

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

На правах рукописи

НЕСТЕРОВ ВИТАЛИЙ ФЁДОРОВИЧ

**РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПЕРВИЧНОЙ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Ковалев В.В.

Екатеринбург – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Эпидемиология первичной слабости родовой деятельности.....	11
1.2 Классификация аномалий родовой деятельности.....	13
1.3 Значимость изучения проблемы первичной слабости родовой деятельности.....	18
1.4 Современные представления об этиопатогенезе первичной слабости родовой деятельности.....	20
1.5 Диагностические и прогностические критерии развития первичной слабости родовой деятельности.....	22
1.6 Роль иммунологических факторов в развитии первичной слабости родовой деятельности.....	26
1.7 Участие энергетических механизмов в формировании первичной слабости родовой деятельности.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Методы исследования.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	50
3.1 Клиническая характеристика исследуемых групп.....	50
3.2 Анализ течения родов в исследуемых группах.....	60
3.3 Перинатальные исходы у пациенток в исследуемых группах.....	66
3.4 Оценка биохимических показателей накануне родов в исследуемых группах.....	69
3.5 Оценка содержания ферментов клеточного энергообмена в исследуемых группах накануне родов.....	75

3.6 Особенности гуморального звена иммунитета у женщин со слабостью родовой деятельности.....	82
3.7 Решающее правило прогноза первичной слабости родовой деятельности.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89.
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Одной из актуальных проблем современного акушерства является изучение особенностей сократительной деятельности матки (СДМ) при спонтанных и индуцированных родах, чтобы своевременно выявлять патологию родовой деятельности, которая существенно влияет на исход родов как для матери, так и для плода [5].

Первичная слабость родовой деятельности занимает одно из основных мест среди показаний к оперативному родоразрешению - кесарево сечение, акушерские щипцы, вакуум экстракции плода, что приводит к увеличению числа женщин с рубцом на матке, неврологической заболеваемости новорожденных детей, перинатальным потерям [46]. Особенности развития родовой деятельности, а, следовательно, и исход родов во многом определяет готовность организма к родам, формирующаяся в предродовом периоде [47].

Несмотря на многочисленные исследования механизмов регуляции сократительной деятельности матки в эксперименте и в клинике, этиология и патогенез СРД остаются недостаточно изученными: не установлена генетическая основа маточной активности, отсутствует общепринятая теория индукции родов, не уточнена роль митохондриальных нарушений в механизме энергетического дефицита при аномалиях родовой деятельности (АРД) в конце беременности и в родах. Исследование биоэнергетики представляют особый интерес, поскольку все без исключения обменные процессы в органах, тканях, клетке и субклеточных структурах являются энергозависимыми. На уровне клетки именно митохондрии характеризуют функцию тканевого дыхания и энергообеспечения. Эти органеллы, как основная система генерации аденозинтрифосфата (АТФ) в организме, одни из первых реагируют на изменения энергетических требований органов в

условиях патологии. Сведения о митохондриях миоцитов при доношенной беременности очень немногочисленны. Недостаточность знаний по механике сокращения основной структурной единицы миометрия - высокоспециализированной гладкомышечной клетки - является одним из факторов тормозящих изучение патогенеза нарушений сократительной деятельности матки.

На основании особенностей анамнеза на современном этапе выделены группы беременных высокого риска по развитию СРД. Однако, существующий в настоящее время клинический подход к прогнозированию аномалий сократительной деятельности матки не даёт желаемого эффекта. Прогнозирование СРД без включения лабораторных, цитохимических, иммунологических, гормональных показателей, состояния фетоплацентарного комплекса проблематично и не абсолютно.

Клинико-экспериментальными исследованиями доказано, что активность ферментов лимфоцитов является «энзимотическим зеркалом» процессов метаболизма различных тканей, которые недоступны для непосредственного исследования. Данные исследования могут быть применены и для оценки энергетических запасов клеток миометрия [67]. Первичная слабость родовых сил является причиной гипоксии плода и асфиксии новорожденного, травматизма плода при длительном течении родов, его внутриутробного инфицирования при длительном безводном промежутке, а также травматизма, септических осложнений и маточных кровотечений у матери. Поэтому прогнозирование и профилактика первичной слабости является актуальной проблемой современного акушерства [1,84].

Цель исследования

Разработать метод прогнозирования первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин на основе изучения роли иммунологических и энергетических механизмов в ее формировании для

улучшения исходов родов.

Задачи исследования

1. Изучить анамнестические и клинические факторы риска развития первичной слабости родовой деятельности и оценить перинатальные исходы у первородящих женщин.
2. Оценить показатели энергетического обмена у пациенток с первичной слабостью родовой деятельности.
3. Определить участие гуморальных факторов в развитии первичной слабости родовой деятельности.
4. Разработать правило прогноза развития первичной слабости родовой деятельности на основании наиболее информативных показателей и предложить научно-обоснованный алгоритм выбора акушерской тактики, при высоком риске развития данной патологии.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально логических, общенаучных и специфичных методов и основах доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено сравнительное проспективное когортное сплошное исследование с участием беременных женщин г. Екатеринбурга и Свердловской области. В работе использованы клиничко-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических

исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, III конгрессе акушеров-гинекологов Уральского федерального округа, научно-практической конференции с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (14-15 октября 2014г, Екатеринбург), II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» Екатеринбург 23-25 апреля 2015 г, конгресса акушеров-гинекологов Уральского федерального округа и V Российского-Германского конгресса акушеров-гинекологов (14-16 октября 2013 года, г. Екатеринбург), получено призовое место на конкурсе молодых ученых, в рамках научно-практической конференции в рамках международного конгресса «Репродуктивное здоровье семьи – гарантия безопасности государства» (16-17 октября 2015года).

Автором, совместно с научным руководителем, определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично проводилось ведение родов у всех пациенток, входящих в исследование. Освоена методика определения количественного содержания ферментов клеточного энергообмена в лимфоцитах периферической крови цитохимическим методом в модификации Р.П.Нарциссова. Систематизация исходных данных, проведение статистической обработки, обобщение и интерпретация полученных научных результатов, подготовка публикаций по выполненной работе проводилось в соавторстве с научным руководителем д.м.н. проф. Ковалевым В.В.

Степень разработанности темы исследования

Перспективным направлением представляется исследование состояния иммунологической резистентности женского организма накануне родоразрешения во взаимосвязи с особенностями ее энергетического обмена. В последние годы в мировой литературе появились публикации о роли медиаторов воспаления во время беременности и в родах [73]. Кроме того особый интерес представляет взаимодействие и влияние определенных цитокинов на известные активаторы и инициаторы родовой деятельности [39].

Таким образом, необходимость комплексных исследований патогенеза и прогнозирования слабости родовой деятельности явилось основанием для выполнения этой работы.

Положения выносимые на защиту

1. Факторами риска формирования первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин являются индекс массы тела и анемия, снижение показателя маточной активности в латентную фазу.
2. Высокий уровень ферментов клеточного энергообмена (сукцинатдегидрогеназы, и альфаглицерофосфатдегидрогеназы) в лимфоцитах периферической крови значительно увеличивают риск возникновения первичной слабости родовой деятельности.
3. Снижение продукции внутриклеточных провоспалительных цитокинов накануне родов и смещение их баланса в сторону Th2 пути иммунного ответа, ассоциируется с формированием первичной слабости родовой деятельности.
4. Разработанный способ прогнозирования первичной слабости родовой деятельности позволяет сформулировать алгоритм ведения родов у пациенток с факторами риска первичной слабости родовой

деятельности и своевременного выбора тактики для улучшения их перинатальных исходов.

Научная новизна

Впервые получены новые данные о роли энергетических процессов в развитии первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин. Показана взаимосвязь иммунологических факторов и функционального состояния митохондрий при возникновении первичной слабости родовой деятельности.

Теоретическая и практическая значимость

Расширены представления о роли иммунологических и энергетических факторах риска развития первичной слабости родовой деятельности у молодых первородящих женщин накануне родов. На основе разработанного правила прогноза сформирован алгоритм тактики ведения в сроке доношенной беременности накануне родов у молодых первородящих женщин с высоким риском развития первичной слабости родовой деятельности.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в работу консультативно-диагностического и отделения патологии беременных №1 ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Областного перинатального центра ГБУЗ "Областная детская больница" (г. Екатеринбург). Материалы диссертации используются в преподавании данного раздела на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. По результатам исследования получена приоритетная справка по заявке на изобретение: «Способ прогнозирования первичной гипотонической дисфункции матки у первородящих женщин» №2015128117/22 от 10.07.15

Разработаны методические рекомендации «Метод прогнозирования первичной слабости родовой деятельности», приняты на заседании Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ от 1 декабря 2015.

Публикации

По теме работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 тезисов, 7 статей, из них 6 работ – опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней докторов и кандидатов наук.

Объем работы и ее структура диссертации

Диссертация изложена на страницах 115 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц, иллюстрирована 7 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 146 источников, в том числе 106 – отечественных и 41 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология первичной слабости родовой деятельности

Охрана здоровья матери, плода и новорожденного одна из важнейших первостепенных задач медицинской науки и практики. В настоящее время, благодаря улучшению социально-экономических условий в стране, отмечается увеличение рождаемости, что неизбежно приводит к необходимости создания оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранения ее здоровья и обеспечения рождения здорового ребенка [25]. Однако наряду с достигнутыми успехами в области демографии и здравоохранения, отмечаются и некоторые неблагоприятные тенденции. В настоящее время частота аномалий родовой деятельности не имеет тенденции к снижению и колеблется от 7% до 33% по отношению ко всем родам. Это обусловлено отсутствием единых критериев диагностики данной патологии, разнообразием клинических проявлений, отсутствием четкой клинико-патофизиологической классификации [68].

Поскольку роды являются завершающим этапом беременности, и от правильности их ведения во многом зависит состояние матери и новорожденного, изучение физиологии и патологии процесса родов привлекает к себе пристальное внимание современных исследователей [82]. Наиболее типичное осложнение родового акта, по-прежнему, представляют

собой аномалии родовой деятельности. Их частота остается стабильно высокой и по данным разных авторов встречаются у 7 - 30% женщин, причем в последние годы этот показатель имеет тенденцию к росту [1,2,4]. Подобное расхождение показателей частоты аномалий родовой деятельности по данным различных литературных источников обусловлено отсутствием четких критериев их диагностики, разнообразием клинических проявлений, отсутствием четкой клинико-патофизиологической классификации [75].

Значение данной проблемы определяется не только высокой частотой возникновения аномалий сократительной деятельности матки, но и многообразием их неблагоприятных последствий для организма матери, плода и новорожденного ребенка [3]. Аномалии родовой деятельности (АРД) являются основной причиной возникновения осложнений в родах и послеродовом периоде, как у рожениц, так и новорожденных. Материнская и перинатальная заболеваемость и смертность плодов и новорожденных увеличивается как следствие роста оперативных родов и родового травматизма. Кроме того, независимо от состояния при рождении, у 30% новорожденных наблюдается нарушение адаптации в течение раннего неонатального периода, что требует дальнейшего лечения этих детей [5].

Также аномалии родовой деятельности во многом определяют частоту и структуру оперативного родоразрешения, являясь одним из основных показаний к кесаревому сечению в родах [45, 48, 80, 113]. В структуре экстренного абдоминального родоразрешения они стабильно занимают 2—3 места, достигая, по данным литературы, 37% [8, 24, 28, 43, 66]. С нарушениями сократительной деятельности матки непосредственно связаны до 68% случаев операций кесарева сечения, выполненных по экстренным показаниям [104, 119].

1.2. Классификация аномалий родовой деятельности

Несмотря на значимость проблемы, в настоящее время можно констатировать отсутствие заметных сдвигов в лечении аномалий сократительной деятельности матки, что обусловлено не только разнообразием причин, но и отсутствием единого взгляда на патогенез этого тяжелого осложнения родового акта [17]. Это затрудняет также разработку классификации аномалий родовой деятельности. Попытки разработать классификацию, основанную на клинической картине и учитывающую патофизиологические особенности аномальной сократительной деятельности, в течение последних пятидесяти лет осуществлялись неоднократно, однако, по мнению А.Д. Подтетенева и соавт. (2004), они не принесли ожидаемых результатов [60].

В зарубежной литературе вообще отсутствует чёткая градация аномалий родовой деятельности. Они рассматриваются в рамках широкого термина «*dystocia*» (буквально – «трудное рождение»), под которым подразумеваются любые трудности, замедляющие или останавливающие прогрессирование родового акта при родах *per vias naturalis* [57].

В основу большинства современных западных классификаций положена классификация Н. Yung (1974), которая объединяет все формы аномалий родовой деятельности одним понятием – дистоция, которая включает следующие расстройства: 1) слабость сокращений; 2) гиперактивная родовая деятельность; 3) гипертоническая родовая деятельность, возникающая за счёт пассивного растяжения матки, эссенциального гипертонуса, тахисистолии [138].

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра Всемирной организации здравоохранения (1995) нарушения родовой деятельности отнесены в

рубрику (060-075) «осложнения родов и родоразрешения» и имеют следующие подрубрики:

- первичная слабость родовой деятельности;
- вторичная слабость родовой деятельности;
- другие виды слабости родовой деятельности (атония матки, беспорядочные схватки, гипотоническая дисфункция матки);
- стремительные роды;
- гипертонические, некоординированные и затянувшиеся сокращения матки (контракционное кольцо, дистоция, дискоординированная родовая деятельность, сокращения матки в виде песочных часов, гипертоническая дисфункция матки, тетанические нарушения, дистоция матки).

Н.В. Оноприенко, И.С. Сидорова (1987) выделяют следующие формы аномалий родовой деятельности: патологический прелиминарный период; дискоординация родовой деятельности; стремительные роды; контракционное кольцо (сегментарная дистоция); тетанус матки (гипертоническая форма слабости родовой деятельности); тотальная дистоция матки [54].

В России в настоящее время наиболее широкое распространение получила классификация Л.С. Персианинова и Е.А. Чернухи (1979):

1. Слабость родовой деятельности: а) первичная, б) вторичная, в) слабость потуг.
2. Чрезмерно сильная родовая деятельность (гиперактивность матки).
3. Дискоординированная родовая деятельность: а) дискоординация, б) гипертонус нижнего сегмента, в) судорожные схватки (тетания матки), г) дистоция матки
4. Патологический прелиминарный период [57].

1.3.Значимость изучения проблемы слабости родовой деятельности

Первичная слабость родовых сил является причиной гипоксии плода и асфиксии новорожденного, травматизма плода при длительном течении родов, его внутриутробного инфицирования при длительном безводном промежутке, а также травматизма, септических осложнений и маточных кровотечений у матери. Поэтому прогнозирование и профилактика первичной слабости является актуальной проблемой современного акушерства [15].

Утомление мускулатуры матки, нарушение ее моторной функции при слабости родовой деятельности является одной из главных причин отрицательного влияния на организм плода и новорожденного [5, 6, 87].

Особенностями неонатального периода у детей от матерей со слабостью родовой деятельности являются снижение благоприятных исходов, ранней адаптации новорожденных с превалированием перинатальных поражений ЦНС и двукратным увеличением частоты пери- и интравентрикулярных кровоизлияний на фоне церебральной ишемии при статистически значимом росте числа неонатальных спинальных травм [39]. В результате автор предлагает рассматривать новорожденных от матерей с первичной слабостью родовой деятельности в качестве группы риска по развитию перинатального поражения ЦНС, которая требует пристального клинического динамического наблюдения в первые сутки после рождения в связи с высокой угрозой развития тяжелого состояния и судорожного синдрома.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время около 65% всех родов, осложненных СРД, заканчивается применением утеротоников. При этом увеличение дозы вводимого в родах окситоцина приводит к росту частоты гипоксии плода [69]. Необходимо также отметить, что эффективность лечения СРД остается недостаточной и составляет только 85%, а введение утеротоников небезопасно для матери и

плода [117]. Так, по данным Т.З. Овешниковой (2005) монотерапия слабости родовой деятельности окситоцином приводит к снижению двигательной активности плода, появлению патологических дыхательных движений плода, нарушению реактивности сердечно-сосудистой системы плода, снижению защитно-приспособительных возможностей плода и нарушению кислородного гомеостаза плода [53]. Как следствие, изолированное использование окситоцина приводит к повышению частоты церебральной ишемии на 10%, и к развитию аспирационного синдрома у новорожденных.

Более того, использование утеротоников и, в частности, окситоцина, может привести к обратному эффекту – атонии матки и дисфункции родовой деятельности, что, в свою очередь, обуславливает необходимость проведения оперативного родоразрешения [110].

Кроме того, в случае развития слабости родовой деятельности **в связи** либо с отсутствием эффекта от родостимуляции, либо по поводу возникновения дистресса плода, роды достаточно часто заканчиваются путем операции кесарева сечения [35]. По мнению ряда исследователей, расширение показаний к абдоминальному родоразрешению при слабости родовой деятельности привело к увеличению частоты кесарева сечения на 30-50% [14, 98, 126]. Не стоит забывать, что чрезмерное увеличение частоты оперативных родоразрешений не приводит к улучшению показателей перинатальной заболеваемости и смертности, а материнская смертность при оперативных родах в 15 раз выше, чем при самопроизвольных родах [40].

Остается малообъяснимым тот факт, что согласно статистике аномалии сократительной деятельности матки наиболее часто (в 70-80% случаев), развиваются у первородящих, соматически здоровых женщин [18, 51]. По данным С.В. Раушкиной (2002) частота слабости родовой деятельности в популяции первобеременных женщин составляет $329 \pm 13\%$ [68]. Н. Kjaergaard с соавт. указывают, что частота СРД у первобеременных достигает

37%, причем это состояние диагностируется преимущественно во втором периоде родов [110]. Кроме того, в некоторых исследованиях отмечается, что слабость родовой деятельности у первобеременных является фактором риска ее развития и при последующих беременностях [118].

Как известно, основным критерием для оценки интенсивности родовой деятельности является оценка влияния схваток и потуг на динамику раскрытия шейки матки, продвижения головки плода по родовому каналу. При нормальном течение родов от начала схваток до полного раскрытия проходит до 10 часов, а от полного раскрытия до рождения ребенка 1,5-2 часов. При слабости родовой деятельности это время удлиняется до 14-20 часов [29]. Для первичной слабости характерны следующие клинические признаки:

- возбудимость и тонус матки снижены;
- схватки (а затем и потуги) с самого начала остаются редкими, короткими, слабыми, частота не превышает 1-2 за 10 минут, длительность - 15-20 секунд, сила сокращения слабая (амплитуда ниже 30 мм рт. ст.);
- схватки носят регулярный характер, малоболезненные;
- из-за низкого интрамиометрального и внутриамниотического давления снижен суммарный эффект действия: замедленно протекают структурные изменения шейки матки и раскрытие маточного зева; предлежащая часть плода медленно продвигается по родовому каналу, долго задерживается в каждой плоскости малого таза;
- нарушена синхронность процессов раскрытия шейки и продвижения плода по родовому каналу;
- плодный пузырь вялый, в схватку наливается слабо;
- при влагалищном исследовании во время схватки края маточного зева остаются мягкими, легко растяжимыми.

Продолжительность родов при первичной слабости родовой деятельности резко увеличивается, что приводит к утомлению рожениц.

Нередко имеет место несвоевременное излитие околоплодных вод, удлинение безводного промежутка, инфицирование половых путей, гипоксия и гибель плода. Длительное стояние головки плода в одной плоскости может вызвать сдавление и некроз мягких тканей и, как следствие, образование мочеполовых и кишечно-половых свищей.

1.4. Современные представления об этиопатогенезе слабости родовой деятельности

Несмотря на многочисленные исследования, как клинического так и экспериментального характера, этиология и патогенез СРД остаются не до конца изученными.

В настоящее время считается, что характер механизма сократительной активности миометрия определяется нейрогуморальной регуляцией сокращений мышц матки с участием большого числа гормонов, медиаторов и биологически активных веществ, действие которых особенно усиливается в конце беременности - в период подготовки матки к родам и в родах. При этом в регуляции сократительной деятельности миометрия важное значение имеет взаимодействие этих веществ в организме, состояние и чувствительность к ним рецепторного аппарата цитоплазматической мембраны миоцитов; соотношение между плодовыми и материнскими простагландинами, медиаторами симпатической (норадреналин) и парасимпатической (ацетилхолин) вегетативной нервной системы, степень активности биохимических процессов в клетках, миграция водителя ритма (пейсмекера) и многое другое [6, 139]. Ранее выполненные работы по изучению механизмов сокращений мышц матки и нейрогуморальной регуляции ее сократительной активности, позволили установить влияние нарушений функций центральной и вегетативной нервных систем, а также уровень содержания некоторых

биологически активных веществ, метаболитов и гормонов на характер сократительной деятельности матки, течение беременности и родов [64].

В этой связи многие исследователи полагают, что общая **д**изадаптация женского организма занимает ведущее место в патогенезе нарушений сократительной деятельности матки, способствуя развитию девиантного прелиминарного периода, формированию осложнений акта родов и перинатальной патологии [3].

В результате некоторых исследований было также выявлено, что первичная СРД является результатом функциональных нарушений в системе регуляции контрактальной активности миометрия: высших отделов ЦНС, мезодиенцефальных и лимбических структур, эпифизарного и гипофизарного комплексов, матке как эффекторе в результате дизадаптированности организма. По современным представлениям, одним из ведущих факторов патогенеза первичной СРД, является оксидативный стресс, проявляющийся накоплением в тканях свободных радикалов, ведущих к интенсивному перекисному окислению липидов мембран нейронов, что ведет к нарушению механизмов саморегуляции вегетативных комплексов [74].

Другие исследователи полагают, **что** ключевую роль в развитии СРД играет снижение концентрации окситоцина плазмы, а также рецепторов к нему в миометрии. При этом имеет место относительная независимость родовой деятельности от уровня половых стероидов — эстрадиола и прогестерона [78].

Большое значение придается и нарушению процессов, обеспечивающих сопряжение функции отдельных миоцитов. Координация сократительных циклов бесчисленных гладкомышечных клеток осуществляется с помощью щелевых контактов, превращающих миометрий в гигантский морфофункциональный синцитий. К моменту наступления родов происходит замена щелевых контактов, построенных из коннексина $\alpha 26$, на щелевые контакты, сформированные из коннексина $\alpha 43$. Последний

характеризуется высокой проводимостью, необходимой для распространения процессов сокращения. Сообщается о снижении экспрессии коннексина α_4 и синдекана-3, а также о неравномерности их распределения в утеромиоцитах при затяжных родах и слабости СДМ, что указывает на роль этих белков в обеспечении нормальной родовой деятельности [127].

