе женщин оказалась в 1,3 раза выше по сравнению с группой сравнения ($p=0,000$) и составил 1,95±0,10 усл. ед. Таким образом, исследование цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов выявило зависимость изучаемых показателей при доношенной беременности от дальнейшего развития характера родовой деятельности. Следовательно, во-первых, показатели цитохимической активности ферментов лимфоцитов периферической крови могут являться прогностическими факторами развития характера родовой деятельности; во-вторых, патогенетическим фактором развития СРД можно рассматривать наличие клеточной дисфункции энергетического обмена.

Выяснение роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний, доказательство генетической уникальности каждого индивида составляют научную основу молекулярной медицины и предопределяют ее предиктивную функцию в том числе и в акушерстве [12, 13, 14]. В современной литературе мы не встретили результатов исследований, посвященных молекулярно-генетическому анализу полиморфизма генов энергообмена как предикторов развития первичной СРД у первородящих женщин. Результаты генотипирования в наших исследованиях показали, что характер распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов энергетического обмена был одинаковым в исследуемых группах и соответствовал равновесию Харди-Вайнберга. Возможное влияние особенностей полиморфных аллелей и генотипов исследуемых локусов генов PPARA, PPARD, PPARG, PPARGC 1A, PPARGC 1B и AMPD на характер родовой деятельности оценивалось с использованием общей, доминантной и мультипликативной моделей наследования. В качестве предикторов в разделяющие функции показателей по полиморфизму генов у пациенток основной группы и группы сравнения выступили PPARA 2498 G>C и PPARGC 1A S482G G>A.

Для возможности реализации прогнозирования первичной СРД был проведен дискриминантный анализ в общей сложности 285 результатов клинических, лабораторных, функциональных, молекулярно-генетических показателей у каждой из 287 беременных нашего исследования, которые рассматривались в качестве возможных предикторов осложненного те-

DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-147-155

чения родов первичной СРД. В полученных матрицах клинико-лабораторных показателей проведен пошаговый дискриминантный анализ переменных в группах женщин, роды у которых протекали с первичной СРД и КРД для выявления наиболее значимых предикторов (таблица 2).

Таблица 2
Результаты пошагового включения предикторов в разделяющие функции
Table 2
Results of step inclusion of prediction in divided function

Включенный признак/ The included sign	Шаг/ step	Лямбда Уилкса (λ)/ Lambda	F-статистика/ F-value	Значимость (p) p-value /
PPARA 2498, генотип CC, (X_1)/PPARA 2498, genotype CC, (X_1)	1	0,792604	45,00629	0,000000
Длина цервикального канала, см, (X_2)/ length of cervical channel, (X_2)	2	0,661902	43,67326	0,000000
Альфа-глицерофосфатдегидрогеназа, ед/л, (X_3)/α-GFD, (X_3)	3	0,614888	35,49109	0,000000
Плацентация по задней стенке матки, (X_4)/placentation on back wall of uterus, (X_4)	4	0,594436	28,82573	0,000000
Общий белок, г/л, (X_5)/crude protein, (X_5)	5	0,573271	25,01102	0,000000
PPARGC1A S482G, генотип AA, (X_6)/PPARGC1A S482G, genotype AA, (X_6)	6	0,553391	22,46264	0,000000

В результате пошагового дискриминантного анализа выделены информативные признаки, обладающие разделяющей силой нормы и патологии родовой деятельности, и сформировано правило прогнозирования развития первичной слабости родовой деятельности в сроке доношенной беременности у первородящих женщин, которое заключается в определении прогностического индекса (PI1), по следующей формуле:

$$PI_1 = 4{,}436X_1 - 1{,}063X_2 - 2{,}794X_3 + 1{,}065X_4 + 0{,}15X_5 - 2{,}081X_6 - 5{,}146,$$

где PI_1 — прогностический индекс; X_1 — полиморфизм гена PPARA 2498 (генотип CC — 1, генотип GG или генотип GC — 0); X_2 — длина цервикального канала, см; X_3 — СЦК α-ГФДГ, ед./л, X_4 — наличие/отсутствие плацентации по задней стенке матки (1/0); X_5 — общий белок, г/л; X_6 — полиморфизм гена PPARGC1A S482G (генотип AA — 1; генотип GG или генотип GA — 0); константа = – 5,146. Факторы риска полиморфизма генов энергетического обмена вводятся в соответствии с его наличием (0 — отсутствие фактора, 1 — фактор присутствует).