Одним из направлений исследований механизмов развития СРД является разработка концепции о β -адренорецепторном ингибирующем механизме, согласно которой, адреналин и/или эндогенный β -адреномиметик за счет активации β -адренорецепторов (β -АР) миоцитов матки тормозят спонтанную и вызванную сократительную активность (СА) миометрия, способствуя тем самым физиологическому течению беременности [47, 70]. С.В. Братухина (1997) в своем исследовании установила, что недостаточное предродовое снижение силы β -адренергического механизма проявляется в сохранении у рожениц высокой β -адренореактивности миометрия и высокого уровня в крови гуморальных компонентов этого механизма, т.е. эндогенного β -адреномиметика и эндогенного сенсibilизатора β -адренорецепторов [12]. Этот механизм препятствует повышению возбудимости миометрия, необходимого для формирования эффективной сократительной деятельности матки и тем самым приводит к развитию первичной слабости родовой деятельности. При этом предпосылкой для недостаточного предродового снижения силы β -адренергического механизма ввиду уменьшения адаптационных возможностей организма женщины автор считает неблагоприятные социально-экономические факторы.

Также в ряде исследований были выявлены и другие факторы риска развития слабости родовой деятельности. Например, по мнению некоторых исследователей, существенную роль играет возраст. Однако в исследовании О.Р. Баева (2005) продемонстрировано, что у первородящих женщин старше 30 лет наряду с некоторым увеличением вероятности затяжных родов частота быстрых родов в 7 раз превышает таковую у первородящих моложе 30 лет [9]. Указывается на высокую частоту слабости родовой деятельности у юных

женщин. В то же время есть данные, что их основное отличие от беременных более старшего возраста заключается в частоте дискоординации СДМ, которая наблюдается у юных в 6 раз чаще [38].

Безусловным фактором высокого риска развития СРД считается срок беременности 42 недели и более. Кроме того, к аномалиям родовой деятельности в виде ее слабости, приводят ожирение и метаболический синдром. При ожирении III степени частота аномалий СДМ составляет 33%. В то же время недостаточное физическое развитие, связанное с плохим питанием и социальными факторами, также может являться причиной осложнений в родах, в том числе и слабости родовой деятельности [111]. На ожирение в качестве фактора риска развития СРД указывает и E.F. Magann с соавт. [131].

В исследовании Н. Kjaergaard с соавт. по изучению факторов риска развития СРД были выделены такие факторы, как употребление кофеина в дозе 200-299 мг/сут, зрелый возраст матери, низкий рост, наличие избыточного веса в анамнезе (до беременности) [129]. В то же время, препятствуют развитию СРД, по данным авторов, умеренная физическая активность в виде занятий физкультурой или работы на свежем воздухе продолжительностью 4 и более часа в день. Исследователи не обнаружили какой-либо взаимосвязи риска развития СРД и употребления алкоголя курения, продолжительностью сна.

Многими авторами подчеркивается значение эндокринной патологии. Слабость родовой деятельности обнаруживается у 20% рожениц с гиперандрогенией. Известно негативное влияние на течение родового акта нарушений углеводного обмена. Однако, спорной остается роль патологии щитовидной железы. В то время как некоторые авторы указывают на ее роль в развитии СРД, P.C. Bricento (2006), проведя анализ историй родов за 10 лет, не нашел отклонений в родовой деятельности у женщин с дисфункцией щитовидной железы [101].

В качестве традиционного фактора риска СРД называют чрезмерное увеличение объема матки и ее перерастяжение при многоводии, многоплодии, наличии крупного плода. Однако имеются сведения о том, что у 18% рожениц с функционально узким тазом характерной особенностью родов является не слабая, а чрезмерно активная родовая деятельность. Также показано, что многоплодная беременность служит фактором риска гиперактивности матки у 44% пациенток [20, 102].

В последнее время появились данные о наследственной предрасположенности к нарушениям сократительной деятельности матки в родах. Математическая модель, построенная на основе 190 000 случаев родов, осложненных слабостью родовой деятельности, выявила, что в 28% наблюдений причиной аномалии стали генетические факторы [106].

1.5. Диагностические и прогностические критерии развития первичной слабости родовой деятельности

Множество этиологических факторов и сложность патогенеза первичной СРД определяют актуальность проблемы прогнозирования и ранней диагностики этой аномалии у женщин из групп высокого акушерского риска.

По данным Г.С. Грошилиной (2009) факторами риска возникновения первичной слабости родовой деятельности являются возраст беременной, наличие профессиональных вредностей, заболевания шейки матки, опухоли матки, заболевания сердечно-сосудистой системы, железодефицитная анемия, ожирение, заболевания почек, эндокринопатии [22]. Диагностическими признаками, указывающими на высокую вероятность развития первичной слабости родовой деятельности в сроке гестации 38 недель по мнению автора, являются: снижение содержания фосфолипидов в клетках влагалищного эпителия менее 2,0 ед. Astaldi; концентрация кортизола в плазме менее 400 нмоль/л, отсутствие динамики изменения сопротивления кожи в акупунктурной точке эпифиза

МП-31. Увеличивают риск развития нарушений сократительной деятельности матки повышенное содержание копропорфиринов и свинца в моче и количества клеток букарального эпителия содержащих микроядра, снижение концентрации SH-групп в этом же биосубстрате, концентрация малонового диальдегида в слюне более 4,0 нмоль/мл, каталазы менее 12-15 нмоль/мл.

С учетом важной роли вегетативной нервной системы, в том числе адренергического и холинергического механизмов в регуляции СДМ и созревании шейки матки, С.Л. Дмитриева (2012) предлагает использовать в качестве прогностических факторов развития СРД показатели variability сердечного ритма у беременных женщин [26]. По данным автора, у женщин, роды которых осложнились первичной СРД, по сравнению с женщинами без нарушений РД накануне родов значения СКО, pRR50, коэффициента вариации, суммарной мощности спектра ВСР, абсолютной мощности LF-волн были выше, а значения амплитуды моды, показателя адекватности процессов регуляции и индекса напряжения были ниже. Это свидетельствует о более высоком уровне variability сердечного ритма при СРД и о возможности применения данных показателей при прогнозе первичной СРД с учётом их высокой чувствительности. Также автор полагает, что более высокий уровень variability сердечного ритма, выявленный у женщин с первичной СРД до родов и в латентную фазу I периода родов, позволяет считать, что у них имеет место избыточность М-холинергических воздействий на сердце и другие висцеральные системы, т.е. состояние ваготонии. Эту особенность предлагается рассматривать в качестве одной из причин развития данного акушерского осложнения.

На роль холинергических влияний в развитии слабости сократительной деятельности матки указывает и S. Daido с соавт. [100].

С.М. Михсин (2008) полагает, что состояние симпато-адреналовой системы определяет готовность шейки матки к родам, характер прелиминарного периода, течение родов [46]. В частности, по данным автора, для беременных с низкой

активностью симпатoadреналовой системы характерно развитие гипотонических дисфункций матки в родах - в 77% случаев. В этой связи исследователь предлагает прогнозировать развитие аномалий родовой деятельности у первородящих женщин с помощью метода В-адренорецепции мембран эритроцитов, который позволяет на доклиническом этапе выявить характер возможных осложнений течения беременности и родов. По ее данным, беременные с показателями В-адренорецепторного механизма до 65 ед. угрожаемы по развитию слабости родовой деятельности, гипотонической прелиминарной дисфункции. В данной группе беременных следует предпочесть активное ведение родов с применением энергетического комплекса, препаратов кальция, утеротонических средств по показаниям.

В качестве клинических предикторов развития СДР, по мнению Т.П. Зефировой соавт. (2010) целесообразно учитывать два признака — недостаточную готовность шейки матки и формирование патологического прелиминарного периода [33]. Наличие каждого из них увеличивает шансы формирования СРД в среднем в 6,5 раз. В то же время существуют признаки, которые находятся в обратной взаимосвязи с частотой гипоактивности матки и могут свидетельствовать о меньшем риске ее развития. По некоторым данным, это угроза прерывания беременности и наличие преэклампсии. По-видимому, наличие повреждений эндотелия при преэклампсии, приводящее к нарушению синтеза оксида азота, нивелирует его протекторное и релаксирующее действие не только на сосудистую стенку, но и на миометрий. Это повышает мышечную возбудимость матки и снижает вероятность ее недостаточной сократительной активности [32].

Известен еще целый ряд соединений, регулирующих сократительную активность мышцы матки. Концентрацию этих соединений также можно использовать в качестве прогностических критериев развития СРД. В частности, изучена роль белка кальдесмона, ингибирующего взаимодействие актина и миозина. Его содержание при слабой родовой деятельности в 1,5

раза выше, чем при физиологической. Мощным фактором, блокирующим спонтанные и окситоцин-индуцированные сокращения миометрия, является лептин, эффекты которого могут объяснять высокую частоту слабости родовой деятельности у тучных женщин. Указывают на роль оксида азота, усиленный синтез этого соединения может способствовать релаксации гладкомышечных клеток матки и препятствовать ее нормальному сокращению [59, 112].

Многие исследователи обращают внимание на высокую частоту слабости родовой деятельности у рожениц с инфекционными процессами, которая выявляется у 23-30% из них [41, 93, 121]. Одной из возможных причин высокой частоты инертности матки называют снижение чувствительности миометрия к окситоцину, вызванное длительным воздействием на ткань микробного возбудителя [128].

Т.П. Зефирова (2007) изучив аномалии сократительной деятельности матки у женщин с хронической бактериальной урогенитальной инфекцией, пришла к выводу, что наиболее часто упорная первичная слабость родовой деятельности формируются при микоплазменной (уреаплазменной) инфекции – у 61,1% женщин [32]. Гистологическими особенностями миометрия при данной инфекции являются внутриклеточный отек миоцитов, периваскулярный и перимускулярный фиброз, пролиферация эндотелия сосудов, что приводит к нарушению трофики ткани и снижению ее функциональной активности. Прогностически достоверными критериями развития слабости родовой деятельности у таких женщин, по данным автора, являются недостаточно подготовленная к родам шейка матки, инфекционная патология мочевых путей во время беременности и экстрагенитальные заболевания - анемия, патология ЛОР-органов и органов дыхания. Снижение функциональной активности мышцы матки исследователь объясняет снижением ответа на простагландин F_{2a}, который наблюдается при неспецифических и микоплазменных инфекционных процессах.

Существенное значение в развитии родового акта имеют состояние центральной нервной системы (ЦНС) и нейро-иммуно-эндокринной сферы роженицы, которые принимают участие в регуляторных механизмах СДМ [56]. Иммунная система играет ведущую роль в поддержании нормальных биологических взаимоотношений между матерью и плодом, обеспечивает условия для развития фетоплацентарного комплекса, течения гестационного процесса и родового акта [31]. Одной из центральных проблем иммунологии репродукции является исследование иммунных процессов, обеспечивающих нормальное течение беременности и родовой деятельности, а также выяснение патогенетических механизмов, приводящих к отклонениям от физиологического хода гестации [55].

1.6. Роль иммунологических факторов в развитии первичной слабости родовой деятельности

В последние годы в мировой науке появились новые концептуальные воззрения на инициацию сократительной деятельности матки [67, 124]. В частности, внимание ученых привлекли вопросы участия иммунологических факторов (специфических субпопуляций лейкоцитов, цитокинов) в развитии родового процесса [71]. Существует мнение, что цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, которая существует наряду с нервной и эндокринной системами регуляции [10, 90, 136]. Известно, что естественные механизмы подготовки и реализации родов во многом напоминают модель воспаления, а физиология маточного сокращения предусматривает роль цитокинов воспаления, транскрипцию нейтрофилов и моноцитов [103, 107, 108]. Имеются данные, свидетельствующие о возрастании уровня провоспалительных цитокинов в тканях маточно-плацентарного комплекса, обусловленном инициацией родовой деятельности [111, 120, 137]. Доказано, что цитокины активируют синтез простагландинов в матке, плаценте и плодных оболочках, а также повышают чувствительность окситоциновых рецепторов [105, 114].

Имеются сведения о взаимодействии и влиянии определенных цитокинов (IL-1, IL-3, IL-6) на известные активаторы и регуляторы сократительной активности матки (окситоцин, ионы кальция) [11, 37].

Более того, некоторые авторы полагают, что система цитокинов, а также ростовых и эндотелиальных факторов занимает центральное место среди регуляторных механизмов, которые лежат в основе процессов спонтанного родовозбуждения [36, 91, 96]. Существующая метаболическая взаимосвязь цитокинов, играющих ключевую роль в инициации родовой деятельности в качестве утеротонинов, и эндотелиальных соединений, обеспечивающих реакции релаксации в процессе родового акта, послужила основанием для их исследования при слабости родовой деятельности [95].

Так, М.Г. Некрасова с соавт. (2009) изучили содержание (IL-1 β , TNF- α , TGF- β , L-аргинина, оксида азота и активности NO-синтазы) в сыворотке крови у женщин с аномалией родовой деятельности для уточнения патогенеза нарушений сократительной деятельности матки [88]. В результате было выявлено, что у женщин с СРД в дородовом периоде содержание TNF- α было в 1,5 раза ниже данных контрольной группы, а показатели содержания TGF- β , напротив, превышали норму в 2,2 раза. Что касается компонентов системы L-аргинин—оксид азота, то до наступления родов достоверных изменений их продукции выявлено не было. В то же время активность NO-синтазы у женщин со слабостью родовой деятельности была ниже нормальных величин в 2,3 раза, а с дискоординацией — в 1,5 раза. Уровень IL-1 β оказался ниже нормы в 3,2 раза. В процессе родов, изменения концентрации TNF- α и TGF- β сохранялись. При этом уровень IL-1 β как в первом, так и во втором периодах родов соответствовал данным контрольной группы, а L-аргинина в течение первых двух периодов родов был снижен в среднем в 4 раза. Также исследователи обратили внимание на выраженное уменьшение в первом и втором периоде родов активности NO-синтазы и содержания метаболитов оксида азота по сравнению с аналогичными величинами в контрольной группе. Приведенные данные о характере

взаимоотношений между продукцией биоактивных полипептидов и компонентов системы L-аргинин—оксид азота свидетельствуют о том, что еще до наступления родов у пациенток с СРД имел место ряд особенностей. Так, низкий уровень TNF- α и TGF-1 β не обеспечивал характерную для них активацию NO-синтазы, снижение которой усугублялось также высоким уровнем TGF-1 β , являющегося ингибитором ее индукции [34, 44, 73]. Стойкое сохранение низкого уровня процессе родов является, по-видимому, одним из важных факторов в развитии слабости родовых сил, поскольку нарушается характерная для TNF- α при физиологическом течении родов индукция фосфолипазы A₂. Последняя, как известно, участвует в запуске каскада арахидоновой кислоты, обеспечивая синтез простагландинов, инициирующих сократительную активность матки [115]. При этом уместно будет напомнить, что на роль дефицита простагландинов в развитии слабости родовой деятельности указывают и другие авторы [32].

Выявленный характер взаимодействия цитокинов и системы L-аргинин- оксид азота в первом периоде родов позволяет оценить биологическую значимость изменений ее параметров, в том числе снижения содержания оксида азота при слабости родовой деятельности. Известно, что непосредственным индуктором сокращения гладких мышечных клеток миометрия являются ионы кальция, физиологическая концентрация которых в клетках миометрия обеспечивается действием различных утеротонинов. В литературе имеются данные о влиянии оксида азота на концентрацию Ca²⁺ внутри гладкомышечных клеток миометрия [30]. Становится очевидным, что в развитии слабости родовой деятельности участвуют процессы, обусловленные низкой продукцией TNF- α , синтез которого носит индуцибельный характер и обеспечивает открытие Ca²⁺-каналов в клетках миометрия, а также снижением выработки NO. Этот эффект реализуется путем активации растворимой гуанилатциклазы и синтеза цГМФ, вызывающего падение концентрации Ca²⁺ в клетке [13].

Другая группа авторов обсуждает роль изоформ протеинкиназы С в активации сократительной активности миометрия в конце беременности [125]. Они полагают, что это влияние опосредуется через взаимодействие а-изоформы протеинкиназы С с каскадом цитокинов, но подчеркивают, что эта гипотеза требует дальнейшего изучения и уточнения.

В последние годы внимание ученых привлек «гормон родов» – релаксин. Как известно, он ингибирует маточные сокращения, участвует в подготовке шейки матки к родам, но его вклад в формирование аномалий родовой деятельности не изучен. Его роль в развитии СРД привлекает внимание в связи с тем, что для развития и поддержания физиологической родовой деятельности необходим определённый баланс активаторов сократительной активности матки и релаксантов.

Другая группа авторов предлагает рассматривать в качестве информативного критерия прогнозирования первичной слабости родовых сил соотношение релаксин/метаболиты оксида азота [25]. Обнаружено, что при физиологической родовой деятельности это соотношение накануне родов составляет 5,45, в начале активной фазы первого периода родов – $4,60 \pm 0,47$, в конце активной фазы – $4,50 \pm 0,38$, то при слабости родовых сил накануне родов – 11,50 ($p < 0,01$), при постановке диагноза – $15,3 \pm 0,14$ ($p < 0,001$), а после лечения – $22,9 \pm 0,21$ ($p < 0,001$). Взаимосвязь диспропорций продукции изученных биорегуляторов подчёркивается и результатами корреляционного анализа. Между уровнем релаксина и метаболитов оксида азота была обнаружена тесная обратная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,78$).

Л.С. Волковой (1970) была предложена концепция роли иммунологического компонента в развитии родового акта, согласно которой нарастание уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ко времени физиологических родов может наряду с другими факторами участвовать в пусковом механизме родовой деятельности [16]. Эту гипотезу подтвердил в своей работе Е.Ф. Филиппов [89]. Автор

установил, что при первичной слабости родовой деятельности определялся стабильно низкий уровень ЦИК по мере прогрессирования беременности (прирост на 11,7%). В то же время, у беременных с быстрыми и стремительными родами, а также при дискоординации родовой деятельности отмечалось, напротив, наиболее резкое нарастание уровня ЦИК в крови к началу родов (на 43,0%). По мнению исследователя, это свидетельствовало об определенной роли данных продуктов иммунных реакций в эффективности функционирования пусковых механизмов родовой деятельности.

Н.Г. Снигирева (2009) обнаружила, что слабость родовой деятельности формируется у гиперреактивных пациенток, что обусловлено иммуно-эндокринными нарушениями [75]. Состояние иммунорезистентности автор оценивала по продукции эмбриотропных аутоантител. При этом было выявлено, что состояние гипореактивности приводит к формированию дискоординации родовой деятельности.

Иммунные механизмы играют важную роль и в процессах «созревания» шейки матки. В ряде работ было продемонстрировано, что фагоциты, инфильтрирующие ткань шейки матки, и продуцируемые ими цитокины и другие биологически активные молекулы, непосредственно участвуют в ремоделировании тканей шейки матки [134]. Основная роль в осуществлении процесса «созревания» шейки матки отводится белкам из семейства матриксных металлопротеиназ (ММР), а также хемокинам [76, 77, 116, 122]. При этом одними из основных продуцентов ММР и хемокинов считаются фагоциты, в связи с чем возникает интерес к их роли в развитии сократительной деятельности миометрия [7, 58].

Взаимосвязь между указанными иммунологическими факторами, зрелостью шейки матки и аномалиями родовой деятельности выявила в своем исследовании Н.К. Дорофеева [27]. В результате проведенного исследования было выявлено, что у женщин с «незрелой» шейкой матки отмечается сниженный уровень экспрессии мРНК ММР-9 периферическими

нейтрофилами по сравнению с аналогичным показателем у женщин со «зрелой» шейкой матки. Также у женщин с «недостаточно зрелой» шейкой матки в периферической крови снижена экспрессия мРНК T1MP-1 нейтрофилами по сравнению с таковым при «зрелой» шейке матки, что приводит к относительному преобладанию протеолитической активности нейтрофилов. В результате, при неэффективной комплексной подготовке организма к родам у первобеременных женщин с «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейкой матки отмечаются исходно сниженные уровни CD49+ и CD62+ нейтрофилов, а также CD62+ моноцитов на фоне повышенного количества IL-8+ нейтрофилов. Уменьшение экспрессии мРНК MMP-9 и мРНК 1Ь-8 периферическими нейтрофилами у женщин с «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейкой матки было связано с последующим развитием аномалий родовой деятельности.

В настоящее время также доказано участие иммунологических механизмов в регуляции взаимоотношений в системе мать-плод. Так, в ряде исследований было продемонстрировано, что трансформирующий фактор роста β (TGF- β) играет чрезвычайно важную роль в регуляции иммунологических взаимоотношений матери и плода на всем протяжении гестационного процесса [109, 133]. В литературе есть данные о том, что к концу беременности происходит снижение продукции TGF- β , связанное с отсутствием необходимости иммуносупрессии на данном этапе гестационного процесса [63]. Очевидно, что нарушение этого механизма также может служить причиной развития СРД.

Про иммунные механизмы уже много сказано и изучено. Тебе надо обосновать, почему ты тоже занялся иммунологией при СРД!

1.7. Участие энергетических механизмов в развитии первичной слабости родовой деятельности

В патогенезе нарушений сократительной деятельности матки важную роль, особенно при развитии слабости родовой деятельности, помимо иммунологических нарушений, отводят биохимическим процессам в самой матке, необходимый уровень которых обеспечивает нервные и гуморальные факторы. При этом определяющим является состояние энергетического обмена в миометрии при беременности и в родах. Энергия для сокращения и расслабления мышц в основном обеспечивается АТФ.

Суть современной концепции контрактильности матки заключается в следующем. В митохондриях утеромиоцитов за несколько дней до развития родовой деятельности над β -окислением жирных кислот и анаэробным гликолизом начинает преобладать более эффективный процесс производства АТФ – окислительное фосфорилирование (цикл Кребса). При участии фермента адениннуклеотидтранслоказы АТФ поступает в цитоплазму клетки, где он необходим для активного предродового синтеза сократительного аппарата ГМК. Кроме того, увеличенное производство АТФ обеспечивает адекватную работу Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулула, Ca^{2+} -АТФ-азы сарколеммы, аденозиннуклеотидтранслоказы (АТФ-насос), благодаря которым происходит транспорт ионов в процессе сокращения [60]. Регуляция тонуса гладких мышц имеет свои закономерности и осуществляется взаимодействием сигнал-проводящих систем ионы кальция, которые регулируют реакции в гладкомышечных клетках по типу синергизма антагонизма [72, 74]. Соответственно, очевидной становится роль энергетического дефицита в патогенезе слабости родовой деятельности.

Гипотеза о роли дефицита энергии на клеточном уровне в развитии феномена дисфункции миометрия подтверждается результатами ряда клинико-экспериментальных исследований, выполненных на протяжении многих лет. При этом авторы отмечают, что патогенез, пути образования и

частота различны для конкретных форм аномалий родовой деятельности. В целом, патогенетический механизм аномалий родовой деятельности реализуется через снижение энергообразовательной функции митохондрий. В.В. Абрамченко с соавт. (1987) была представлена биохимическая, биофизическая, электронно-микроскопическая и рентгеноструктурная характеристика сократительного аппарата матки в конце беременности и в родах [2]. Исследователи выяснили, что стабильное повышение маточной активности в конце беременности, опосредуемое через усиление симпатической эфферентной активности и других систем функциональной интеграции, происходит по мере накопления митохондриями избытка цитозольного кальция с последующим снижением энергообразовательной функции и развития нарушений ионотранспортной функции клеточных мембран [3]. Таким образом, повышенную маточную активность в конце беременности можно рассматривать как естественную особенность матки, что соответствует сниженному уровню (дефициту) энергии на клеточном уровне. Выявленное авторами увеличение активности дыхательных ферментов – сукцинатдегидрогеназы, цитохром-С-оксидазы и суммарного содержания нуклеиновых кислот в митохондриях, указывает на высокий уровень окислительно-восстановительных процессов в клетках миометрия при нормальной родовой деятельности, а также на возможное участие этих органелл в усилении биосинтеза клеточных белков.

Кроме того, были исследованы биохимические процессы неферментативного и ферментативного звеньев антиоксидантной системы с одновременной оценкой показателей свободно-радикального окисления (СРО) у беременных и рожениц групп высокого риска развития аномалий родовой деятельности, а также изучена сократительная деятельность матки в эксперименте на полосках миометрия беременных женщин и в клинике по данным гистерографии [3, 97]. При оценке функционального состояния системы антиоксидантной защиты у беременных группы риска возникновения слабости родовой деятельности по сравнению с контрольной

группой было выявлено снижение почти в 1,5 раза небелкового и белкового тиолдисульфидного коэффициентов и в 2 раза коэффициента аскорбиновая кислота/окисленные формы. В ферментативном звене отмечено снижение активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) почти в 1,4 раза, а глутатионредуктазы в 1,5 раза. В родах у рожениц групп высокого риска возникновения слабости родовой деятельности при развитии СДР по сравнению с физиологическим течением родов выявлено снижение тиолдисульфидного коэффициента небелковой фракции в 2 раза, белковой фракции в 1,3 раза, коэффициента аскорбиновая кислота/окисленные формы в 2 раза. У рожениц при слабости родовой деятельности отмечено снижение тиолдисульфидного коэффициента небелковой фракции на 60%, белковой фракции в 1,2 раза, коэффициента аскорбиновая кислота/окисленные формы на 64%. В ферментативном звене антиоксидантной системы выявлено снижение активности всех определявшихся ферментов (СОД, каталазы, глутатионредуктазы в 1,4 раза, Г-6-ФДГ в 1,3 раза) у рожениц как группы риска, так и при слабости родовой деятельности по сравнению с контрольной группой женщин с физиологическим течением родов. Об интенсификации процессов СРО свидетельствовало повышение уровня малонового диальдегида, причем наиболее высокий уровень (21%) определялся при слабости родовой деятельности. Таким образом, у беременных и рожениц высокого риска развития слабости родовой деятельности наряду с интенсификацией процессов СРО выявлен дисбаланс неферментативного и ферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты: истощение запасов восстановленных форм глутатиона и других низкомолекулярных тиолов, снижение активности аскорбатной окислительной системы, снижение активности антирадикальных, антиперекисных оксидоредуктазных ферментов.

Большинство исследователей в настоящее время считают, что действие ферментов, участвующих в ферментативных реакциях, обеспечивающих

энергией сократительный аппарат мышцы матки, или указывающих на степень и характер развития этих реакций, одинаково с таковым в поперечнополосатой мускулатуре. Повышенная активность креатинфосфокиназы в митохондриях мышцы матки может указывать на место приложения действия этого фермента в сложной системе регуляции процессов сокращения миометрия в родах. Используя экспериментальный подход к аналитическому изучению регуляции и коррекции сократительной функции клетки, были изучены изменения, происходящие в сократительном аппарате мышцы матки, на глицеринизированных мышечных моделях. В результате было установлено, что пучки глицеринизированных клеток, приготовленные из мышцы матки при нормальной родовой деятельности, под действием АТФ развивают наиболее высокое напряжение. Для выяснения структурных особенностей сократительного аппарата мышцы матки при ее различном функциональном состоянии (доношенная беременность, нормальная родовая деятельность, слабость родовых сил, проведение родостимулирующей терапии) был использован метод рентгеноструктурного анализа, имеющий высокую информативность и позволяющий судить о межклеточных и межмолекулярных расстояниях в веществе [130]. Было выявлено, что при слабости родовой деятельности в тонкой структуре миоцитов матки и в митохондриальной фракции этих клеток происходит ряд изменений, доминирующими среди них являются признаки дезорганизации преимущественно в миофиламентах и особенно в митохондриях, на фоне которых обнаруживаются изменения активности изученных ферментов и содержания нуклеиновых кислот. Так, миоциты матки становятся набухшими, имеют «светлый» вид. Межклеточные пространства расширены и заполнены пучками фибрилл коллагеновых волокон и гетерогенным аморфным материалом различной электронно-оптической плотности. В большинстве миоцитов уменьшено число органелл, а в сохранившихся преобладают явления дезорганизации. Мембрана саркоплазматической сети резко фрагментирована. Таким образом,

выявленные изменения в ультраструктуре миоцитов матки и в митохондриальной фракции этих клеток указывают на существование при слабости родовой деятельности дезориентации миофиламентов и нарушение структуры митохондрий - субстрата окислительного фосфорилирования, происходящего в кристах и элементарных частицах этих органелл. Как следствие этих изменений, во время слабости родовой деятельности пучки глицеринизированных клеток мышцы матки под действием АТФ развивают значительно меньшее напряжение, чем при нормальной родовой деятельности. Рентгенограммы их напоминают таковые клеток мышцы матки в конце доношенной беременности. Такое изменение рентгеновской дифракционной картины может указывать либо на нарушение структуры самих молекул, либо на разупорядоченность во взаимной ориентации молекул. Следовательно, дезориентация молекул или клеток относительно друг друга может приводить к изменению сократимости мышцы и уменьшению напряжения, развиваемого мышечной моделью [4]. Электронно-микроскопические исследования плаценты при слабости родовой деятельности выявляют однотипные с миоцитами матки изменения.

При первичной слабости родовой деятельности отмечаются изменения и в последе, что также отражает структурные изменения, характерные для этого состояния: прогрессирующие дисциркуляторные изменения маточного кровотока на фоне незавершенного ремоделирования эндометриальных сегментов спиральных артерий в виде неразрешенных стазов, распространенных тромбозов межворсинчатого пространства и венозных синусов [94].

Ключевым по значимости и более изученным следствием мембранного дефекта является смещение пределов регуляции концентрации свободного кальция цитоплазмы в сторону более высоких, чем в норме, значений с последующим развитием клеточного ресетинга - функциональной адаптации клетки к кальциевой перегрузке [65]. Благодаря уникальной роли кальция в клеточной физиологии повышенные концентрации свободных ионов кальция

в цитоплазме существенно изменяют характеристики кальций-зависимых внутриклеточных механизмов, в связи с чем изменяются взаимоотношения клетки с гормонами и нейромедиаторами, т.е. с системой нейрогормональной интеграции. Появление избытка свободного кальция в цитоплазме клетки изменяет ответ кальций-зависимых внутриклеточных механизмов, в частности систем проведения сигнала от рецепторов к ее исполнительным механизмам. С помощью этого механизма изменяется взаимодействие клетки с симпатической нервной системой, эндокринной и другими системами интеграции. Причиной же нарушений ионотранспортной функции клеточных мембран, как было показано в клинко-экспериментальных исследованиях, является дефицит энергии. Постоянно повышенный уровень аккумуляции Ca^{2+} митохондриями, например при гипертензии, вызывает в них ряд нарушений, важнейшим следствием которых являются снижение синтеза АТФ и развитие структурных изменений митохондрий, прослеженных на экспериментальной модели первичной гипертензии [65]. Митохондрии, будучи универсальным источником энергии, депонируемой в молекулах АТФ, одновременно являются и конечным звеном сигнальной системы клеток. **Поэтому допустимо говорить об изначальном повреждении энергообразующей функции митохондрий, рассматривая патогенез аномалий родовой деятельности как следствие вызванного этим дефицита энергии. Последующая хроническая аккумуляция митохондриями избытка цитозольного кальция, вызывающая в них структурно-функциональные изменения и нарушение энергообразовательной функции, служит причиной развития различных форм аномалий родовой деятельности. – Это твоя гипотеза или об этом в литературе говорить?**

Подтверждением влияния энергетического дефицита и, как следствие, гипоксии миометрия на его сократительную способность явился эксперимент E. Monir-Bishty et al. (2003), в котором авторы создавали модель гипоксии в образцах ткани [132]. Сократительная активность миометрия быстро падала, при этом ни окситоцин, ни агонист кальциевых каналов Bay K8644 не могли

ее восстановить. Было продемонстрировано, что гипоксия приводит к снижению концентрации рецепторов к окситоцину на мембране утеромиоцита. Таким образом, в ряде случаев дефицит энергии может быть причиной неэффективности родостимуляции при слабости родовой деятельности.

Подтверждением роли энергетического дефицита в развитии слабости родовой деятельности является факт коррекции СДР путем назначения донаторов энергии. Так, Г.Х. Толибова с соавт. (2008) провели клиническую апробацию экзогенного фосфокреатина — препарата неотон как энергетического донатора сократительной активности матки для профилактики аномалий родовой деятельности. В результате было установлено положительное влияние неотона на степень подготовки мягких родовых путей, течение родов и функциональное состояние плода и новорожденного в раннем постнатальном периоде [85, 86].

Таким образом, проблема первичной слабости родовой деятельности является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Её значимость определяется не только широкой распространенностью, но также отрицательным влиянием на плод, и высокой частотой акушерских пособий, каждое из которых чревато развитием ряда осложнений. Однако, несмотря на пристальное внимание исследователей к данной проблеме, она еще далека от разрешения. В частности, далеко не полностью изучен этиопатогенез СРД.

В многочисленных исследованиях как клинического так и экспериментального характера была показана роль в развитии СРД ряда иммунологических факторов. Однако, четкое определение иммунологических предикторов развития СРД в настоящее время отсутствует. Не меньший интерес вызывает концепция энергетического дефицита миомерия в качестве одной из причин СРД. В то же время, полученные результаты еще находятся в стадии обсуждения и не могут пока претендовать на роль прогностических факторов. Между тем, разработка прогностических критериев СРД позволит выделять группы беременных

высокого риска, проводить профилактику развития данного вида аномалий родовой деятельности и, соответственно, значительно снизить частоту развития осложнений. Это определяет актуальность и значимость данного исследования.

Материалы главы №1, опубликованы в следующих работах:

1. Нестеров, В.Ф. Прогнозирование первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин / В.Ф.Нестеров, В.В.Ковалев, Е.А.Нигиатова, М.Н.Тарасова, Н.М.Миляева // Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества: материалы III Конгресса акушеров-гинекологов Уральского федерального округа и V Российского-Германского конгресса акушеров-гинекологов.- Екатеринбург, 2013. – С. 52-53.
2. Миляева, Н.М. Прогнозирование слабости родовой деятельности – теоретические аспекты (обзор литературы) / Н.М.Миляева, В.В.Ковалев, В.Ф.нестеров // Уральский медицинский журнал. – 2013. - № 8 . – С. 5-8.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена в 2011-2015 г. в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава Российской Федерации (ФГБУ НИИ ОММ), г. Екатеринбург (директор – профессор, д.м.н. Башмакова Н.В.) в отделении антенатальной охраны плода.

Для выполнения задач поставленных в работе проведено обследование 103 женщин в сроке доношенной беременности, которые по результатам родов, распределились на две группы: I-основная (n=39), это пациентки, у которых роды осложнились первичной слабостью родовой деятельности, и II-группа сравнения (n=64), пациентки без нарушения сократительной деятельности матки в процессе родов. Экзаменационную выборку составили 30 первобеременных женщин, куда вошли, как женщины основной, так и группы сравнения.

Критерии включения:

1. Первородящие женщины, до 31 года, с одинаковым паритетом.
2. Доношенная беременность (38-41 недель беременности).
3. Одноплодная беременность.
4. Головное предлежание.
5. Оценка зрелости шейки матки (0-5баллов по шкале Bishop), за 3-4 дня до предполагаемой даты родов.

Критерии исключения:

1. Многоплодная беременность.
2. Юные первородящие.
3. Первородящие старше 30 лет.

4. Преждевременные, запоздалые роды.
5. Тяжелая экстрагенитальная патология.
6. Гестационный сахарный диабет.
7. Патологическое прикрепление плаценты.
8. Преждевременная отслойка плаценты.
9. Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.
10. Тяжелая плацентарная недостаточность.
11. Узкий таз.
12. Рубец на матке.
13. Инфекционные осложнения в родах.
14. Крупный плод.
15. Тазовое предлежание, поперечное положение плода.
16. Миомы матки различной локализации.
17. Оперативные вмешательства на шейке матки (в анамнезе).
18. Оценка зрелости шейки матки (более 5 баллов по шкале Bishop).
19. Обострение инфекционных заболеваний.
20. Врожденные пороки развития внутренних половых органов.
21. Роды, осложнившиеся вторичной слабостью родовой деятельности.
22. Роды, осложнившиеся слабостью потуг.
23. Роды, осложнившиеся дискоординацией родовой деятельности.

Способ набора клинического материала – проспективное сплошное сравнительное когортное исследование.

2.2. Методы исследования.

Всем пациенткам, накануне родов в сроке беременности 39-40 недель, проведено полное клинико-лабораторное обследование, в соответствии с отраслевым объемом обследования в акушерстве.

2.2.1. Оценка степени зрелости шейки матки

За 3-4 дня до предполагаемой даты родов проводилась оценка состояния шейки матки, которая оценивалась по шкале Bishop (таблица 1).

Таблица 1 – Модифицированная шкала степени зрелости шейки матки (Bishop EH 1964, RCOG, 2008)

Параметры	Баллы		
	0	1	2
Положение шейки матки относительно проводящей оси таза	Смещена к крестцу	Между крестцом и проводящей осью таза	По оси таза
Длина шейки матки(см)	≥ 2	1-2	≤ 1
Открытие наружного зева(см)	Закрыт	1	≥ 2
Место расположения предлежащей части плода	Подвижна над входом в малый таз	Прижата ко входу в малый таз	Прижата или фиксирована ко входу в малый таз
Консистенция шейки матки	Плотная	Размягчена	Мягкая

0-2 балла - «незрелая» шейка матки

3-5 баллов - шейка «созревающая»

менее 6 баллов - шейка «зрелая»

Данная шкала используется широко в практическом мировом акушерстве, и позволяет адекватно оценивать биологическую готовность организма к родам [9].

2.2.2. Определение активности ферментов клеточного энергообмена

За 3-4 дня до предполагаемой даты родов производилось исследование ферментов клеточного энергообмена – сукцинатдегидрогеназы, альфаглицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови цитохимическим методом в модификации Р.П.Нарциссова (1969). Использовались готовые тест-системы фирмы ООО «Поликом», Москва. Анализ изображения клетки выполняли с помощью микровидеографического комплекса открытого типа пятого поколения (Испания) SCA.фирмы Microptik S.L., который включает в себя: оптический блок (микроскоп Leika 1000), видеокамеру, компьютер, пакет модульных программ необходимых для анализа изображения. Подсчет гранул диформаза производили в 100 лимфоцитах по методике Нахласа и соавторов в модификации Р.П.Нарциссова. Затем по формуле, предложенной Кеплоу в модификации Astaldi G. и Verga L.(1957), высчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК), отражающий соотношение популяций лимфоцитов с различной активностью фермента: $СЦК = \frac{1 \cdot a + 2 \cdot б + 3 \cdot в + 4 \cdot г}{100}$ (в усл. ед.), где а, б, в, г — число подсчитанных лимфоцитов с определенным количеством гранул диформаза; 1, 2, 3, 4 — коэффициенты, соответствующие количеству гранул диформаза в клетке (1 — до 10 гранул, 2 — до 20 гранул, 3 — до 30 гранул, 4 — до 40 гранул и выше); 100 — общее количество лимфоцитов.

2.2.3. Расширенное биохимическое исследование сыворотки венозной крови

Исследование сыворотки венозной крови проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с помощью унифицированных тест-систем производства Cormay (Польша), Axis (Великобритания). Определяли показатели общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, глюкозы, АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназы, холестерина и мочевой кислоты.

2.3.4 Иммунологические методы исследования.

Накануне родов изучение спонтанной и индуцированной продукции внутриклеточных цитокинов $INF-\gamma$, IL-4 и $TNF-\alpha$ проводили методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе «FACSCalibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоросцеинизотиоцинатом (FITC) и фикоэритрином (PE).

Уровень сывороточных цитокинов IL-4, $TNF-\alpha$, IL-6 оценивали методом «сэндвич» - варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител, в соответствии с рекомендациями производителей наборов («Вектор-Бест», Россия). Детекцию проводили на иммуноферментном фотометре «Multiskan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия).

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов разной молекулярной массы оценивали по методу V.J.Naskova et. al. (1978) в модификации Ю.А. Гриневич (1981) путем осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ, молекулярная масса 6000) с последующим измерением светорассеивания исследуемых образцов сыворотки на фотометре. В связи с тем, что различные концентрации ПЭГ вызывают преципитацию различных по молекулярной массе и размерам ЦИК, иммунные комплексы, выделенные в 4% растворе ПЭГ, оценивали как содержащие крупные, средние и малые по размеру агрегаты (полный состав ЦИК). Комплексы, осажденные в 3%

растворе ПЭГ, оценивали, как высокомолекулярные. Уровень средне- и низкомолекулярных ЦИК определяли по разнице концентраций, полученных соответственно в 4% и 3% ПЭГ.

2.2.5. Биофизические методы исследования

В родах всем женщинам производилась оценка кардиотокограммы в латентную и активную фазу, с использованием аппарата Oxford sonu said (Великобритания). Кардиомониторное наблюдение, являясь одним из наиболее информативных методов диагностики, позволяет контролировать состояние плода в динамике и оценивать сократительную деятельность матки. Среди объективных методов регистрации сократительной деятельности матки был использован метод наружной гистерографии (токографии). Наружная кардиотокография в родах проводилась на кардиотокографах SonicaidTeamCare «Oxford» (Великобритания). При проведении которой, оценивались интенсивность, амплитуда, подсчет количества схваток, продолжительности систолы, диастолы схватки, коэффициента асимметрии (рисунок 1).

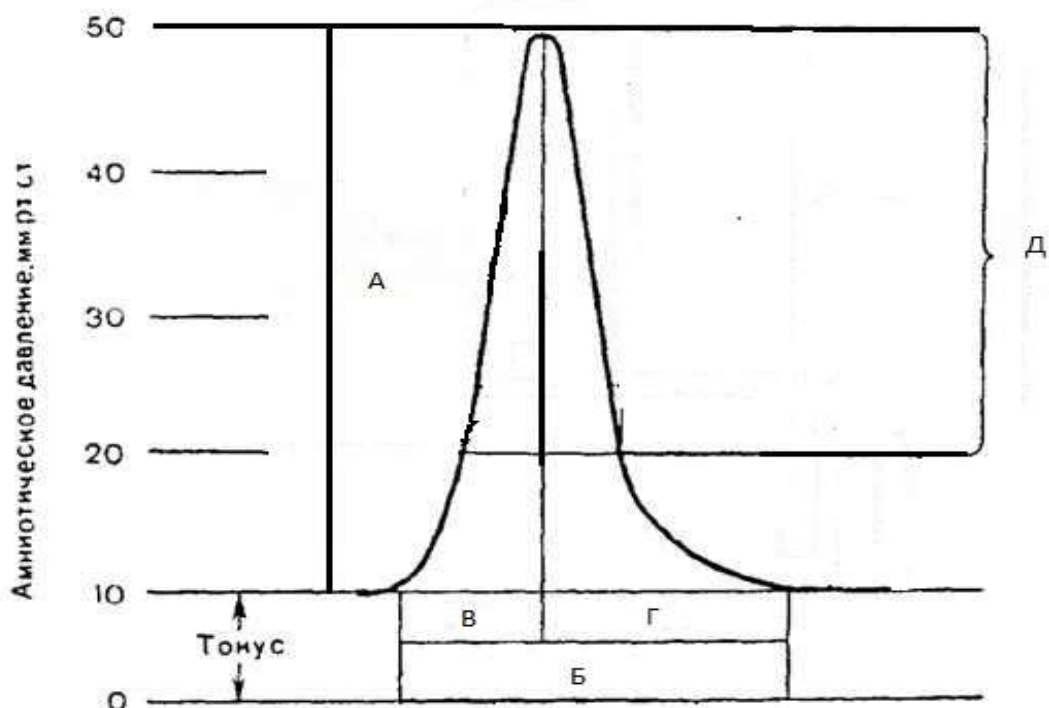


Рис 1. Гистерографическая схема родовой схватки

Примечание: А-интенсивность схватки, Б-продолжительность схватки, В-систола схватки, Г-диастола схватки, Д-сокращение, определяемое при пальпации брюшной стенки.

Маточная активность оценивалась по формуле: интенсивность схватки \times количество схваток за 10 минут, в норме этот показатель составляет 150-300 единиц Монтевидео.