При $PI_1 > 0$ делают заключение о низком риске развития первичной слабости родовой деятельности, прогноз благоприятный, при $PI_1 \leq 0$ делают заключение о высоком риске развития первичной слабости родовой деятельности, прогноз неблагоприятный.

Оценка эффективности предлагаемого способа прогнозирования оценивалась методом экзамена на независимой обучающей и контрольной выборках, сформированной датчиком случайных чисел. В обучающей выборке (174 женщины) правильное распознавание для координированной родовой деятельности составило 77,08% (специфичность способа) и для слабости родовой деятельности — 82,05% (чувствительность способа). Эффективность способа составила 79,3%. Доказательством высокой вероятности прогнозирования патологии родовой деятельности в исследуемых группах женщин явилось нулевое значение ошибок в обучающей и экзаменационной выборках.

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования первичной СРД у первородящих женщин основан на биохимическом, цитохимическом исследованиях крови беременных женщин, проведении цервикометрии, ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса, проведении молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов энергообмена в сроке доношенной беременности с последующим подсчетом прогностического индекса. В предлагаемой модели прогнозирования первичной СРД впервые в акушерстве использованы данные молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов энергетического обмена. Очевидно, большим преимуществом является малая инвазивность необходимых исследований для проведения прогноза, так как они основаны на функциональных исследованиях и определении параметров периферической крови. Прогностическая точность полученного прогностического правила оценивалась методом экзамена на независимой обучающей, экзаменационной выборке, сформированной датчиком случайных чисел и дополнительно обследованных 25 беременных женщин, идентичных по критериям включения и исключения исследуемых нами беременных. Для уменьшения процента пропущенной патологии приоритет при принятии прогностического решения отдавался в пользу патологии, при этом тяжелых перинатальных исходов получено не было.

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

Клинические примеры применения правила прогноза.

Пример 1. Пациентка М., 26 лет. История № …, первобеременная поступила в отделение дородовой госпитализации в сроке гестации 39,8–40 недель, для родоразрешения. Соматический анамнез спокойный. При проведении цервикометрии диагностирована длина цервикального канала 4,5 см. При ультразвуковом исследовании фето-плацентарного комплекса визуализирована плацентация по задней стенке матки. При исследовании биохимического анализа крови за 3–4 дня до предполагаемого срока родов получены результаты: общий белок 62,7 г/л, СЦК α-ГФДГ 1,7 ед./л. После проведения молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов энергообмена выявлено, что у данной пациентки имеется гомозиготный полиморфизм гена PPARA 2498 (генотип CC) и гомозиготный полиморфизм гена PPARGC1A S482G (генотип AA). При расчете прогностический индекс PI1 = – 1,854. Через 4 дня после проведенного обследования у пациентки развилась спонтанная родовая деятельность, которая осложнилась развитием первичной слабости родовой деятельности, не поддающейся терапевтической коррекции окситоцином, длительным безводным периодом. Родильница была родоразрешена путем операции кесарево сечение.

Пример 2. Пациентка О., 25 лет. История № …, первобеременная поступила в отделение дородовой госпитализации в сроке гестации 39–40 недель, для родоразрешения. Соматический анамнез спокойный. При проведении цервикометрии диагностирована длина цервикального канала 2,5 см. При ультразвуковом исследовании фето-плацентарного комплекса визуализирована плацентация по передней стенке матки. При исследовании биохимического анализа крови за 3–4 дня до предполагаемого срока родов получены результаты: общий белок 65,2 г/л, СЦК α-ГФДГ 1,9 ед./л. После проведения молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов энергообмена выявлено, что у данной пациентки имеется гомозиготный полиморфизм гена PPARA 2498 (генотип CC) и гетерозиготный полиморфизм гена PPARGC1A S482G (генотип GA). При расчете прогностический индекс PI1 = 1,104. Через 3 дня, после проведенного обследования у пациентки развилась спонтанная координированная родовая деятельность, произошли вагинальные роды с благополучным исходом для матери и новорожденного.