Ведение партограммы отражает динамику родового процесса (темп раскрытия шейки матки во временном аспекте). Также учитывалось общее состояние роженицы: артериальное давление, ЧСС, температура тела, излитие околоплодных вод, вводимые медикаменты. Для ведения партограммы влагалищное исследование в родах проводили каждые 4 часа. Важным показателем клинического течения родов является темп раскрытия шейки матки. Скорость раскрытия в начале родов (латентная фаза) составляет 0,35 см/ч; в активной фазе (открытие шейки матки от 4 до 8 см) – 1,5-2 см/ч у первородящих. Нижняя граница нормальной скорости раскрытия маточного зева в активной фазе у первородящих составляет 1,2 см/ч [103].

2.2.6 Оценка состояния новорожденного

Характеристика состояния новорожденного включала оценку по шкале Апгар на момент рождения, определение массо-ростовых параметров, анализ истории новорожденных, проведения нейросонографического исследования на 3-5 сутки на УЗ-аппарате Philips HD-15, датчики L 5-10 и C 3-6.

2.2.7. Методы статистической обработки данных

В процессе исследования были использованы общие статистические методы для оценки средних значений и стандартных ошибок анамнестических признаков в группах.

Использовался t-критерий Стьюдента для сравнения групп и определения числовых признаков (параметров), значимо ($p < 0,05$) отличающихся в сравниваемых группах, непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки уровня отличий в сравниваемых группах числовых данных с распределением, отличным от нормального. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с использованием процедуры однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В том случае, когда нулевая гипотеза о соответствии распределения признака закону нормального распределения отвергалась и принималась альтернативная, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера. Для бинарных признаков вычисляли отношение 95%-ный доверительный интервал (CI-95%). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая

гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным при $0,05 < p$. Направление и силу связи признаков определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r): корреляционную связь с коэффициентом корреляции $|r|$

Проверку устойчивости и работоспособности математических моделей осуществляли на независимой экзаменационной выборке, состоявшей из 30 пациенток. Для получения оценок использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0.

Таблица 2. Методы исследования.

Анамнестические	Анализ обменно-уведомительных карт беременных, сбор анамнеза историй родов, историй развития новорожденных
Общие клинические	Проведение наружных и внутренних акушерских исследований, оценка зрелости шейки матки (Bishop), антропометрия, оценка скорости открытия шейки матки в родах, ведение партограммы
Иммунологические	Определение внутриклеточных и сывороточных цитокинов, С3, С4, ЦИК (высокомолекулярные, низкомолекулярные)
Биохимические	Содержание общего белка, фракций билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, холестерина, щелочной фосфатазы, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы
Гемостазиологические	Количество тромбоцитов, уровень фибриногена, активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс
Биофизические	Ультразвуковые, доплерометрические, кардиотокографические Анализ кардиотокограмм в

	родах, определение оценкой интенсивности, амплитуды, подсчета количества схваток, продолжительности систолы, диастолы схватки.
Цитохимические	Определение активности ферментов клеточного энергообмена- сукцинатдегидрогеназы и альфаглицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови
Статистические	Описательная статистика с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» (2007) и «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft, США), дисперсионный, корреляционный, дискриминантный анализ

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Средний возраст беременных включенных в исследование, составил $25,8 \pm 4,1$ лет (от 19 до 34 лет). В свою очередь, средний возраст в основной группе составил $24,6 \pm 3,4$ лет, а в группе сравнения $26,1 \pm 2,9$ лет ($p < 0,05$). Достоверных различий между группами, по возрастным категориям, выявлено не было (таблица 3).

Таблица 3 – Возрастные категории исследуемых групп

Возраст	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		Достоверность, P
	Абс	%	Абс	%	
19-23	18	46,2	23	35,9	<0,05
24-26	14	35,8	25	39,0	<0,05
27-29	5	12,8	12	18,9	<0,05
30-31	2	5,2	4	6,2	<0,05

Анализ социального статуса женщин выявил, что в обеих группах преобладали работающие женщины. На втором месте по частоте регистрации были учащиеся, а домохозяйки составили меньшинство (таблица 4). Однако достоверных различий между группами по этим показателям не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 4 - Социальный статус пациенток в группах исследования

Социальный статус	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		Достоверность, P
	Абс.	%	Абс.	%	
Учащиеся	15	38,4	21	32,81	>0,05
Работающие	18	46,1	32	50	>0,05
Домохозяйки	6	15,5	11	17,18	>0,05

При оценке характера менструальной функции у пациенток исследуемых групп достоверных отличий не выявлено. Все пациентки имели регулярный менструальный цикл. Аналогичные закономерности были выявлены и при сопоставлении среднего возраста начала половой жизни в группах исследования.

Особое внимание уделялось изучению гинекологического анамнеза (таблица 5).

В каждой из анализируемых групп у половины женщин в анамнезе имелись гинекологические заболевания. Среди гинекологических заболеваний в обеих группах преобладала эрозия шейки матки 30,7% (12/39) в основной группе, против 42,2% (27/64) группы сравнения $p > 0,05$, стоит отметить, что эрозия шейки матки в исследуемых группах не подвергалась хирургической коррекции. На втором месте по частоте был кольпит. Значимых различий в гинекологическом анамнезе у женщин обеих групп не обнаружено. Что касается аднексита, то в обеих группах он выявлялся реже, других гинекологических заболеваний ($p > 0,05$). Для исключения иммунологических сдвигов подтверждалось отсутствие острого инфекционного процесса нижних отделов половых органов, накануне родов путем исследования бактериоскопии содержимого уретры, цервикального канала, стенок влагалища. При анализе обменных карт было выявлено отсутствие обострения Torch – инфекций.

Таблица 5 - Частота выявления в анамнезе гинекологической патологии

Гинекологический анамнез	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Эрозия шейки матки	12	30,7	27	42,2	>0,05
Аднексит	3	7,6	3	4,6	>0,05
Кольпит	7	17,9	9	14	>0,05
Здорова	17	43,5	25	39,2	>0,05

Изучение акушерского анамнеза женщин показало, что у большинства из них данная беременность была первой, причем достоверные различия по количеству беременностей между группами отсутствовали ($p > 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 - Структура акушерского анамнеза в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		Достоверность, P
	Абс	%	Абс	%	
Первородящие	39	100	64	100	>0,05
Первобеременные	34	88	54	84,37	>0,05
Повторнобеременные	3	12	10	18,75	>0,05
Мед.аборт	2	8	7	15,6	>0,05
Сам.выкидыш	1	4	3	3,15	>0,05
Регресс.беременность	0	0	0	0	>0,05

Для исключения формирования функционально узкого таза была проведена наружная пельвиометрия и рассчитана предполагаемая масса плода по формуле Жордания и ультразвуковым методом (таблица 7).

Таблица 7 - Основные показатели размеров таза у исследуемых и ультразвуковые параметры фетометрии

Показатели	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=64)	Достоверность, P
D.spinatum, см	26(25,5-26,5)	25,5(25-26)	>0,05
D.cristatum, см	28(28-29)	28(28-29)	>0,05
D.trochanterica, см	32(32-33)	32,5(31,25-34)	>0,05
C.externa, см	21,5(21-22)	21(20,5-21,5)	>0,05
Предполагаемая масса плода (по УЗИ), г	3350(3250-3500)	3495(3350-3610)	>0,05
Предполагаемая масса плода (по Жордания), г	3550(3450-3700)	3500(3297,5-3617,5)	>0,05
Бипариетальный размер головки, мм	94(92-95)	93,5(91-95)	>0,05
Окружность живота у плода (по УЗИ), мм	338(332-342,5)	333,5(321-344)	>0,05

Оценка основных размеров таза у беременных, показала что достоверных различий между группами различий не выявлено($p>0,05$). Все размеры таза укладывались в нормативные значения.

По результатам фетометрии предполагаемая масса плодов перед родами достоверно не отличались, также не было обнаружено различий между группами при оценке бипариетального размера головки, окружностью живота ($p > 0,05$). Таким образом, перед родами у пациенток был исключен риск возможности формирования клинического несоответствия размера плода и таза матери.

Проведена оценка соматического статуса в исследуемых группах (таблица 8). Стоит отметить, что тяжелая соматическая патология, не наблюдалась, так как явилась критерием исключения, хронические заболевания выявленные в обеих группах, были в стадии ремиссии, и к моменту родов отсутствовали признаки их обострения, и на план и срок родоразрешения повлиять не могли. Согласно полученным результатам, за 3-4 дня до предполагаемой даты родов у женщин с первичной слабостью родовой деятельности статистически достоверно преобладают: высокий удельный вес анемии 48,7% (19/39), против 21,8% (14/64) группы сравнения ($p < 0,05$) и ожирения 38,4% (15/39) в основной группе vs 12,5% (8/64) группы сравнения соответственно ($p < 0,05$).

Было установлено, что в обеих группах с одинаковой частотой выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония, хроническая артериальная гипертензия), почек (хронический пиелонефрит), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит). Патология щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз), с одинаковой частотой встречались в обеих группах. Патология зрительного анализатора была представлена миопией, однако по заключению офтальмологов, ограничений к ведению родов через естественные родовые пути у таких пациенток зафиксировано не было.

Таблица 8 – Структура экстрагенитальной патологии в группах исследования

Патология	Количество беременных n=103				P
	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Ожирение	15	38,4	8	12,5	<0,05
Гипотиреоз	2	5,1	3	4,6	>0,05
Гипертиреоз	2	5,1	1	1,56	>0,05
Анемия	19	48,7	14	21,8	<0,05
Хронический холецистит	6	15,3	10	15,6	>0,05
Хронический гастрит	5	12,8	7	10,9	>0,05
Нейроциркуляторная дистония	8	20,51	12	18,75	>0,05
Хроническая артериальная гипертензия	6	15,38	10	15,62	>0,05
Хронический пиелонефрит	9	23,07	13	20,31	>0,05
Миопия I, II степени	8	20,5	12	18,75	>0,05

При оценке антропометрических показателей (таблица 9), было выявлено, что в основной группе была достоверно выше масса тела, стоит отметить что в этой группе удельный вес ожирения был значительно выше ($p < 0,05$), что не могло сказаться на показателе окружности живота, который был выше в группе контроля, что говорит об абдоминальном характере ожирения. Соответственно, при расчете индекса массы тела была получена достоверность различий между группами. Медиана индекса массы тела в

основной группе составила 38,5(34,3-42,5), против 32,1(30,5-34,3) в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 9 - Сопоставление антропометрических показателей и наружных акушерских исследований в группах исследования

Показатели	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=64)	P
Масса тела, кг	89(71,5-100)	70,2(64,3-78,7)	<0,05
Рост, см	162(160-164)	164(160-165,5)	>0,05
Окружность живота, см	103(93,5-111)	96(92-100)	<0,05
Высота стояния дна матки, см	38(38-39)	38(37,5-39)	>0,05
Индекс массы тела,	38,5(34,3-42,5)	32,1(30,5-34,3)	<0,05

При анализе течения беременности у женщин, включенных в исследование, выявлено, что в обеих группах наиболее частым осложнением была угроза прерывания беременности, которая потребовала стационарного лечения. Несколько реже развивались токсикоз, еще реже – гестационная артериальная гипертензия и компенсированная фетоплацентарная недостаточность. Однако достоверных различий по этим данным между групп не было ($p > 0,05$). При оценке количества околоплодных вод, как маловодие, так и многоводие встречалось с одинаковой частотой в обеих группах (таблица 10). По данным проведенной доплерометрии нарушений маточно-плацентарного кровообращения в обеих группах выявлено не было.

Таблица 10 - Частота выявления осложнений беременности в группах исследования

Патология	Количество беременных(n=103)				P
	Основная группа(n=39)		Группа сравнения(n=64)		
	Абс	%	Абс	%	
Угроза прерывания	8	32	23	35,93	>0,05
Токсикоз	6	24	17	26,56	>0,05
Гестационная артериальная гипертензия	3	12	8	12,5	>0,05
Компенсированная фетоплацентарная недостаточность	3	12	10	15,62	>0,05
Многоводие	4	10,2	8	12,5	>0,05
Маловодие	7	17,9	12	18,7	>0,05

За 3-4 дня до предполагаемой даты родов проведена оценка состояния шейки матки к родам. Достоверных различий при оценке биологической готовности к родам по шеечному тесту среди групп не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях). Как «созревающая», так «незрелая» шейки матки определялись с одинаковой частотой в обеих группах накануне родов, стоит отметить, что «зрелая» шейка матки явилась критерием исключения (Таблица 10).

Таблица 10 - Структура состояния шейки матки за 3-4 дня до предполагаемой даты родов в исследуемых группах

Состояние шейки матки (Bishop)	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
«Зрелая»	0	0	0	0	>0,05
«Созревающая»	24	61,5	38	56,3	>0,05
«Незрелая»	15	38,5	26	43,7	>0,05

Проведена оценка показателей общего анализа крови накануне родов (таблица 11). По данным гемограммы, накануне родов у группы уровень гемоглобина был достоверно ниже 101 [95% ДИ 98-109], чем в группе сравнения 113 [95% ДИ 105-120,2], хотя уровень содержания эритроцитов достоверно не отличался, что говорит о преобладании гипохромного характера анемии легкой степени в основной группе. Показатели лейкоцитов в обеих группах не превышали нормативные значения, содержание лимфоцитов в основной группе составило 40% [95% ДИ 37,4-44,5], в группе сравнения 36,5% [95% ДИ 32,5-40,2] ($p > 0,05$), палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы также достоверно не различались. Таким образом, в нашем исследовании были исключено наличие воспалительного процесса в организме пациенток накануне родов.

Таблица 11 - Показатели гемограммы в исследуемых группах

Показатели	Количество беременных (n=103)		Р
	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=64)	
Эритроциты,	3,69 [95% ДИ 3,46-3,91]	3,89 [95%ДИ 3,72-4,07]	>0,05
Гемоглобин, г\л	101 [95% ДИ 98-109]	113 [95% ДИ 105-120,2]	<0,05
Лейкоциты,	8,9 [95%ДИ 7,65-10,15]	9,9 [95% ДИ 8,6-10,55]	>0,05
Базофилы, %	0,3 [95% ДИ 0,1-0,5)	0,4 [95% ДИ 0,2-0,6]	>0,05
Эозинофилы, %	1,1 [95% ДИ 0,5-1,3]	1,3 [95% ДИ 1-1,5]	>0,05
Моноциты, %	4,2 [95% ДИ 3,8-4,6]	4,4 [95% ДИ 4,1-4,8]	>0,05
Лимфоциты, %	40 [95% ДИ 37,4-44,5]	36,5 [95% ДИ 32,5-40,2]	>0,05
Нейтрофилы, %	53,2 [95% ДИ 52,6-54,9]	57,5 [95% ДИ 56,9-58,9]	>0,05
Палочкоядерные, %	5,7 [95% ДИ 5,2-6,3]	5,25 [95% ДИ 5,1-5,3]	>0,05
Сегментоядерные, %	47,4 [95% ДИ 45,3-48,9]	51,5 [95% ДИ 49,5-52,6]	>0,05

При сравнительной оценке показателей коагулограммы (табл. 12), выявлено достоверное снижение ПТИ в основной группе ($p < 0,05$). Что касается остальных показателей в основной и контрольной группе они приближались к нормативным значениям, патологии гемостаза выявлено не было. При

проведении корреляционного анализа содержания ПТИ и другими показателями, сильных связей выявлено не было.

Таблица 12 - Показатели коагулограммы в группах исследуемых

Показатели	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=64)	P
Тромбоциты	224(198-258,5)	253(220,75-276,5)	>0,05
Фибриноген,г/л	5(4,8-5,25)	5,25(4,87-5,8)	>0,05
РФМК,мг/%	17(14-19)	17(15-19)	>0,05
ПТИ,%	98,6(95,75-101,15)	106,2(104,5-108,5)	<0,05
ТВ, мин	14,5(14,25-14,95)	14,8(14,2-15)	>0,05
АПТВ,	36,4(34,1-38,9)	37(35,4-38,2)	>0,05
МНО	0,99(0,94-1,01)	0,95(0,89-0,99)	>0,05

3.2. Анализ течения родов в исследуемых группах

Срок родоразрешения в основной группе составил $40,25 \pm 0,37$ недель, тогда как в группе сравнения этот показатель составил $40,52 \pm 0,56$ недель, что также явилось статистически незначимым ($p > 0,05$).

При отсутствии развития родовой деятельности пациентки со срока гестации 40 недель получали подготовку организма к родам антигестагенами (мифепристон) в обеих группах, в условиях круглосуточного стационара. При сопоставлении частоты применения антигестагенной терапии и начала родовой деятельности закономерности не выявлено. Пациентки обеих групп с одинаковой частотой получали медикаментозную подготовку организма к родам ($p < 0,05$).

Что касается начала родов, то в группе пациенток с первичной слабостью родовой деятельности, наиболее часто происходило преждевременное излитие околоплодных вод 56,4% (22/39), тогда как в группе сравнения лишь в 17,8% (11/64), было зафиксировано данной осложнение ($p = 0,002$). Спонтанное развитие родовой деятельности было в 2

раза реже в основной группе 38,4%(15/39), чем в группе сравнения 78,1 (50/64), ($p=0,03$). Реже всего в обеих группах отмечался прелиминарный период. Раннее излитие околоплодных вод наблюдалось в 2 раза реже в основной группе, чем в группе сравнения (таблица 13).

Таблица 13 - Частота различных вариантов начала родов в группах исследования

	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		P
	Абс	%	Абс	%	
Схватки	15	38,4	50	78,1	0,03
Преждевременное излитие околоплодных вод	22	56,4	11	17,8	0,002
Раннее излитие околоплодных вод	4	10,2	13	20,31	0,16
Прелиминарный период	2	5,1	3	4,6	0,11

Роды в основной группе были в 1,4 раза продолжительнее, чем в группе сравнения, преимущественно за счет латентной фазы, которая в 1,8 раз была длиннее, чем в группе пациенток без аномалий родовой деятельности. Высокий показатель длительного безводного промежутка в группе пациенток с первичной слабостью родовой деятельности был в 2,5 раза выше 837,5 минут (607,5-937,5), чем у пациенток без нарушения сократительной функции матки 360,0 (243,7-412,5) ($p>0,05$), что объясняется преобладанием преждевременного излития околоплодных вод в основной группе. Продолжительность фазы замедления, II и III периода родов в обеих группах исследования достоверно не отличались (таблица 14). Стоит отметить, что у пациенток обеих групп, на фоне преждевременного излития околоплодных вод, родовая деятельность развивалась в течение 4-6 часов.

Таблица 14 - Показатели продолжительности родов по периодам

Показатели	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=64)	P
Общая продолжительность родов, мин	800(732,5-852,0)	565(465-670)	P<0,05
Продолжительность латентной фазы, мин	420(352,5-512)	240(180,0-331,25)	P<0,05
Продолжительность активной фазы, мин	285(205-337,5)	200(145-300)	P<0,05
Длительность безводного промежутка, мин	837,5(607,5-937,5)	360,0 (243,7-412,5)	P<0,05
Фаза замедления, мин	55(50-60)	52(48-56)	P>0,05
Продолжительность II периода родов, мин	65(55-74)	60(57-63)	P>0,05
Продолжительность III периода родов, мин	5(5-10)	5(5-10)	P>0,05

Проведена оценка родовых схваток у исследуемых пациенток, где принимались во внимание следующие показатели: интенсивность схватки, длительность схватки, длительность фазы сокращения, длительность фазы расслабления, коэффициент асимметрии, интервал между схватками, частота схваток за 10 минут, маточная активность. Стоит отметить, что в обеих группах эти показатели оценивались как в латентную, так и в активную фазу родов (табл. 13).

Таблица 11 - Показатели сократительной деятельности матки в латентную фазу родов

Характеристики	Группы исследования				p
	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		
	Me(P25-P75)	ДИ 95 %	Me(P25-P75)	ДИ 95 %	
Интенсивность схватки, мм.рт.ст.	35 (30-40)	36,75 [33,45-39,1]	45 (40-45)	44,17 [40,34-49,1]	P<0,05
Длительность схватки, с	45 (40-48)	41,11 [36,3-44,5]	60 (55-66,25)	52,22 [48,34-56,4]	P<0,05
Длительность фазы сокращения, с	20 (15-25)	18,1 [15,8-21,4]	30 (25-35)	27,78 [25,4-30,5]	P<0,05
Длительность фазы расслабления, с	25 (20-25)	23,01 [20,4-26,7]	30 (25-30)	25,8 [22,4-27,5]	P>0,05
Коэффициент асимметрии	0,85 (0,8-0,9)	0,82 [0,77-0,86]	1,0 (1,0-1,16)	1,09 [1,02-1,15]	P<0,05
Интервал между схватками, с	195 (180-220)	193,56 [184,6-202,5]	150 (120-150)	145,5 [140,4-151,3]	P<0,05
Частота схваток за 10 мин.	2,45 (2,3-2,6)	2,52 [2,47-2,55]	3,3 (3,1-3,4)	3,17 [3,12-3,22]	P<0,05

Из данных таблицы следует, что показатели интенсивности и длительности родовых схваток в основной группе были достоверно меньше, чем в группе контроле ($p<0,05$). Аналогичные различия в сторону уменьшения регистрировались в длительности фазы сокращения и отношение показателя систола/диастола в латентную фазу I периода родов также был значительно ниже в группе пациенток с первичной слабостью родовой деятельности, чем в группе пациенток с физиологическими родами. Длительность фазы расслабления в обеих группах оказались примерно одинаковым ($p>0,05$).

В основной группе за счет уменьшения количества схваток за 10 минут, достоверно высоким оказался интервал между схваткам, который составил 193,56 (184,6-202,56). В группе контроля частота схваток составила 3,17(3,12-3,22), а интервал между схватками 145,53(140,45-151,34) с ($p<0,05$).

Таблица 12 - Сопоставление показателя маточной активности и скорости открытия шейки матки в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		P
	Me P25- P75	95% ДИ	Me P25- P75	95% ДИ	
Маточная активность, ЕМ	75 (70-100)	88,75 [87,69-89,61]	135 (120-145)	135,5 [134,3-135,7]	<0,05
Скорость открытия шейки матки, см\ч	0,32 (0,28-0,36)	0,30 [0,29-0,32]	0,68 (0,60-0,79)	0,66 [0,67-0,70]	<0,05

Наиболее информативный показатель, который может свидетельствовать о формировании первичной слабости родовой деятельности это показатель маточной активности. В основной группе в латентную фазу I периода родов он был в 1,5 раза ниже ДИ 88,75 [95% ДИ 87,69-89,61], чем в группе сравнения, соответственно скорость открытия шейки матки также была снижена почти в 2 раза. Однако лишь у 32(82%) пациенток первичная слабость родовой деятельности осложнила течение родов в латентную фазу, у остальных 7(18%) пациенток первичная слабость была диагностирована в активную фазу родов, при открытии маточного зева до 4см. Была выявлена сильная обратная корреляционная связь между маточной активностью и общей продолжительностью родов ($r=-0,88$).

На основании совокупности полученных данных у всех пациенток основной группы (100% - 39) была диагностирована первичная слабость родовой деятельности. Это послужило основанием для назначения мероприятий по родоусилению.

После верификации первичной слабости родовой деятельности, проводилось родоусиление раствором окситоцина (5ЕД), в разведении 50 мл физиологического раствора, введение которого осуществлялось внутривенно через перфузор, с начальной скоростью введения 1,2мл\ч, с постепенным увеличением концентрации через каждые 15-20 минут, согласно протоколу

родоусиления. Через 120 минут после начала введения была достигнута максимальная дозировка введения раствора 19,6мл\ч. Необходимо отметить, что из 39 пациенток основной группы, у 31 был достигнут эффект от проводимого родоусиления, и они родоразрешились через естественные родовые пути, тогда как, у 4 пациенток эффект от проводимой коррекции первичной слабости родовой деятельности окситоцином отсутствовал и они были родоразрешены способом операции кесарево сечение, у оставшихся 4 пациенток, была зафиксирована острая гипоксия плода, в связи с чем план родоразрешения был пересмотрен в пользу абдоминального. С целью оценки эффективности проведения родоусиления раствором окситоцина, были сопоставлены показатели характеристики родовой деятельности пациенток основной группы до проведения родоусиления, и во время родоусиления на скорости введения раствора со скоростью 9,6мл\ч, у пациенток, родоразрешившихся через естественные родовые пути (таблица 14).

Таблица 13 - Сопоставление показателей сократительной деятельности матки до и во время проведения родоусиления в основной группе

Характеристики	Основная группа (до родоусиления) (n=39)	Основная группа (во время родоусиления) (n=39)	p
Интенсивность схватки, мм.рт.ст.	36,75 (33,4-39,1)	56,4 [51,5-61,4]	<0,01
Длительность схватки, с	41,11 (36,3-44,5)	60,02 [56,4-67,5]	<0,05
Длительность фазы сокращения, с	18,1 (15,8-21,4)	29,4 [26,8-32,3]	<0,05
Длительность фазы расслабления, с	23,01 (20,4-26,7)	30,7 [27,5-33,5]	>0,05
Коэффициент асимметрии	0,82 (0,77-0,86)	0,97 [0,91-1,05]	>0,05
Интервал между схватками, с	193,56 (184,6-202,56)	146,4 [135,4-153,2]	<0,05
Частота схваток за 10 мин.	2,52 (2,47-2,55)	3,23 [3,04-3,42]	<0,05

Маточная активность, ЕМ	92,75 (87,62-97,34)	172,5 (159,4-187,6)	<0,05
-------------------------	------------------------	------------------------	-------

На фоне проводимого родоусиления, значительно повышалась интенсивность схватки, а также возрастало количество схваток за 10 минут в 1,5 раза, в связи с чем, в 2 раза закономерно увеличился показатель маточной активности, тогда как до коррекции раствором окситоцина этот показатель был меньше нормативных значений 92,75(87,62-97,34) ЕМ ($p < 0,05$). Фаза сокращения удлинилась в 1,7 раз и составила, а вот по продолжительности фазы расслабления достоверности выявлено не было ($p > 0,05$).

Что касается 8 пациенток, у которых эффекта от проведения родоусиления достигнуто не было, то их показатели сократительной деятельности матки, незначительно отличались от исходных до проведения родоусиления.

Таким образом, проведение родоусиления раствором окситоцина в основной группе оказалось весьма эффективным, у 80% пациенток на фоне проводимой коррекции развивалась адекватная родовая деятельность, что привело к родоразрешению через естественные родовые пути. У 5 пациенток после окончания инфузии раствора окситоцина, отсутствовала адекватная динамика открытия шейки матки, и план родоразрешения был пересмотрен в пользу абдоминального. 3 пациентки были родоразрешены способом операции кесарево сечение, в связи с острой гипоксией плода, на фоне проведения мероприятий родоусиления.

3.4. Перинатальные исходы у пациенток в исследуемых группах

Был проанализирован исход родов и течение раннего неонатального периода новорожденных в обеих группах. Средний вес и рост новорожденных при рождении в основной группе и группе сравнения не различался. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Антропометрические показатели новорожденных в исследуемых группах

Показатель	Основная группа n=39	Группа сравнения n=64	p
Масса тела при рождении, г	3450 [95% ДИ 3255-3570)	3395 [95% ДИ 3083-3610]	>0,05
Длина тела при рождении, см	52,3 [95% ДИ 51,4-53,7]	53,4 [95% ДИ 52,5-54,3]	>0,05

Оценка состояния новорожденных проводилась по шкале Апгар на первой и пятой минутах. Данные представлены на рисунке 4.

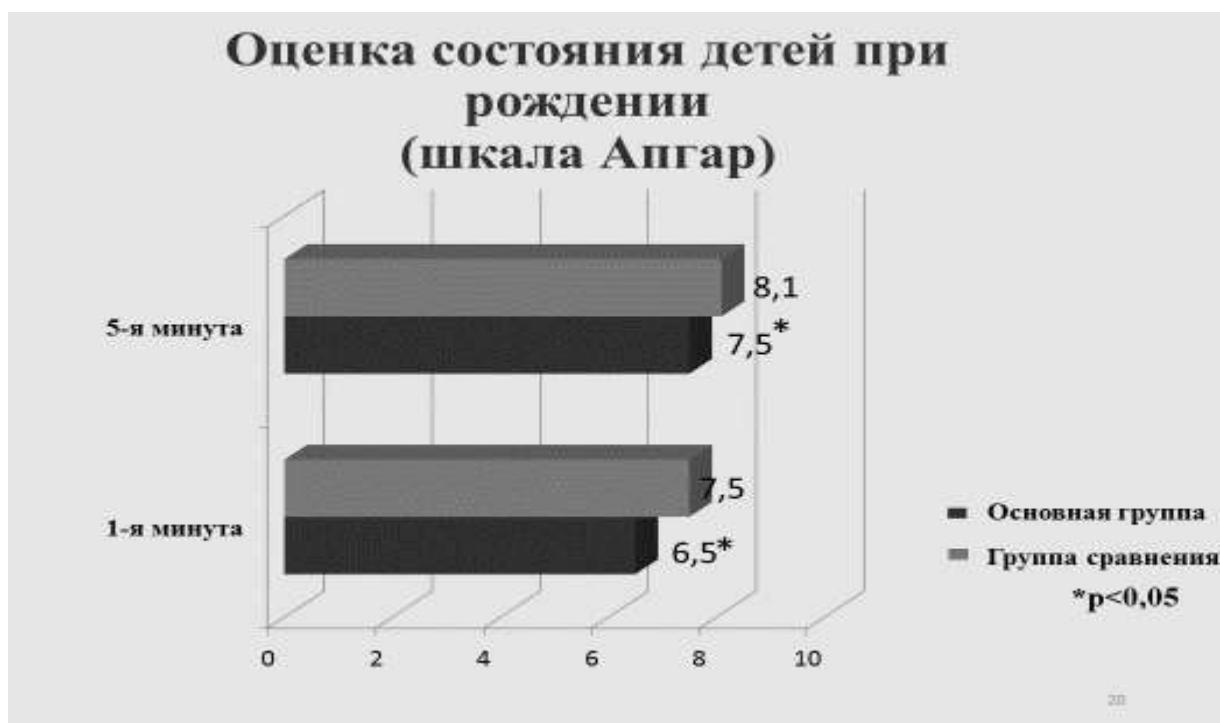


Рисунок 4 - Оценка состояния новорожденных при рождении в исследуемых группах (в баллах)

В основной группе оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 6,5 [95%ДИ6,1-6,7], на пятой минуте 7,5[95%ДИ7,2-7,6]. Оценка новорожденных при рождении по шкале Апгар в группе сравнения составила в среднем 7,5 [95% ДИ 7,3-7,6] на первой минуте и 8,1[95% ДИ 7,9-8,2] на пятой минуте.

В родильном зале все дети осматривались неонатологом, оценивалась степень тяжести асфиксии (таблица 17)

Таблица 17 - Оценка степени тяжести асфиксии при рождении в исследуемых группах

	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)	
	Абс	%	Абс	%
Здоровые дети	15	38,4	46	71,8
Асфиксия умеренной степени тяжести	19	48,6*	17	26,5
Тяжелая асфиксия	5	12,8	1	1,5

Примечание: * - статистически значимые показатели с группой сравнения ($p < 0,05$)

Тяжелая асфиксия встречалась достоверно чаще в основной группе, 12,8% (5/39), против 1,5% (1/64) в группе сравнения. Рождение детей без признаков асфиксии в группе пациенток с физиологическими родами (71,8%), тогда как в группе пациенток с первичной слабостью родовой деятельности этот показатель оказался в 2 раза меньше 38,4% (15/39) ($p < 0,05$). В 2 раза чаще у новорожденных от женщин основной группы была диагностирована асфиксия средней степени тяжести. Установлена сильная корреляционная связь между общей продолжительностью родов и асфиксией новорожденного ($r=0,78$).

Проведена оценка неврологического статуса новорожденных на 3-5 сутки. Форма и тяжесть гипоксически-ишемического поражения ЦНС диагностировалась с учетом заключения невропатолога. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Характеристика неврологических нарушений у новорожденных, по данным нейросонографии

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)	
	Абс	%	Абс	%
Церебральная ишемия I степени	11	28,2*	5	6,25
Церебральная ишемия II степени	4	10,3	2	3
Отсутствие неврологической симптоматики	24	61,5	57	89,06

* - достоверные различия показателей между группами ($p < 0,05$)

При анализе состояния новорожденных по данным нейросонографии, в основной группе значительно чаще выставлялся диагноз церебральной ишемии I степени, тогда как в группе сравнения, этот показатель был ниже в 4,5 раза. Отсутствие неврологической симптоматики на 3-5 сутки жизни, в основной группе было зафиксировано более чем у половины детей. Неврологически здоровыми в группе женщин, без нарушений сократительной деятельности матки были признаны 91,8% новорожденных. Церебральная ишемия II степени была диагностирована у каждого 10 ребенка в группе женщин с первичной слабостью родовой деятельности, однако при сравнении с контрольной группой эти показатели оказались статистически незначимы ($p > 0,05$).

3.5. Оценка биохимических показателей накануне родов в исследуемых группах.

Процессы, лежащие в основе инициации и поддержания регулярной родовой деятельности, остаются не до конца изученными. Не вызывает сомнения, что сократительная активность миометрия контролируется

сочетанным действием различных биологически активных факторов. Нарушение продукции этих факторов может обусловить изменение сократительной активности матки. С целью изучения роли ферментов клеточного энергообмена в развитии первичной слабости родовой деятельности был проведен сравнительный анализ среднего содержания ряда ферментов в группах исследования. Однако, прежде чем проанализировать маркеры энергообмена у женщин с различным течением процесса родов, мы изучили показатели белкового обмена с целью оценки влияния его нарушений на содержание внутриклеточных ферментов, стоит отметить что в современной литературе отсутствуют данные по этой проблеме.

За 3-4 дня до предполагаемой даты родов амбулаторно одновременно с исследованием ферментов клеточного энергообмена проводился развернутый биохимический анализ сыворотки крови (таблица 16). При анализе показателей белкового обмена накануне родов, зарегистрировано, что наиболее выраженные изменения выявлены у пациенток с первичной слабостью родовой деятельности. Низкая концентрация общего белка накануне родов было достоверно ниже в основной группе $59,9\text{г}\backslash\text{л}$ [95% ДИ 57,3-61,2], наряду со снижением альбумина $34,3\text{г}\backslash\text{л}$ [33,4-35,1], чем в группе сравнения, также наблюдался более низкий уровень содержания альбумина $36,3$ [95% ДИ 35,4-37,4] накануне родов в группе пациенток с физиологическими родами. Необходимо отметить повышенное содержание креатинина в основной группе $70,5\text{мк}\text{оль}\backslash\text{л}$ [95% ДИ 68,5-72,7], по сравнению с группой сравнения $59,7$ ($58,4-60,2$) $\text{мк}\text{оль}\backslash\text{л}$. При оценке показателей липидного и углеводного обменов достоверных статистических отличий выявлено не было. На основании полученных данных можно сделать о том, что накануне родов идет значительная выработка энергии, которая преимущественно образуется в результате катаболизма белков.

Как известно ЛДГ (лактатдегидрогеназа) - фермент, участвующий в реакциях гликолиза. Исследование содержания этого фермента, показало, что в основной группе накануне родов, он был в 1,3 раза ниже $356,9$ (95% ДИ 343,4-376,8), чем в группе

сравнения, что может свидетельствовать об активации процессов анаэробного гликолиза у пациенток накануне нормальных физиологических родов.

Таблица 18 - Показатели биохимического анализа крови пациенток накануне родов в исследуемых группах.

Показатель	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		p
	Me P25-P75	Means CI 95%	Me P25-P75	Means CI 95%	
Общий белок г\л	55,3 (52,6-58,4)	56,9 [54,3-57,4]	64,6 (60,9-68)	66,78 [65,2-67,8]	<0,05
Альбумин г\л	33,7 (31,9-36,5)	34,3 [33,4-35,1]	39,26 (37,8-41)	41,2 [40,8-41,7]	<0,05
Креатинин мкмоль\л	68,6 (66,3-72,2)	70,5 [68,5-72,7]	65,6 (61,7-69,1)	59,7 [58,4-60,2]	<0,05
АСТ, Ед\л	16 (14-20)	21,1 [19,4-22,4]	19,26 (18-23)	26,5 [25,3-27,1]	>0,05
АЛТ, Ед\л	15 (11,5-17,5)	14,4 [13,8-15,4]	14 (11-18)	16,3 [15,7-16,9]	<0,05
Мочевина ммоль\л	2,4 (2,1-2,8)	2,6 [2,4-2,8]	3,0 (2,3-3,3)	3,4 [3,2-3,6]	>0,05
Билирубин, ммоль\л	8,54 (6,71-11,85)	9,5 [6,3-12,5]	9,3 (6,26-12,10)	9,6 [6,4-13,2]	>0,05
Глюкоза, ммоль\л	4,45 (4,15-4,61)	4,5 [4,1-4,8]	4,25 (4-4,7)	4,41 [4,2-4,6]	>0,05
ЛДГ, Ед\л	346,5 (329,4-387,9)	356,9 [343,4-376,8]	455,0 (406,4-498,5)	441,44 [412,34-485,59]	<0,05
Холестерин, ммоль\л	6,43 (6,23-6,67)	6,59 [6,55-6,62]	6,06 (5,93-6,35)	6,25 [6,19-6,29]	>0,05

3.5. Оценка содержания ферментов клеточного энергообмена в исследуемых группах накануне родов.

Неспецифической основой всех адаптивных реакций являются изменения энергетического обмена. Именно обеспеченность энергией определяет дальнейшую цепь регуляторных метаболических и структурных изменений в организме [7, 13]. Одним из способов изучения донозологических отклонений в состоянии здоровья беременных женщин и их детей является исследование цитохимической картины крови матери [2, 8, 11], которое помогает выявить компенсаторные и адаптационные изменения обменных процессов на клеточно-молекулярном уровне, когда возможно обнаруживать изменения не только в отдельных видах клеточных элементов (лимфоциты, нейтрофилы), но и в органеллах клеток (митохондрии, лизосомы, липосомы, пероксидазосомы) [11].

СДГ (сукцинатдегидрогеназа) ключевой – фермент цикла Кребса, катализирующий в нем превращение янтарной кислоты в фумаровую и дающий представление об обмене энергии в клетке

Митохондриальной α -ГФДГ (альфа-глицерофосфатдегидрогеназа) – одного из двух ферментов альфаглицерофосфатного шунта, отражающего транспорт электронов из цитозоля в митохондрии, обмен фосфолипидов и соответственно состояние клеточных мембран.

Клинико-экспериментальными исследованиями зарубежных авторов доказано, что активность этих ферментов лимфоцитов является «энзимотическим зеркалом» процессов метаболизма различных тканей, которые недоступны для непосредственного исследования. Данные исследования могут быть применены и для оценки энергетических запасов клеток миометрия, поэтому особый интерес представляли показатели сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы, которые определялись в лимфоцитах периферической крови, и интерпретировались, как основные показатели энергетического обмена. Этот фермент характеризует

активность глицерофосфатного шунта в клетках и может рассматриваться в качестве индикатора активности процессов митохондриально-цитоплазматического обмена.

Определение этих ферментов проводилось накануне родов (за 3-4 дня до предполагаемой даты родов), по методике Нарциссова. Проведенные исследования показали, что накануне родов у женщин основной группы отмечается активация внутриклеточных ферментов, участвующих в реакциях окислительного фосфорилирования и анаэробного гликолиза, тогда как содержание этих ферментов в группе сравнения перед родами было снижено (рис3,4).

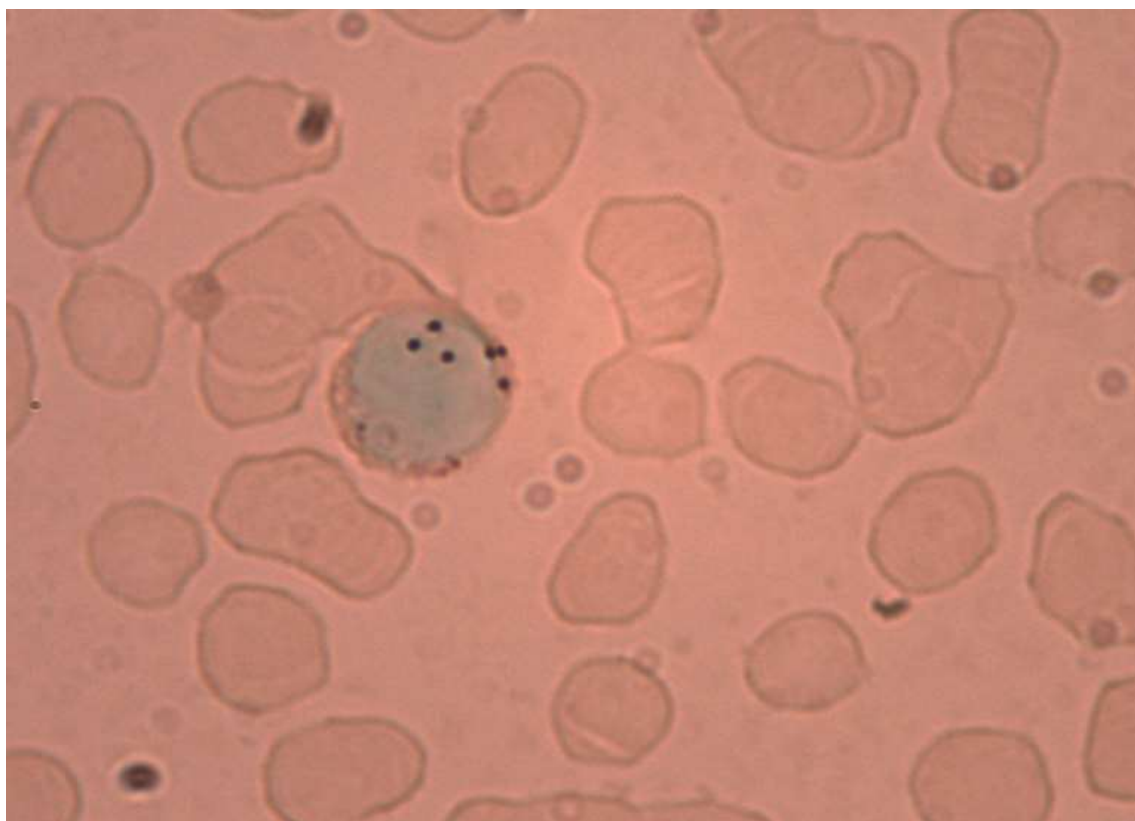


Рис 3 - Микроскопическая картина лимфоцита с визуализацией ядер диформизана, накануне родов у пациентки с физиологическими родами.

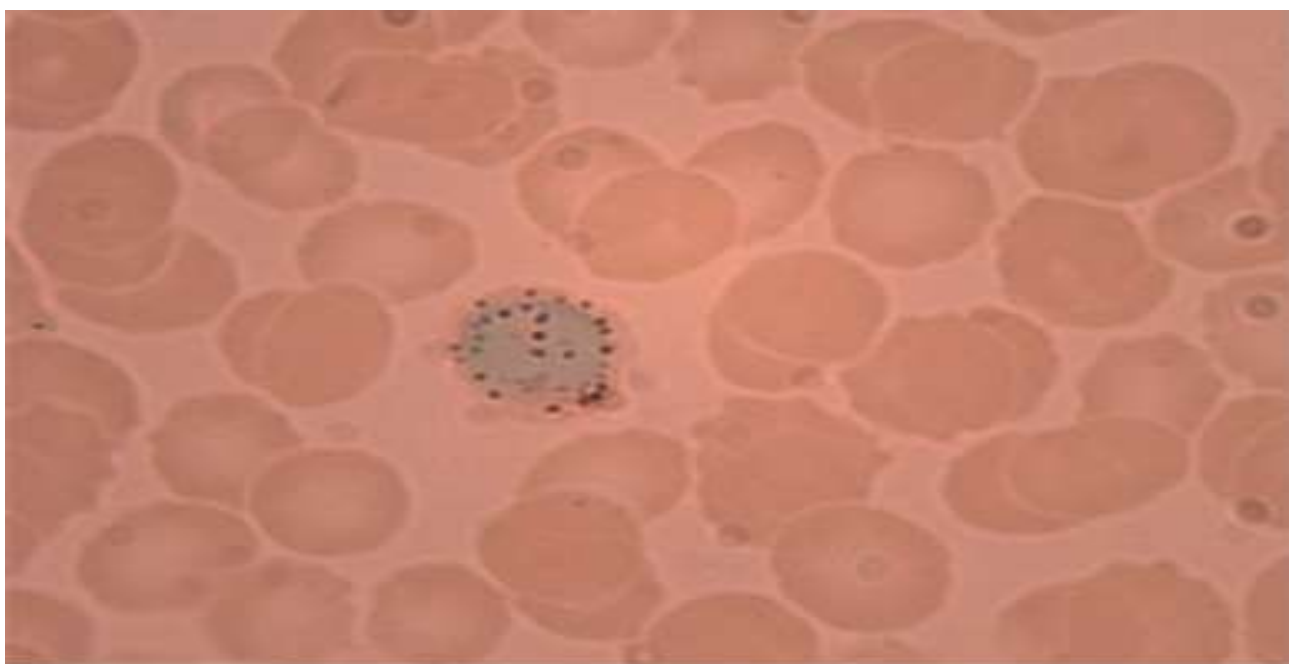


Рисунок 4 - Микроскопическая картина лимфоцита с визуализацией ядер диформизана, накануне родов, у пациентки с первичной слабостью родовой деятельности.