Безусловно, литературный поиск показал наличие способов прогнозирования аномальной родовой деятельности. Например, известен способ прогнозирования аномалий родовой деятельности накануне родов, основанный на результатах ультразвуковой эхографии области тела матки на границе с нижним сегментом. При выявлении гиперэхогенной линии на фоне гипоэхогенного миометрия прогнозируется развитие аномальной родовой деятельности. Однако данный способ не позволяет дифференцировать гипотоническую и гипертоническою родовую деятельность. На основании феномена «созревания» шейки матки Е. А. Чернуха предложил способ, позволяющий прогнозировать характер родовой деятельности по степени «зрелости шейки матки, определяемой по данным влагалищного исследования накануне родов. При этом используется балльная оценка по шкале Bishop в модификации Е. А. Чернухи (1999 г.). При степени зрелости шейки матки до 4 баллов делается вывод о возможности развития аномальной родовой деятельности [1]. Однако основным недостатком этого метода является субъективность оценки параметров. Результаты ультразвукового исследования показали, что пальпаторное исследование шейки матки недооценивает ее длину в среднем на 10,0–15,0 мм. Данные закономерности отмечают в своих работах ряд авторов, проводивших сравнительный анализ между влагалищным исследованием и УЗИ шейки матки. В литературе имеются единичные работы, посвященные прогностической ценности состояния шейки матки перед началом индукции родов, полученных с помощью интравагинальной эхоскопии и клинической оценкой по шкале Bishop. На основании результатов этих исследований авторами сделан вывод о том, что сочетание цервикальной «зрелости» более 5 баллов по шкале Bishop и величине шеечного угла более 70º является прогностически благоприятным фактором эффективности индукции родов и родоразрешения через естественные родовые пути с благоприятным исходом для матери и новорожденного [1, 15]. Однако существующий в настоящее время клинический подход к прогнозированию аномалий сократительной деятельности матки не даёт желаемого эффекта. Очевидно, прогнозирование первичной СРД у молодых первородящих женщин без включения лабораторных, цитохимических, иммунологических, гормональных показателей, состояния фетоплацентарного комплекса проблематично и не абсолютно.

Таким образом, результат проведенного исследования дал возможность предложить модель прогнозирования развития первичной СРД в антенатальном периоде для своевременного выявления беременных группы риска, выбора оптимальной тактики ведения родов, снижения перинатальной заболеваемости и смертности, а, следовательно, имеет медико-социальную значимость для первородящих женщин.

Заключение

Несмотря на многочисленные исследования как клинического, так и экспериментального характера, этиология и патогенез первичной слабости родовой деятельности остаются не до конца изученными. На основании результатов исследования патогенеза первичной СРД как болезни энергетического обмена, созданная модель раннего прогнозирования в перинатальном периоде в сроке доношенной беременности первичной СРД может быть широко использована в клиническом акушерстве для выполнения профилактических мероприятий и предупреждения развития данного осложнения своевременных родов и перина-

DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-147-155

тальных потерь. Предлагаемый способ прогноза первичной СРД даёт возможность своевременного выявления беременных группы высокого риска по развитию первичной слабости родовой деятельности, что позволяет своевременно выбрать верную акушерскую тактику, тем самым реализовать успешные роды, снизить перинатальную заболеваемость и смертность. Разработанная методика прогнозирования первичной слабости родовой деятельности имеет ряд преимуществ по сравнению с известными способами, которые заключаются в следующем: она является удобной в исполнении при использовании минимального количества исследуемого материала, обеспечивает быстрое получение необходимой информации, имеется возможность проведения молекулярно-генетического обследования и консультирования при планировании беременности. Следовательно, дальнейшая разработка и внедрение в практическое акушерство новых и известных способов прогнозирования аномалий родовой деятельности внесут свой вклад в достижение основных целевых показателей научной и практической платформ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернуха Е.А. Родовой блок. М.:Триада-Х; 1999.

2. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. М.: МЕДпресс; 2006.

3. Баев О.Р., Комиссарова Л.М., Пучко Т.К., Васильченко О.Н., Мальбахова Е.Т., Полянчикова О.Л., Шифман Е.М. Базовый протокол ведения родов. Акушерство и гинекология. 2011; Прил. 4: 3-10

4. Крицкая И.А. Особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей со слабостью родовой деятельности: автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва, 2005.

5. Серов В.Н., Горошилина Г.С., Кожин А.А. Ранняя диагностика и прогнозирование первичной слабости родовой деятельности у женщин из групп акушерского риска. Журнал Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. 2006; 1: 17-8.

6. Хасанов А.А., Бакирова И.А. Перспективные направления в изучении механизмов развития аномалий сократительной деятельности матки (обзор литературы). Альманах современной науки и образования. 2010; 3: 98-103.

7. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований. М.: Медицина; 1990.

8. Соловьева А.С., Супрун С.В., Ягупова А.В., Ефименко М.В. Некоторые показатели морфофункциональной активности лимфоцитов периферической крови у женщин с осложненным течением беременности Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016; 61: 84-9.

9. КлембовскийА.И., Сухоруков В.С. Проблема энергетической дисфункции клеток при патологии человека (патогенез и коррекция). Вестник Российской Академии естественных наук. 2007; 4: 62 -9.

10. Абрамченко В.В. Концепция энергетического дефицита и нарушение функции митохондрий. Журнал акушерства и женских болезней. 2001; 4: 46-52.

11. Holt I.J., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 1988; 331: 717-19.

12. Кан Н.Е., Донников А.Е., Тютюнник В.Л., Кесова М.И., Демура Т.А. Молекулярно-генетические предикторы слабости родовой деятельности. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 27-32.

13. Баранов В.С., ред. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.:

REFERENCES

1. Chernukha E.A. Family block. M.: Triad-X; 1999 (in Russ).

2. Sidorova IS Physiology and pathology of labor. M .: the MEDpress; 2006 (in Russ).

3. Baev OR, Komissarova LM, Puchko TK, Vasilchenko ON, Malbakhova ET, Polyanchikova OL, Shifman EM Basic protocol of labor management. Obstetrics and gynecology. 2011; Ad. 4: 3-10 (in Russ).

4. Kritskaya I.A. Features of the course of the early neonatal period in newborns from mothers with weakness of labor: author's abstract. Dis. ... cand. honey. Sciences. Moscow, 2005 (in Russ).

5. Serov VN, Goroshilina GS, Kozhin AA Early diagnosis and prognosis of primary weakness of labor in women from groups of obstetric risk. Journal of the Russian Association of Obstetricians-Gynecologists. 2006; 1: 17-8 (in Russ).

6. Khasanov AA, Bakirova I.A. Prospective directions in studying the mechanisms of the development of abnormalities of contractile activity of the uterus (literature review). Almanac of modern science and education. 2010. No. 3: pp. 98-103 (in Russ).

7. Ivanov Yu.I., Pogorelyuk ON Statistical processing of the results of biomedical research. M .: Medicine; 1990 (in Russ).

8. Solovieva AS, Suprun SV, Yagupova AV, Efimenko MV Some indicators of the morphofunctional activity of peripheral blood lymphocytes in women with complicated course of pregnancy. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2016; 61: 84-9 (in Russ).

9. Klembovsky, I.I., Sukhorukov V.S. The problem of energy dysfunction of cells in human pathology (pathogenesis and correction). Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences. 2007; 4: 62 -9 (in Russ).

10. Abramchenko V.V. The concept of energy deficiency and the dysfunction of mitochondria. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2001. No. 4. pp. 46-52 (in Russ).

11. Holt I.J., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 1988; 331: 717-19.

12. Kan NE, Donnikov AE, Tyutyunnik VL, Kesova MI, Demura TA Molecular-genetic predictors of the weakness of labor. Obstetrics and gynecology. 2014. No. 4. pp. 27-32 (in Russ).

13. Baranov VS, ed. The genetic passport is the basis of

print ISSN 2073-9125
on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

Н-Л; 2009.
14. Algovik M., Nilson E.,Cnattingius S., Lichtenstein P. Genetic influence on dystocia. Acta. Obstet. Ginecol. Scand. 2004; 83(9): 832-837.
15. Гришаева Л.А., Чехонацкая М.Л., Рогожина И.Е., Яннаева Н.Е. Ультразвуковая оценка состояния шейки матки перед родами. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6(2): 288-92.

individual and predictive medicine. St. Petersburg: N-L; 2009 (in Russ).
14. Algovik M., Nilson E., Cnattingius S., Lichtenstein P. Genetic influence on dystocia. Acta. Obstet. Ginecol. Scand. 2004. No. 83 (9). pp. 832-837.
15. Grishaeva L.A., Chekhonatskaya M.L., Rogozhina I.E., Yannaeva N.E. Ultrasonic evaluation of the cervix before delivery. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2010. No. 6 (2). pp. 288-92 (in Russ).

Автор
Миляева Наталья Маратовна
Уральский государственный медицинский университет
к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
soneta64@rambler.ru

Author
Natalia M. Milyaeva
Ural State Medical University
Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology
Str. Repin, 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation
soneta64@rambler.ru