На основании полученных данных было решено провести количественный анализ содержания этих ферментов у пациенток исследуемых групп. Содержание сукцинатдегидрогеназы накануне родов у женщин основной группы в 1,6 раза превышало показатели группы контроля. Показатель альфаглицерофосфатдегидрогеназы был в 1,3 раза выше основной группе, тогда как в группе контроля он был достоверно снижен $p < 0,05$ (Таблица 17).

Таблица 17 - Количественные показатели активности ферментов энергетического обмена.

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		p
	Me P25-P75	95% ДИ	Me P25-P75	95% ДИ	
Сукцинатдегидрогеназа(усл. ЕД)	2,2 (1,9-2,3)	2,23 [2,21-2,27]	1,5 (1,3-1,7)	1,48 [1,44-1,54]	0,03
α -ГФДГ (усл.ЕД)	1,4 (1,3-1,6)	1,41 [1,39-1,44]	1,1 (1-1,2)	1,12 [1,05-1,18]	0,02

Наблюдаемое нами повышение сукцинатдегидрогеназы, а также α -глицерофосфатдегидрогеназы в основной группе накануне родов может свидетельствовать об активации метаболических систем в организме, их истощению, и развитию дизадаптации, приводящей к снижению энергетического потенциала и снижению сократительной способности утеромиоцитов. В группе контроля показатели ферментов энергообмена заметно снижены, вероятнее всего это объясняется тем, что активация метаболических процессов внутри клетки происходит во время родов, также компенсаторно запускаются анаэробные процессы, необходимые для формирования нормальной адекватной родовой деятельности, о чем говорит достоверное повышение ЛДГ. При проведении корреляционного анализа выявлены сильные отрицательные корреляционные связи показателей активности ферментов СДГ и α -ГФДГ накануне родов и показателя маточной активности ($r = -0,71$) и ($r = -0,68$) соответственно.

3.6 Особенности состояния гуморального звена иммунитета женщин со слабостью родовой деятельности

В последнее время внимание исследователей направлено на изучение иммунологических аспектов течения родового акта.

Известно, что в основе спонтанного развития родовой деятельности лежат механизмы регуляции, важное место среди которых занимает система цитокинов, а также ростовых и эндотелиальных факторов. Доказано, что некоторые цитокины, например (TNF- α), (IL-1), не только активируют синтез простагландинов в матке, плаценте и плодных оболочках, но и повышают чувствительность окситоциновых рецепторов [50].

В настоящее время вопросы участия иммунологических факторов в развитии родового процесса в целом и слабости родовой деятельности в частности довольно широко обсуждаются в научной литературе. Однако, единая точка зрения на роль различных иммунологических факторов в этом процессе до сих пор не выработана.

За 3-4 дня до предполагаемой даты родов у всех пациенток был проведен анализ показателей спонтанной экспрессии рецепторов IFN- γ и IL-4 Т-лимфоцитами (таблица 18).

Анализ продукции внутриклеточной цитокинов показал достоверно значимое снижение процентного содержания CD3+IFN- γ + - клеток у женщин основной группы, как в спонтанном, так и стимулированном тестах в 1,6 и 1,8 раз соответственно. Относительное число Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-4 значимо не отличалось от группы контроля.

Содержание спонтанного и стимулированного IL-4+ в основной группе хоть, и было незначительно снижено, однако достоверных различий не выявлено.

Соотношение IFN- γ +/IL-4+ цитокинов в спонтанном тесте у женщин со слабостью родовой деятельности было достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы. При индивидуальном анализе индекса поляризации (ИП) цитокин-продуцирующих клеток (Th1/Th2) было установлено, что у пациенток основной группы ИП>1,0 отмечался в 33,3% против 70% случаев у женщин 2-й группы. В связи с чем, можно предположить более выраженную активацию Th1 пути иммунного ответа у женщин с физиологическими родами и наоборот, преобладание Th2 пути иммунного ответа может впоследствии реализоваться в первичную слабость родовой деятельности. Считается, что повышенное количество провоспалительных цитокинов (INF- γ) способствует усилению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке, а простагландины являются собственными индукторами родовой деятельности. Согласно устоявшимся представлениям, доминирование Th1-поляризации является неблагоприятным фактором, поскольку продуцируемые Th1-клетками IL-2, IFN- γ и TNF- α оказывают либо прямое повреждающее действие на плод, либо опосредованное через активацию НК-клеток и макрофагов. Отсутствие модулирующей перестройки иммунной системы материнского организма и

нарушение цитокинового баланса с преобладанием Th1 является причиной различных осложнений гестационного процесса и прерывания беременности [145,146].

Таблица 19 - Показатели внутриклеточных цитокинов в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		P
	Me(P25- P75)	95% ДИ	Me(P25- P75)	95% ДИ	
IFN- γ + спонтанный, %	1,61 (1,33-1,96)	1,79 [1,76-1,81]	2,52 (1,95-3,32)	2,22 [2,11-2,34]	0,0003
IL-4+ спонтанный, %	2,12 (1,68-2,45)	1,87 [1,84-1,90]	2,11 (1,88-2,66)	2,37 [2,34-2,40]	0,12
IFN- γ + стимулированн ый, %	4,11 (3,05-5,22)	4,53 [4,44-4,61]	6,14 (3,98-9,25)	7,10 [7,00-7,20]	0,001
IL-4+ стимулированн ый, %	3,82 (3,24-4,55)	3,83 [3,76-3,90]	4,06 (3,00-5,06)	4,90 [4,80-4,99]	0,08
IFN- γ +/IL-4+ спонтанный, у.е.	0,87 (0,77-1,10)	1,07 [1,05-1,09]	1,09 (0,85-1,56)	1,51 [1,48-1,53]	0,007
IFN- γ +/IL-4 +стимулирован ный, у.е	1,30 (0,81-2,16)	1,22 [1,15-1,29]	1,31 (0,83-1,68)	1,49 [1,43-1,55]	0,26

TNF- α —цитокин обладающий плейотропным действием, играющий важную роль во многих клеточных и биологических процессах, таких как дифференцировка и пролиферация клеток, апоптоз, энергетический обмен, направленная миграция клеток, воспаление, поддержание состава и структуры лимфатической системы, иммунные функции, а также защита

организма от различных патогенов. Проведена оценка этого показателя у обследованных накануне родов.



Рис. 5 Уровень спонтанной и индуцированной продукции TNF- α CD4⁺ клетками,

Примечание: * - достоверные различия показателей с группой сравнения ($p < 0,05$)

Как видно из представленных данных показатель спонтанной продукции TNF- α в основной группе накануне родов оказался достоверно ниже 1,89 ДИ[1,83;1,95] ($p < 0,05$). Кроме того, была выявлена положительная связь спонтанной продукцией TNF- α , и маточной активностью в I родов ($r = 0,89$; $p < 0,05$) Некоторое повышение клеток продуцирующих стимулированный TNF- α , было зафиксировано в основной группе, хотя достоверности различий между группами выявлено не было. Поскольку TNF- α является одним из цитокинов, опосредованно контролирующим открытие кальциевых каналов, модификация его продукции при слабости родовых сил несомненно изменяет физиологическое соотношение внеклеточного и

внутриклеточного кальция, тем самым может вызывать нарушение сократительной активности миометрия.

В рамках нашего исследования была сделана попытка оценить роль сывороточных цитокинов в регуляции сократительной активности матки, для чего проведено определение содержания (IL-4, IL-6, TNF- α , INF- γ), в сыворотке крови. Полученные результаты этого фрагмента исследования представлены в таблице 15.

Таблица 20 - Оценка содержания сывороточных цитокинов, ЦИК, системы комплемента в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=64)		P
	Me(P25-P75)	95% ДИ	Me(P25-P75)	95% ДИ	
IL-4, пг\мл	0,45 (0,30-0,65)	0,51 [0,41-0,62]	0,35 (0,20-0,75)	0,44 [0,41-0,46]	>0,05
IL-6, пг\мл	1,12 (0,65-1,80)	1,7 [1,48-1,91]	0,78 (0,67-1,53)	1,17 [1,10-1,23]	>0,05
C3	198,1 (172,5-203,7)	188,8 [187,4-190,2]	172 (171,1-72,9)	170,5 [143,6-188,5]	>0,05
C4	17,56 (10,76-22,21)	18,23 [17,45-19,02]	18,95 (14,41-7,75)	19,33 (19,01-19,64)	>0,05
Низкомолекулярные ЦИК (усл.ед)	22 (15-25)	20,6 [18,4-21,8]	33,5 (26,5-41,50)	35,40 (34,68-36,12)	<0,05
Высокомолекулярные ЦИК (усл.ед)	16 (11,5-20)	18,3 [17,6-18,9]	14 (9-20)	16,86 (16,54-17,17)	>0,05

TNF- α , пг\мл	3,78 (3,10-4,88)	4,19 [2,3-5,73]	1,90 (1,35-2,79)	2,12 [2,08-2,15]	<0,05
INF- γ , пг\мл	4,45 (3,22-5,46)	4,62 [4,54-4,70]	1,89 (1,40-2,72)	2,06 [2,03-2,08]	<0,05

Как видно из таблицы 20, в основной группе накануне родов содержание низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов было в 1,5 раза ниже 18,14(95% ДИ 17,56-19,70), чем в группе сравнения ($p < 0,05$). При оценке уровня высокомолекулярных ЦИК, статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В связи с тем, что появление ЦИК опосредовано активацией системы комплемента, в частности образованием анафилотоксинов C3 и C4, а также привлечением других клеток иммунной системы, инфильтрацией участка отложения ЦИК, были подвергнуты сравнительному анализу и эти иммунные показатели. Накануне родов выявлено повышение C3 системы комплемента в основной группе 188,84 (95% ДИ 187,45-190,22), однако достоверности с группой сравнения не выявлено.

Наиболее информативными оказались уровни провоспалительных сывороточных цитокинов TNF- α , INF- γ . Содержание TNF- α в группе пациенток с первичной слабостью родовой деятельности в 2 раза превышало показатели группы сравнения, против ($p < 0,05$), а INF- γ превысил в 2,5 раза 4,63(95% ДИ 4,54-4,70).

Таким образом, направленность иммунологических реакций у женщин с физиологическим течением родов, указывает на их провоспалительный характер, с активацией синтеза эндогенных простагландинов, а гуморальная направленность цитокинового баланса накануне родов, может явиться крайне неблагоприятным фактором риска формирования первичной слабости родовой деятельности, что связано с нарушением нейроэндокринных процессов.

Способ прогнозирования первичной слабости родовой деятельности на основе иммунологических показателей.

На основе подробной оценки уровня достоверности данных и использование дискриминантного анализа, получена математическая модель прогнозирования первичной гипотонической дисфункции матки у первородящих женщин (получена приоритетная справка на патент № 2015128117/22 от 10.07.15).

Были выделены информативные признаки и сформировано правило лабораторного прогнозирования развития первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин, которое заключается в определении прогностического индекса (X), по следующей формуле:

$$X = 4,43 - 0,4 \times A + 0,68 \times B - 0,44 \times C$$

A – INF γ сп, пг\мл

B – TNF α сп, пг\мл

C – низкомолекулярные ЦИК, усл.ед.

Const=4,43

При $X < 0$ вероятность высокая

При $X \geq 0$ вероятность низкая

При значении $X < 0$, делают заключение, о высоком прогностическом риске развития первичной слабости родовой деятельности. При $X \geq 0$, о низком риске развития первичной слабости родовой деятельности. Предлагаемый способ дает вероятность правильной классификации 82,8 % (специфичность метода) для нормы (нормальные роды), для патологии (роды, осложненные первичной слабости родовой деятельности) – 84,1% (чувствительность метода) при уровне значимости $P < 0,0037$. Эффективность алгоритма 83,5%

Приведем некоторые примеры.

Пример 1. Пациентка З. 23года. История № , первобеременная, поступила в ОПБ в сроке гестации 39-40недель, для родоразрешения. Соматический анамнез спокойный. При влагалищном исследовании шейка

матки «незрелая». При иммунологическом анализе крови, за 3-4 дня до предполагаемой даты родов: $INF-\gamma=1,2\text{пг}\backslash\text{мл}$, $TNF-\alpha=2,9\text{пг}\backslash\text{мл}$, низкомолекулярные ЦИК составили 24. При расчете прогностический индекс $X=-4,638$. Через 3 дня, пациентка самостоятельно вступила в роды, которые осложнились первичной слабостью родовой деятельности, предпринятое родоусиление раствором окситоцина-без эффекта, и пациентка была родоразрешена способом операции кесарево сечение.

Пример 2. Пациентка К. 25 лет. История №...., первобеременная, поступила в ОПБ№1, в сроке беременности 39-40нед, для родоразрешения. Соматический анамнез не отягощен. При влагалищном исследовании шейка матки «незрелая». При иммунологическом анализе крови, за 3-4 дня до предполагаемой даты родов: $INF-\gamma=3,59\text{пг}\backslash\text{мл}$, $TNF-\alpha=6,58\text{пг}\backslash\text{мл}$, низкомолекулярные ЦИК составили 11. При расчете прогностический индекс $X=2,62$. Через 4 дня, после взятия биохимического анализа крови пациентка самостоятельно вступила в роды, и родоразрешилась за 7 часов, без отклонений от физиологического течения.

Пример 3. Пациентка В. 26лет. История №, первородящая, поступила для родоразрешения в ОПБ№1, в сроке доношенной беременности, за 4 дня до предполагаемой даты родов иммунологические показатели были следующими: $INF-\gamma=1,56\text{пг}\backslash\text{мл}$, $TNF-\alpha=1,01\text{пг}\backslash\text{мл}$, низкомолекулярные ЦИК составили 26. При расчете прогностический индекс $X=-3,83$. Через 4 дня пациентка вступила в роды, где была зафиксирована слабость родовой деятельности, с эффективной коррекцией раствором окситоцина. За 16 часов родоразрешилась живой девочкой массой 3850, с оценкой по шкале Апгар 6\7 баллов.

3.7 Решающее правило прогноза первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин.

Мы провели корреляционный анализ между показателем маточной активности, иммунологическими показателями и показателями энергообмена

обеспечивающими наиболее точный прогноз формирования данного осложнения у первородящих женщин.

Таблица 22 - Взаимосвязь показателей энергообмена и гуморальными факторами с формированием первичной слабости родовой деятельности

Показатели	Коэффициент корреляции	p
СДГ	-0,71	0,002
α-ГФДГ	-0,68	0,0003
INF-γ спонтанный	0,78	0,0003
TNF-α спонтанный	0,89	0,0002
Низкомолекулярные ЦИК	0,56	0,03
INF-γ сывороточный	-0,59	0,023
TNF-α сывороточный	-0,51	0,034

На основе проведенных исследований установлена высокая степень отрицательной корреляции между первичной слабостью родовой деятельности и содержанием внутриклеточных цитокинов INF γ спонтанного, TNF α спонтанного, а также наиболее сильная положительная корреляционная связь по отношению ферментов альфаглицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови у первородящих женщин.

С учетом степени информативности вышеуказанных параметров, с применением математического аппарата, нами было сформировано решающее правило прогноза риска развития первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин, имеющее следующий вид:

$$X = -0,57 + 0,52 \times A + 0,11 \times B - 0,2 \times C - 0,16 \times D,$$

Где,

A – альфГФ, усл ед

B – СДГ, усл ед

C - INF γ спонтанный, пг\мл

D – TNF α спонтанный, пг\мл

Const=-0,57

Далее установлено, что при $X < 0$ вероятность развития первичной слабости родовой деятельности, оценивается как низкая, при $0 < X < 0,5$ вероятность средняя, а при $X > 0,5$ вероятность расценивается, как высокая.

Чувствительность правила прогноза составила 89,3%, специфичность 87,2%, эффективность 83,3%.

Таким образом, данный показатель (X) позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать развитие первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин. Полученное правило прогноза было проверено на экзаменационной выборке ($n=30$), в состав которой вошли пациентки как основной группы ($n=20$), так и группы сравнения ($n=10$). Доказаны чувствительность, специфичность и эффективность предложенной методики.

На основе полученного правила прогноза, был сформирован алгоритм ведения пациенток с высоким риском развития первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин.

За 3-4 дня до предполагаемой даты родов в условиях женской консультации необходимо провести влагалищное исследование и провести оценку зрелости шейки матки по шкале Bishop. При выявлении «зрелой» шейки матки, рекомендуется предоставить беременности естественное течение, при определении «созревающей» или «незрелой» шейки матки, необходимо воспользоваться решающим правилом прогноза, при показателе $X < 0$, риск развития первичной слабости расценивается, как низкий, и таким пациенткам предлагается предоставить беременности естественное течение, при выявлении среднего и высокого риска при $0 < X < 0,5$ или $X > 0,5$, необходимо провести госпитализацию пациенток в стационар, в сроке гестации 40 недель. Далее рекомендуется начать подготовку организма к родам антигестагенами и при развитии родовой деятельности оценить ее характер через 4 часа, при показателе маточной активности менее 120 ЕМ, провести влагалищное исследование, при подтверждении первичной

слабости родовой деятельности, и целом плодном пузыре провести раннюю амниотомию, при отсутствии плодного пузыря, необходимо начать родоусиление раствором окситоцина, при сохраняющейся низкой маточной активности (менее 150 ЕМ) в течение 4 часов, следует пересмотреть план родоразрешения в пользу абдоминального (рисунок 5)

ПРИМЕРЫ

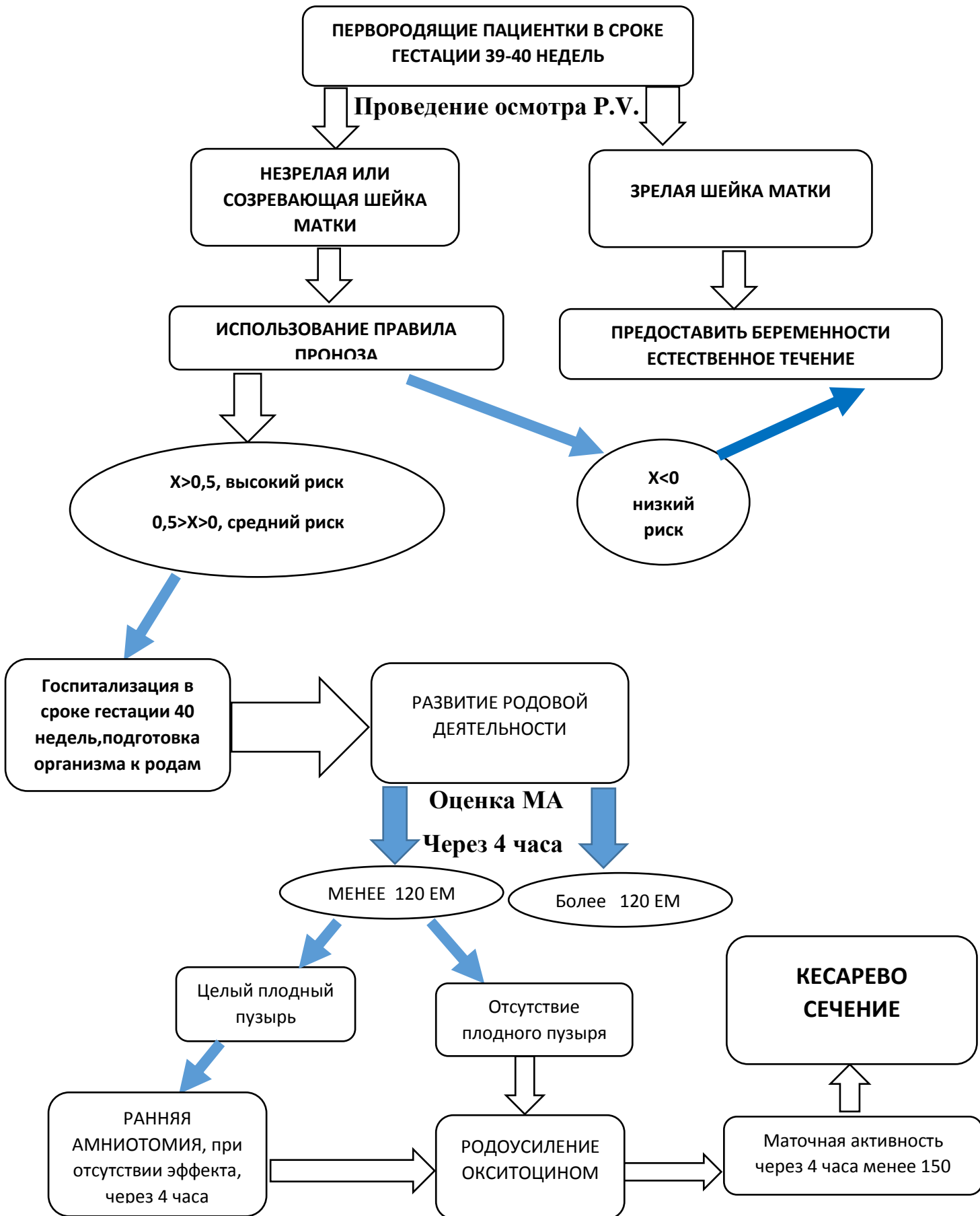


Рис 6 Алгоритм ведения пациенток при прогнозировании риска развития первичной слабости

Материалы главы № 3 представлены в следующих работах:

1. Нестеров, В.Ф. Роль иммунологических и энергетических факторов в формировании первичной слабости родовой деятельности (обзор литературы) / В.Ф.Нестеров, Н.М.Миляева, В.В.Ковалев// Уральский медицинский журнал. – 2013. - № 8 . – С. 9-12.
3. Нестеров, В.Ф. Оценка метаболизма белков и активности ферментов клеточного энергообмена при первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин / В.Ф.Нестеров, Л.А.Пестряева, В.В.Ковалев, В.В.Нигматова, Н.М.Миляева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №1. – С. 9-12.
4. Нестеров, В.Ф. Роль провоспалительных цитокинов в развитии первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин / В.Ф.Нестеров, Г.Н.Чистякова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – № 1 . – С. 146-147.
5. Нестеров, В.Ф. Роль гуморальных факторов в развитии первичной слабости родовой деятельности / В.Ф.Нестеров, И.И.ремизова //Российский иммунологический журнал. – 2015. – № 2 . – С.411-413.
6. Нестеров, В.Ф. Роль ферментов клеточного энергообмена в прогнозировании первичной слабости родовой деятельности / В.Ф.нестеров, Л.А.Пестряева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. - № 9. – С. 127-128.
7. Нестеров, В.Ф. Роль провоспалительных цитокинов в развитии первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин / В.Ф.нестеров, Г.Н.Чистякова // Репродуктивный потенциал семьи – гарантия безопасности государства : материалы международного конгресса.- Екатеринбург, 2015.- С. 54.
8. Нестеров, В.Ф. Роль ферментов клеточного энергообмена в развитии первичной слабости родовой деятельности / В.Ф.Нестеров,

В.В.Ковалев, Н.М.Миляева, Л.А.Пестряева // Уральский
медицинский журнал.- 2016.- № 2.- С.43-45.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 [50]. Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению СРД, к настоящему времени не только не отмечено снижение ее частоты, а, напротив, имеется тенденция роста данной патологии у жителей крупных мегаполисов. При этом остается высокой материнская и перинатальная заболеваемость, смертность плодов и новорожденных как следствие роста оперативных родов и родового травматизма [1, 19, 72, 74].

Несмотря на значительный прогресс в последние годы в понимании физиологических механизмов регуляции сократительной активности матки, как на клеточном, так и на молекулярном уровне, частота аномалий родовой деятельности остается высокой и составляет от 7% до 33% (Ковалев В.В. и соавт., 2010; Mittal P. et al., 2010).

Результаты научной работы, позволили выявить наиболее прогностически значимые критерии развития первичной слабости родовой деятельности, которые считаются наиболее информативными.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом. Информированное согласие было получено у всех женщин.

В исследование были включены 103 роженицы, которые по исходу родов были разделены на 2 группы: основная группа-пациентки, с осложненным течением родов в виде первичной слабостью родовой деятельности, и 64 пациентки у которых роды протекали без аномалий родовой деятельности (группа контроля). По медико-социальному статусу, возрасту женщины всех групп были сопоставимы. Возраст начала, характер и становление менструальной функции не выявило существенных различий у рожениц всех клинических групп.

По паритету родов, в обеих группах все пациентки были первородящие. По данным А. Треасу с соавт., (2006), слабость родовой деятельности, вдвое чаще осложняет первые роды.

Анализ перенесенных гинекологических заболеваний показал, что в обеих группах с одинаковой частотой преобладала эрозия шейки матки, а на втором месте по частоте был кольпит. Значимых различий в гинекологическом анамнезе у женщин обеих групп не обнаружено. Следует отметить, что накануне родов у всех пациенток, входивших в исследование признаков обострения гинекологических заболеваний зафиксировано не было.

При анализе соматической патологии было выявлено достоверное преобладание в основной группе пациенток с повышенным индексом массы тела, что подтверждает исследования Перовой Т.В, по данным которой у рожениц с ожирением резко увеличивается риск формирования аномалий родовой деятельности.

Анемия в 3 раза чаще встречалась у пациенток с первичной слабостью родовой деятельности. Уровень гемоглобина на дородовом этапе, был значительно ниже, у пациенток с первичной слабостью родовой деятельности, по данным работы Грошилиной 2009г, анемия увеличивает риск СРД в 5 раз, вероятнее всего, это связано с тканевым дефицитом железа и нарушением синтеза миоглобина (в том числе при латентном дефиците железа), а также с гемической гипоксией. Болотских В.М.(2013г) в своей работе показал, что также гипохромная анемия является фактором риска преждевременного излития околоплодных вод, при доношенной беременности, в результате нашего исследования выявлено, что в преждевременное излитие околоплодных вод увеличивает риск развития первичной слабости родовой деятельности, а у пациенток этой группы преобладала гипохромная анемия.

Для получения полного представления о женщинах наблюдаемых в группах, был проведен сравнительный анализ течения беременности, который выявил следующие особенности. Так угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, умеренная преэклампсия, встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Однако достоверности различий между группами по этим параметрам выявлено не было ($p > 0,05$).

В родах всем пациенткам проводилось определение характера родовой деятельности, на основе наружной гистерографии и пальпаторного контроля, был выявлен симпомокомплекс первичной слабости родовой деятельности, который характеризовался снижением интенсивности, укорочением продолжительности систолы схватки, уменьшением коэффициента асимметрии. Показатель маточной активности, рассматривался нами, как основной показатель адекватности родовой деятельности. При значении этого показателя менее 120ЕМ в течение 4 часов с момента начала родов, и проведении влагалищного исследования подтверждался диагноз первичной слабости родовой деятельности, что требовало назначения мероприятий по родоусилению раствором окситоцина. При проведении родоусиления из 39 пациенток со слабостью родовой деятельности, у 31 пациентки был достигнут эффект от его проведения и они родоразрешились через естественные родовые пути, у 5 пациенток эффекта от родоусиления достигнуто не было, они были родоразрешены способом операции кесарево сечение. Оставшиеся 3 пациентки были родоразрешены способом операции кесарево сечение в связи с острой гипоксией плода. У детей от женщин с первичной слабостью родовой деятельности в 2,5 раза чаще выявляется асфиксия умеренной степени тяжести при рождении и в 4,5 раза диагностируется церебральная ишемия I степени в раннем неонатальном периоде.

В настоящее время накоплено достаточное количество научных и практических данных о причинах развития патологии родовой деятельности, однако отсутствуют комплексные данные о роли ферментов клеточного

энергообмена и остаётся не совсем понятным участие иммунологических показателей в развитии первичной слабости родовой деятельности, что определило цель и задачи данной научной работы.

В нашем исследовании накануне родов цитохимическим методом были определены показатели ферментов клеточного энергообмена- альфаглицерофосфатдегидрогеназа и сукцинатдегидрогеназа в лимфоцитах периферической крови. Среди иммунологических показателей определялась спонтанная и стимулированная продукция внутриклеточных цитокинов- $INF-\gamma$, $TNF-\alpha$, $IL-4$, сывороточные цитокины $IL-4$, $IL-6$, $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$, а также циркулирующие иммунные комплексы, $C3$, $C4$ компоненты комплемента, на основе наиболее информативных показателей удалось сформировать правило прогноза первичной слабости родовой деятельности.

Подробный анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у пациенток с первичной слабостью родовой деятельности, за 3-4 дня до предполагаемой даты родов содержание сукцинатдегидрогеназы и альфаглицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови превышало аналогичный показатель в группе с физиологическими родами. Это свидетельствует об активации метаболических систем в организме, их истощению, и развитию энергодефицита, приводящего к снижению энергетического потенциала и снижению сократительной способности утеромиоцитов. Подтверждением влияния энергетического дефицита и, как следствие, гипоксии миометрия на его сократительную способность явился эксперимент E. Monir-Bishty et al. (2003), в котором авторы создавали модель гипоксии в образцах ткани [132]. Сократительная активность миометрия быстро падала, при этом ни окситоцин, ни агонист кальциевых каналов Bay K8644 не могли ее восстановить. Было продемонстрировано, что гипоксия приводит к снижению концентрации рецепторов к окситоцину на мембране утеромиоцита. Таким образом, в ряде случаев дефицит энергии может быть причиной неэффективности родостимуляции при слабости родовой деятельности.

Была проведена оценка лактатдегидрогеназы, его содержание было в основной группе было достоверно снижено в 1,3 раза, что может говорить об активации анаэробного гликолиза накануне нормальных физиологическими родами.

При оценке основных показателей белкового обмена, в основной группе наблюдалось снижение общего белка, альбумина и значительное повышение креатинина, что может свидетельствовать о значительном энергообразовании накануне родов, которое происходит за счет катаболизма белков. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что для поддержания адекватной родовой деятельности необходимая энергетическая обеспеченность организма осуществляется преимущественно за счет реакций цикла Кребса (окислительного фосфорилирования), и также за счет активации анаэробного гликолиза (достоверное снижение общего белка, альбумина, повышение продуктов азотистого обмена, повышение ЛДГ в процессе физиологических родов).

В последние годы в мировой науке представлены новые концептуальные воззрения на инициацию и механизмы развития сократительной деятельности матки (Подтнев А.Д., Стрижаков Н.В., 2006). В частности, внимание ученых привлекли вопросы иммунологии родового процесса. Так по данным G. Chevillarda с соавторами (2007) развитие родовой деятельности при своевременных родах сопровождается регулирующим синтезом цитокинов, а также клеток иммунной системы матери. По мнению выше названных авторов, представляет интерес изучение роли цитокинов децидуальной и плодных оболочек в активации и модуляции сократительной активности матки.

Анализ результатов полученных при определении уровня содержания внутриклеточного INF- γ в сыворотке крови, показал, что при физиологически протекающих родах его концентрация была в 1,6 раз выше, чем в группе пациенток с первичной слабостью родовой деятельности. Аналогичная динамика была выявлена в отношении стимуляции INF- γ , содержание

которого превысило в 1,8 раз в группе пациенток с физиологическими родами.

Содержание спонтанного и стимулированного IL-4+ в основной группе хоть, и было снижено, однако достоверных различий получено не было. При анализе содержания стимулированного IL-4+, достоверности выявлено не было. Соотношение спонтанных IFN- γ /IL-4+ было достоверно ниже в основной группе. В связи с чем можно предположить более выраженную активацию Th1 пути иммунного ответа у женщин с физиологическими родами и наоборот менее выраженная активация Th2 пути иммунного ответа, что может впоследствии реализоваться в первичную слабость родовой деятельности. Считается, что повышенное количество цитокинов Th-1-пути (INF- γ) способствует усилению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке, а простагландины являются собственными индукторами родовой деятельности. Согласно устоявшимся представлениям, доминирование Th1- поляризации является неблагоприятным фактором, поскольку продуцируемые Th1-клетками IL-2, IFN- γ и TNF- α оказывают либо прямое повреждающее действие на плод, либо опосредованное через активацию NK-клеток и макрофагов. Отсутствие модулирующей перестройки иммунной системы материнского организма и нарушение цитокинового баланса с преобладанием Th1 является причиной различных осложнений гестационного процесса и прерывания беременности.

Провоспалительные цитокины наряду с простагландинами, принимая участие в воспалительной реакции, происходящей в шейке матки и связанной с ее созреванием и ремоделированием, приводят к активации ноцицептивных нервных волокон, участвуя в возникновении болевого синдрома в процессе родов (Kojic Z. et al., 2007). Мнения об участии цитокинов амниотической жидкости в процессе родов различны. M.L. Houben и соавт. (2009) считают, что сократимость, возбудимость и взаимосвязь утеромиоцитов регулируются через запуск провоспалительных цитокинов амниотической жидкости. (Kumar D., Fung W., Moore R.M. et al., 2006) считают, что цитокины, уровень

которых в норме увеличивается в околоплодных водах в доношенном сроке беременности, индуцируют ремоделирование коллагена и апоптоз в плодных оболочках, вызывая их разрыв.

Сотниковой и др., (1975), была предложена концепция роли иммунологического компонента в развитии родового акта, согласно которой нарастание уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ко времени физиологических родов может наряду с другими факторами участвовать в пусковом механизме родовой деятельности. Филлипов Е.Ф.(2002), в своей работе показал, что при первичной слабости родовой деятельности определялся стабильно низкий уровень ЦИК по мере прогрессирования беременности (прирост на 11,7 %). Наиболее резкое нарастание уровня ЦИК в крови к началу родов (на 43,0 %) было выявлено у беременных с быстрыми и стремительными родами, а также при дискоординации родовой деятельности (на 40,1 %), что свидетельствовало об определенной роли данных продуктов иммунных реакций в эффективности функционирования пусковых механизмов родовой деятельности. В нашем же исследовании мы определяли высокомолекулярные и низкомолекулярные ЦИК, показано, что у пациенток, с первичной слабостью родовой деятельности накануне родов повышается содержание низкомолекулярных ЦИК.

Известно, что состояние шейки матки перед родоразрешением представляет собой предикторный фактор в отношении сократительной активности матки и во многом определяет особенности течения родового акта. В настоящее время созревание шейки матки при доношенном сроке беременности рассматривают как активный биохимический процесс, в ходе которого происходит трансформация состава соединительной ткани шейки матки, что приводит к увеличению гидрофильности шейки матки и изменению её физических параметров, проявляющееся в укорочении и снижении плотности шейки матки. "Незрелость" шейки матки, как нарушение формирования периферического звена родовой доминанты на

фоне преждевременной спонтанной активации сократительной деятельности миометрия может рассматриваться при доношенной беременности как основной предрасполагающий фактор развития аномалий родовой деятельности [49, 80]. В нашем же исследовании, для увеличения выборки пациенток с первичной слабостью родовой деятельности, в исследование были включены пациентки с «созревающей» и «незрелой» шейкой матки.

Исследование содержания TNF- α , накануне родов, показало его резкое снижение в группе пациенток с первичной слабостью родовой деятельности, что не противоречит литературным данным. Известно, что TNF- α в числе ряда других цитокинов, способен активировать фосфолипазу A2 и, следовательно, ускорять каскад арахидоновой кислоты, также приводящий к синтезу эндогенных простагландинов. Повышенный уровень TNF- α в сыворотке крови отмечался у женщин с угрозой прерывания беременности, как на ранних сроках, так и во второй половине периода гестации.

Таким образом, данные современной литературы указывают на то, что развитие своевременных самопроизвольных родов связано с наличием воспалительного процесса во всех структурах маточно-плацентарного комплекса. Не вызывает сомнений и тот факт, что физиологические роды сопровождаются стимуляцией цитокиновой сети. При этом роль провоспалительных цитокинов является неоспоримой в процессе созревания шейки матки, развитии маточных сокращений, разрыве плодных оболочек. Однако, остаются до конца не изученным вопросы взаимодействия цитокинов с утеротониками, такими как окситоцин, простагландины, что требует дальнейшего изучения роли цитокинов в механизме инициации родовой деятельности.

Современные математические модели прогнозирования слабости родовой деятельности, являются относительно эффективными и весьма громоздкими, на основе проведенного нами исследования получено правило решающее правило прогноза, которое позволяет с высокой точностью прогнозировать данное осложнение.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития первичной слабости родовой деятельности у беременных женщин являются повышенный индекс массы тела, анемия, преждевременное излитии околоплодных вод, снижение интенсивности схваток, коэффициента асимметрии и показателя маточной активности в латентную фазу родов. Продолжительность латентной фазы повышается в 1,8 раза, что приводит к снижению темпа раскрытия шейки матки 2 раза.
2. У детей от женщин с первичной слабостью родовой деятельности в 2,5 раза чаще выявляется асфиксия умеренной степени тяжести при рождении и в 4,5 раза диагностируется церебральная ишемия I степени в раннем неонатальном периоде.
3. На фоне увеличение активности ферментов цикла Кребса (сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы) у женщин с первичной слабостью родовой деятельности за 3-4 дня до предполагаемой даты родов наблюдается снижение содержания общего белка и альбумина, повышение концентрации креатинина и лактатдегидрогеназы.
4. Показатели гуморального иммунитета у женщин с первичной слабостью родовой деятельности накануне родов характеризуются снижением уровня экспрессии Т-хелперами IFN- γ + и TNF- α +, индекса поляризации клеток (IFN- γ +/IL-4), повышением уровня продукции сывороточных INF- γ , TNF- α . и снижением концентрации низкомолекулярных ЦИК.
5. На основании наиболее информативных показателей разработано правило прогноза и предложен алгоритм выбора акушерской тактики, при высоком риске развития первичной слабости родовой деятельности накануне родов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременных с анемией любой степени тяжести и повышенным индексом массы тела жирового обмена целесообразно относить к группе высокого риска по развитию первичной слабости родовой деятельности. В латентную фазу родов необходимо определять показатель маточной активности МА, при значении менее 120ЕМ и наличии целого плодного пузыря необходимо проводить раннюю амниотомию, при отсутствии плодного пузыря, необходимо предпринимать родоусиление раствором окситоцина. Также предложено внести показатель маточной активности в современные протокол партограммы, для улучшения графической визуализации родового акта.
2. При прогнозировании первичной слабости родовой деятельности в сроке гестации 39-40 недель необходимо определять следующие иммунологические показатели (спонтанную продукцию $INF \gamma$, $TNF\alpha$).
3. Прогностически значимым критерием развития первичной слабости родовой деятельности является определение альфаглицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови за 3-4 дня до предполагаемой даты родов.
4. Рекомендованное к использованию правило прогноза, по результатам которого, если $X > 0,5$, то риск развития первичной слабости родовой деятельности расценивается как высокий, в связи с чем таких пациенток необходимо госпитализировать в акушерский стационар для подготовки организма к родам, если $X > 0$ низкий, то предоставить беременности естественное течение.
5. Рекомендуется алгоритм тактики ведения в акушерском стационаре при прогнозе первичной слабости родовой деятельности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко, В.В. Адренергические средства в акушерской практике / В.В.Абрамченко, О.В.Капленко. – СПб, 2000. – 272 с.
2. Абрамченко, В.В. Активное ведение родов: руководство / В.В.Абрамченко. – М., 2000. – 157 с.
3. Абрамченко, В.В. Ведение беременности и родов высокого риска / В.В.Абрамченко, А.Г. Киселев, О.О.Орлова и др. – СПб., 1995. - 190с.
4. Абрамченко, В.В. К обоснованию сочетанного применения актовегина, b-адреноблокаторов (пропранолола) и мизопростола для профилактики и лечения аномалий родовой деятельности / В.В.Абрамченко, Т.У. Кузьминых, Н.В.Полянская и др. // Критические состояния в акушерстве : материалы Всерос. междисциплинарной науч.-практ. конференции. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – С. 75–77.
5. Абрамченко, В.В. Профилактика и лечение аномалий родовой деятельности / В.В.Абрамченко, З.В.Бибилейшвили, А.Р.Чхеидзе.– Тбилиси, 1987. – 182 с.
6. Абрамченко, В.В. О корреляциях между психосоматическим состоянием беременных и характером сократительной активности матки в последнем триместре беременности / В.В.Абрамченко // Индукция сократительной деятельности матки : сб. науч. тр. – Саратов, 2000. – С.8-12.
7. Абрамченко, В.В. Концепция энергетического дефицита и нарушения функции митохондрий в патогенезе аномалий родовой деятельности / В.В.Абрамченко // Проблемы репродукции. – 2001. – № 4. – С. 39-43.
8. Адамчук, В.С. Перебіг вагітності та пологів при аномаліях родої діяльності / В.С.Адамчук, В.А.Маляр, Д.М.Поличко та ін. // Наук.вісник Ужгородського університету.– 2000. – Вип.11. – С. 249-250. (сер. Медицина).
9. Акушерство/ под ред. Г.М. Савельевой. – М., 2000. – 815 с.

10. Асатова, М.М. Аномалии родовой деятельности / М.М.асатова, Д.Х.Гафарова // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.— 1999.— № 2.— С. 94— 96.
11. Баев, О.Р. Аномалии родовой деятельности у первородящих старше 30 лет / О.Р.Баев, В.С.Белоусова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2005. – №1. – С. 5-10.
12. Баев, О.Р. Базовый протокол ведения родов / О.Р.Баев, Л.М.Комиссарова, Т.К.Пучко и др.- М., 2014.- 20с.
13. Бапаева, Г.Б. Роль определения факторов роста в прогнозировании преждевременных родов / г.б.Бапаева, Н.М.Мамедалиева, Л.С.Дзоз // Проблемы репродукции. – 2005. – № 6. – С. 10-12.
14. Болотских, В.М. Прогностическое значение определения интерлейкинов-6, -8 и фактора некроза опухоли-[альфа] в сыворотке крови и околоплодных водах у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод / В.М.Болотских, А.В.Селютин, С.А.Сельков // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 3. - С. 32-36.
15. Бондаренко, О.Н. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп / О.Н. Бондаренко, Г.Р.Галстян, Т.В.Кузнецова и др. // Проблемы эндокринологии – 2004. – № 1. – С. 3—9.
16. Братухина, С.В. Адренергический механизм при беременности и в родах, его роль в патогенезе слабости родовой деятельности: автореф. дис. ...канд.мед.наук / С.В.Братухина. – М., 1997. – 20 с.
17. Ванин, А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А.Ф.Ванин // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 867—869.
18. Волкова, Л.Г. Особенности нейро-гуморальной регуляции сократительной способности матки при её несостоятельности во время беременности и в родах: автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Л.Г.Волкова. – Харьков, 1971. – 26 с.

19. Волчок, Н.В. Прогнозирование слабости родовой деятельности по данным ультразвукового исследования кровотока в шейке матки / Н.В.Волчок, С.Л.Воскресенский // ARS Medika.- 2010.- № 3.- С.7-11.
20. Габаева, М.М. Реакции нормально развитых и отставших в развитии плодов на сокращения матки при индукции родов (экспериментальное исследование) / М.М.Габаева, Л.А.Назарова, А.А.Яковлева и др. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - Вып. 5. - С. 25-30.
21. Газазян, М.Г. О некоторых патогенетических механизмах развития аномалий сократительной деятельности матки / М.Г.Газазян // Акушерство и гинекология. – 1989. - № 6. – С.67-68.
22. Газазян, М.Г. Дискоординированная родовая деятельность как проявление «стресса ожидания» / М.Г.Газазян // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 4. – С. 78-82.
23. Газиева, И.А. Продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исхода / И.А.Газиева, Г.Н.Чистякова, И.И.Ремизова // Российский иммунологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 276-279.
24. Гаспарян, Н.Д. Клинико-биохимические критерии прогноза слабости родовой деятельности / Н.Д.Гаспарян // Мать и дитя : материалы IV Российского форума – М., 2002. - С. 229-230.
25. Горемыкина, Е.В. Частота и исходы родов у женщин с функционально узким тазом в условиях крупного промышленного центра: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Е.В.Горемыкина. -Казань, 2006. -22 с.
26. Гридчик, И.Е. Лечение осложнений эклампсии / И.Е.Гридчик, А.Л.Гридчик, С.А.Румянцева // Актовегин. – М., 1997. – С.97-100.
27. Грошилина, Г.С. Немедикаментозная профилактика первичной слабости родовой деятельности: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Г.С.Грошилина. – Ростов - на- Дону, 2009. – 21 с.
28. Гундаров, И. А. Новая стратегия повышения рождаемости / И.А.Гундаров // История и современность. – 2009. – № 1. – С. 10-12.

29. Диагностика, лечение и профилактика основных видов акушерской и гинекологической патологии / сост. В.С. Вербицкий и др.— Мн., 2000. – 104 с.
30. Дмитриева, С.Л. Прогнозирование слабости родовой деятельности с учетом показателей variability сердечного ритма у беременных женщин: автореф. дис. ...канд.мед. наук / С.Л.Дмитриева. – Казань, 2012. – 19 с.
31. Дмитриева, С.Л. Течение гестационного процесса, у женщин с аномалиями родовой деятельности / С.Л.Дмитриева, С.В.Хлыбова // Вятский медицинский журнал.- 2010.- № 1.- С.23-28.
32. Дорофеева, Н.К. Иммуные механизмы «созревания» шейки матки у первобеременных женщин перед родами: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Н.К.Дорофеева. – Иваново, 2009. – 20 с.
33. Дуда, В.И. Патологическое акушерство / В.И.Дуда, Вл.И.Дуда,И.В.Дуда. — Мн., 2001. – 295 с.
34. Егорова, А.Т. Физиология и патология сократительной деятельности матки: учебно-методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов / А.Т.Егорова. – Красноярск, 1999. — 56 с.
35. Ермошенко, Б.Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миометрия (проводящая система матки) / Б.Г.Ермошенко, И.В. Дорофеева, М.Г.Шубич // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 5. – С. 21—22.
36. Запорожан, В. М. Ендогенна імунорегуляція вагітності / В.М.Запорожан, Ю.І.Бажора, І.М.Годзієва// Інтегр. антропологія.— 2003.— № 2.— С. 20–28.
37. 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.
38. Зефирова, Т.П. Клинико-патогенетическое значение хронической бактериальной урогенитальной инфекции в развитии аномалий

- сократительной деятельности матки у женщин: автореф. дис. ...д-ра мед.наук / Т.П.Зефирова. – Казань, 2007. – 45 с.
39. Зиганшин, А.У. Участие простагландинов и оксида азота в АТФ-индуцированных сокращениях матки у беременной / А.У.Зиганшин, Ю.Т.Зефирова, А.П.Зайцев // Казанский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 295-298.
40. Калентьева, С.В. Особенности спектра медленных колебаний кардиоритма первобеременных женщин при различных состояниях плода / С.В.калентьева, Г.А.Ушакова // Проблемы репродукции. - 2004. – № 2. – С. 4-6
41. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А.Кетлинский, А.С.Симбмрцев. – СПб., 2008.–552с.
42. Киселева, Е.В. Исход родов для новорожденного и матери при профилактике и лечении слабости родовой деятельности с помощью энергетического комплекса и миотонических средств: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Е.В.Киселева.- Воронеж, 1995. – 19 с.
43. Козловская, И.В. Особенности течения родов у юных первородящих / И.В.Козловская, Н.В.Протопопова, П.М.Самчук // Мать и дитя : материалы VIII Российского форума. – М., 2006. – С. 128.
44. Краснопольский, В.И. Содержание рецепторов половых стероидов в миометрии при физиологическом течении родов / В.И.Краснопольский, П.В. Сергеев, Н.Д.Гаспарян и др. //Акушерство и гинекология. - 2002. - № 4. – С. 19-23.
45. Крицкая. И.А. Особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей со слабостью родовой деятельности: автореф. дис. ...канд.мед.наук И.А.Крицкая. – М., 2005 . -18 с.
46. Курцер, М.А. Перинатальная смертность и пути её снижения: автореф. дис. ...д-ра мед.наук / М.А.Курцер. – М., 2001. – 49с.
47. Ландеховский, Ю.Д. Национальный стандарт. Протокол ведения больных «кесарево сечение» / Ю.Д.Ландеховский, Л.М.Комисарова, О.Г.Фролова

- и др. // *Мать и дитя : материалы I Регионального науч. форума.* – Казань, 2007. – С. 90-91.
48. Лубяная, С.С. Система «мать плод - новорожденный» у женщин, больных хламидиозом / С.С.Лубяная // *Здоровье Украины.* – 2006. – №1. – С.28-31.
49. Мальцева, Л.И. Клиническое значение изменений миометрия у беременных с хронической специфической урогенитальной инфекцией / Л.И.Мальцева, Т.П.Зефирова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2006. – № 1. – С. 20 -24.
50. Медведев, Б.И. Программа управления родовой деятельностью / Б.И.Медведев, Л.М. Плеханова, А.Ю.Блинов.— Челябинск, 1997. – 104 с.
51. Михайлов, А.В. Клинико-морфологические особенности состояния функциональной системы «мать-плацента-плод» при нарушении сократительной деятельности матки у беременных с гестозом / А.В.Михайлов, Ф.Г.Забозлаев // *Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии : материалы V Поволжской научно-практич. конференции».*- Саратов, 1999. – С. 285-289.
52. Михсин, С.В. Прогнозирование аномалий родовой деятельности по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов у первородящих: автореф. дис. ...канд.мед.наук / С.В.Михсин. – М., 2008. – 20 с.
53. Михсин, С.В. Роль адренореактивности в развитии аномалий родовой деятельности / С.В.Михсин // *Акушерство и гинекология.* - 2007. - № 6. - С. 6-8.
54. Некрасова , М.Г. Динамика продукции релаксантов при слабости родовой деятельности / М.Г.Некрасова, А.В.Орлов, Т.Н. Погорелова и др.// *Современные проблемы науки и образования.* – 2011. – № 6. – С. 5-8.
55. Некрасова, М.Г. Прогнозирование аномалий родовой деятельности по показателям биоактивных регуляторов сократительной активности матки: автореф. дис. ...канд.мед. наук / М.Г.Некрасова. – Ростов-на-Дону, 2012. – 18 с.

56. Некрасова, М.Г. Участие цитокинов в регуляции продукции оксида азота при нарушении родовой деятельности / М.Г.Некрасова, А.В.Волошина, Н.А.Друккер и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 6. – С. 9-13.
57. Николаева, Л.Б. Особенности течения беременности и исходы родов у первородящих женщин / Л.Б.Николаева, Г.А.Ушакова// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – № 5. – С. 14–19.
58. Николаева, Л.Б. Фетометрические и функциональные показатели плода у первородящих женщин / Л.Б.Некрасова, А.Г.Тришкин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 1. – С. 32–35.
59. Нордвик, Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин / Б.Нордвик // Актовегин. – М., 1997. – С.1-8.
60. Овешникова, Т.З. Современные аспекты корренции слабости родовой деятельности: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Т.З.Свешникова. – М., 2005. – 19 с.
61. Оноприенко, Н.В.Профилактика и лечение дискоординированной родовой деятельности / Н.В.Оноприенко, И.С.Сидорова. – М., 1987. – 172 с.
62. Павлов О.В. Иммунология репродукции: старые догмы и представления / О.В.Павлов, С.А.Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – № 1. – С. 89—97.
63. Персианинов, Л.С. Аномалии родовой деятельности / Л.С.Персианинов, Е.А.Чернуха, Г.А.Старостина. — М., 1977. – 43с.
64. Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В.Пинегин, А.Н.Маянский // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 374 - 382.
65. Подтетенев, А.Д. Дифференцированный подход к терапии патологического прелиминарного периода / А.Д.Подтетенев, Т.В.Братчикова, О.Ю.Ткаченко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : сборник научных трудов.- М., 2004.- С. 142 — 147.

66. Подтетенев, А.Д. Регуляция родовой деятельности / А.Д.Подтетенев, Т.В.Братчикова, Г.А.Котайш / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Изд-во РУДН, 2004. – 54 с.
67. Полянская, Н.В. Клинико-фармакологическое обоснование применения метаболически активных препаратов для подготовки беременных к родам: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Н.В.Полянская. – М., 2009. – 19 с.
68. Помаскин, И.Н. Клинико-экспериментальная характеристика р-адренорецепторного ингибирующего механизма у беременных и рожениц: автореф. дис. ... канд.мед.наук / И.Н.Помаскин. – Челябинск, 1990. – 20 с.
69. Посисеева, Л.В. Иммунология беременности/ Л.В.Посисеева, Н.Ю.Сотникова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 42-45.
70. Поспелова, Л.В. Характер сократительной деятельности матки у беременных в поздние сроки гестации, профилактика осложнений у матери и плода: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Л.В.Поспелова. – Волгоград, 2003. – 21 с.
71. Постнов, Ю.В. К развитию концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит) / Ю.В.Постнов// Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 4-12.
72. Практический справочник акушера-гинеколога / Ю.В.Цвелев, Е.Ф.Кира, Г.Н.Пономаренко и др. — СПб., 2001. – 203 с.
73. Просекова, Е.В. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса / Е.В.Просекова, В.В.Деркач, Т.Н. Шестовская и др. // Иммунология.- 2007. - № 3. - С. 157-161.
74. Радзинский В.Е. Акушерский риск: максимум информации — минимум опасности для матери и младенца / В.Е.Радзинский, С.А.Князев, И.Н.Костин — М., 2009. – 175 с.
75. Раушкина, С.В. Аномалии родовой деятельности у первобеременных, патогенетическое обоснование профилактики и лечения на основе кардиоритмографии: автореф. дис. ...канд.мед.наук / С.В.Раушкина. – Омск, 2002. – 20 с.

76. Румянцева, Ю.В. Роль лейкоцитов и цитокинов в развитии и регуляции родовой деятельности при своевременных родах / Ю.В.Румянцева, О.Р.Баев, В.Н.Верясов // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 8. - С. 11-15.
77. Савицкий, Г.А. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки / Г.А.Савицкий, А.Г.Савицкий // СПб.: ЭЛБИ, 2003. – 287 с.
78. Северина, И.С. NO — новый взгляд на механизм действия старых лекарств / И.С.Северина // Биомедицинская химия. – 2005. – № 1. – С. 19—29.
79. Сельков, С.А. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности / С.А.Сельков, О.В.Павлов, А.В.Селютин и др. // Бюл. Экспер. Биол. и мед. – 2000. – №.6. – С. 604—609.
80. Серов, В.Н. Ранняя диагностика и прогнозирование первичной слабости родовой деятельности у женщин из групп акушерского риска / В.Н.Серов, Г.С.Грошилина, А.А.Кожин // Журнал Российской Ассоциации акушеров-гинекологов.- 2006.- № 1.- С.17-18.
81. Сидорова, И.С. Физиология и патология родовой деятельности / И.С.Сидорова. – М., 2000. - 320 с.
82. Сидорова,И.С.Возможности прогнозирования перинатальных исходов при аномалиях родовой деятельности / И.С. Сидорова, А.Б.Эдокова, И.О.Макаров и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. – № 2. – С.45-46.
83. Снигирева, Н.Г. Иммуно-генетические факторы прогнозирования аномалий родовой деятельности матки: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Н.Г.Снигирева. – М., 2009. – 20 с.
84. Соболева, Г.М. Семейство матриксных металлопротеиназ: экспрессия в органах женской репродуктивной системы / Г.М.Соболева, Г.Т.Сухих// Акушерство и гинекология. – 2007. - № 2. - С. 17-21.

85. Соболева, Г.М., Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль / Г.М.Соболева // *Акушерство и гинекология.* – 2007. – № 1. – С. 5 - 8.
86. Статистический отчет МЗ РФ за 2002 год // *Здравоохранение Российской Федерации* – 2003. – № 3. – С. 10.
87. Стрижаков, А.Н. Кесарево сечение в современном акушерстве / А.Н.Стрижаков, В.А.Лебедев. - М., 1998. - 294с.
88. Суханова, Л.П. Репродуктивный процесс в демографическом развитии России / Л.П.Суханова // *Социальные аспекты здоровья населения.* – 2009. – № 4. – С. 5-7.
89. Сухих, Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России / Г.Т.Сухих, Л.В.Адамян // *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.* – М., 2007. — С.5-19.
90. Тесакова, М.Л. Профилактика аномалий родовой деятельности / М.Л.Тесакова, Л.М.Санько // *Медицинские новости.* – 2004. – № 12. – С. 18-20.
91. Ткачик, С.Я. Факторы риска слабости родовой деятельности // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики* / С.Я.Ткачик / *Збірник наукових праць.* – 2011. – Вип. 22. – С. 168-173.
92. Толибова, Г.Х. Изучение влияния неотона, применяемого для профилактики аномалии родовой деятельности, на сократительную активность матки / Г.Х.Толибова, С.Г.Кучерявый, Е.В.Мозговая // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2008. – Вып.3. – С. 14-16.
93. Толибова, Г.Х. Изучение влияния экзогенного фосфокреатина на сократительную активность матки: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Г.Х.Толибова. – СПб., 2008 . – 19 с.
94. Улезко, Е.А. Ультразвуковой диагноз болезней новорожденного ребенка / Е.А.Улезко, Б.Б.Богданович, О.Е.Глецевич. – М.; Минск, 2001. – 247 с.

95. Федорков, А.Ч. Прогностические критерии готовности беременной к родам при доношенной беременности : автореф. дис. ...канд.мед.наук / А.Ч.Федорков.- Минск, 2014.- 23с.
96. Филиппов, Е.В. Прогнозирование аномалий родовой деятельности у беременных групп высокого риска: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Е.В.Филиппов. – Краснодар, 2002. – 18 с.
97. Хасанов, А.А. Перспективные направления в изучении механизмов развития аномалий сократительной деятельности матки (обзор литературы) / А.А.Хасанов, И.А.Бакирова // Альманах современной науки и образования. - 2010. – 3 . – С. 98-103.
98. Циркин, В.И. Роль β -адренорецепторного ингибирующего механизма в регуляции сократительной деятельности матки женщин / В.И. Циркин, Б.И.Медведев, Л.М.Плеханова и др.// Акушерство и гинекология. — 1986. — № 1. – С. 19-21.
99. Чернуха, Е.А. Родовой блок. — М., 1999. – 196 с.
100. Чернуха, Е.А. Течение беременности и исходы родов у пациенток с условно патогенной микрофлорой / Е.А.Чернуха, Т.В.Бабичева, И.Ю.Фофанова /// Мать и дитя : материалы VIII Российского форума. – М., 2006. – С. 291.
101. Чистякова, Г.Н. О поиске лабораторных предикторов ранних репродуктивных потерь / Г.Н.Чистякова, И.А.Газиева, И.И.Ремизова и др. // Проблемы репродукции. – 2014. - № 4. – С. 79-86.
102. Чистякова, Г.Н. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности / Г.Н.Чистякова, И.А.Газиева, И.И.Ремизова и др. // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 1. С. 3 – 8.
103. Шарыгин, С.А. Патоморфология плаценты при гестозе, осложненном нарушениями сократительной деятельности матки в родах: автореф. дис. ...канд.мед.наук / С.А.Шарыгин. – Саратов, 2012. – 25 с.

104. Щедров А.А. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации при аномалиях родовой деятельности / А.А.Щедров, И.Ю.Кузьмина// Международный медицинский журнал. - 2011. - №3. - С. 78-81.
105. Щербаков, В.И. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции: обзор литературы / В.И.Щербаков, Л.И.Еремеева// Бюллетень СО РАМН. – 2008. – №3 . – С. 12-14.
106. Щербина, Л.А. Профилактика и лечение слабости родовой деятельности антиоксидантами: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А.Щербина. – СПб., 1995. – 18 с.
107. Эдокова, А.Б. Комплексная оценка состояния роженицы и плода при физиологическом и осложненном течении родов: автореф. дис. ... канд.мед.наук/ А.Б.Эдокова. – М., 1997. – 18 с.
108. Algovik, M. Genetic influence on dystocia / M.Algovik, E.Nilsson, S. Cnattingius // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2004. – Vol. 83, №9. – P. 832-837.
109. Alshimmiri, M. Prediction of umbilical artery base excess by intrapartum fetal oxygen saturation monitoring / M.Alshimmiri, A.D. Bocking, R.Gagon // Am.J .Obstet. Gynaecol. – 1997. – Vol. 177, № 10 – P.775-779.
110. Althaus, J.E. Cephalopelvic disproportion is associated with an altered uterine contraction shape in the active phase of labor / J.E.Althaus, S.Petersen, R. Driggers // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195, №3. – P.739-742.
111. Bricento, P.C. Thyroid dysfunctions and pregnancy / P.C.Bricento // Ginecol.Obstet.Mex. – 2006. – Vol.74, № 9. – P.462-470.
112. Caughey, A.B. Who is at risk for prolonged and postterm pregnancy? / A.B. Caughey, N.E.Stotland, A.E.Washington // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2009. - Vol.200, № 6. – P.683-685.
113. Chan, E.C. Human myometrial genes are differentially expressed in labor: a suppression subtractive hybridization study / E.C.Chan, S.Fraser // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87,№ 6. – P. 2435-2441.

114. Charoenboon, C. Rise in cesarean section rate over a 20-year period in a public sector hospital in northern Thailand / C.Charoenboon, K.Srisupundit, T.Tongsong // Archives of Gynecology & Obstetrics. – 2013. – Vol. 287, № 1. – P. 47.
115. Chen, Z. IL-10 and TGF-beta induce alloreactive CD4+CD25- T cells to acquire regulatory cell function / Z.Chen, M.O'Shaughnessy, I.Gramaglia // Blood. – 2003. – Vol. 97. – P. 565.
116. Christiaens, I. Inflammatory processes in preterm and term parturition / I. Christiaens, D.B.Zaragoza, L.Guilbert // Journal of Reproductive Immunology. - 2008. – Vol. 79, №1. - P. 50-57.
117. Cluff, A.H. Prolonged labour associated with lower expression of syndecan 3 and connexin 43 in human uterine tissue / A.H.Cluff, B.Bystrom, A. Klimaviciute // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2006. – № 4. – P. 24-32.
118. Daido, S. Anticholinergic agents result in weaker and shorter suppression of uterine contractility compared with intestinal motion: time course observation with cine MRI / S.Daido, A.Nakai, A.Kido // J. Magn. Reson. Imaging. – 2013. – Vol. 28. – P. 1010 – 1020.
119. Gifford, D.S. Lack of progress in labor as a reason for cesarean / D.S.Gifford, S.C.Morton, M.Fiske // Obste Gynecol. – 2000. – Vol. 95, №4. – P. 589-595.
120. Grotegut, C.A. β -Arrestin mediates oxytocin receptor signaling, which regulates uterine contractility and cellular migration / C.A.Grotegut, L.Feng, L.Mao // Published online. – 2010. – Vol.7.- P.1011-1052.
121. Haddad, R. Human spontaneous labor without histologic chorioamnionitis is characterized by an acute inflammation gene expression signature / R.Haddad, G.Tromp, H Kuivaniemi // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.195. – P. 394.
122. Jacobsson, B. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes / B.Jacobsson, I.Mattsby, H.Hagberg // BJOG. – 2005. – Vol.112, № 6. – P. 719-724.

123. Jayadev ,S. Identification of arachidonic acid as a mediator of sphingomyelin hydrolysis in response to tumor necrosis factor alpha / S.Jayadev, C.M.Linardic, Y.A.Yahhuh // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, № 8. – P. 5757—5763.
124. Jian, L. Comparison study on transvaginal ultrasonographic measurement and cytokine in prediction of the cervical ripening and the onset time of term labor / L.Jian, X.Mu, W.Wu // Zhonghua Fu Chan. Ke Za Zhi. – 2002. – Vol. 37, № 12. – P. 708-711.
125. Kashaniana, M. Effect of continuous support during labor on duration of labor and rate of cesarean delivery / M.Kashaniana, F.Javadi, M.M.Haghighi // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2010. – Vol. 109. – P. 198–200.
126. Keelan, J.A. Cytokines, prostaglandins and parturition—a review / J.A.Keelan, M.Blumenstein, R.J.Helliwell // Placenta. - 2003. - Vol.24. – P.33.
127. Kjaergaard, H. Incidence and outcomes of dystocia in the active phase of labor in term nulliparous women with spontaneous labor onset / H.Kjaergaard, J. Olsen, B. Ottesen // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 300, № 3. – P.468–477.
128. Kjaergaard, H. Risk indicators for dystocia in low-risk nulliparous women: a study on lifestyle and anthropometrical factors / H.Kjaergaard, A.K.Dykes, B. Ottesen //J. Olsen.Acta Obstet Gynecol Scand. – 2009. – Vol. 88, №4. – P. 402-407.
129. Magann, E.F. The effects of an increasing gradient of maternal obesity on pregnancy outcomes / E.F.Magann, D.A.Doherty, A.T.Sandlin e // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 25. – P.12 - 47.
130. Mark, S.P. Chorioamnionitis and uterine function / S.P. Mark, M.S.Croughan, S.J.Kilpatrick // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 95,№ 1. – P. 909 - 912.
131. Mittal, P. Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term / P.Mittal, R.Romero, A.L.Tarca // Journal of Perinatal. Medicine. – 2010. – Vol. 38, № 6. – P. 617–643.

132. Monir-Bishty, E. The effects of metabolic inhibition on intracellular calcium and contractility of human myometrium / E.Monir-Bishty, S.J.Pierce, S. Kupittayanant // B.J.O.G. – 2003. – Vol. 110, № 12. – P. 1050—1056.
133. Moynihan, A.T. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro / A.T.Moynihan, M.P.Hehir, S.V.Glavey // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 196. – P. 504-509.
134. Neilson, J.P. Obstructed labour / J.P.Neilson, T.Lavender, S.Quenby // Br. Med. Bull. – 2003. – Vol. 67. – P. 191-204.
135. Olcese, J. Circadian aspects of mammalian parturition: a review / J.Olcese// Mol. Cell Endocrinol.- 2012.- Vol.349, №1. - P.62-67.
136. Osman, I. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term / I.Osman, A.Young, M.A.Ledingham // Mol. Hum. Reprod. - 2003. – Vol. 9, №1. - P. 41-45.
137. Parco, I.E. Protein kinase C and human uterine contractility / I.E.Parco, D.Emmanuelle, B.-F.Michell //BMC Pregnancy Childbirth. – 2007. – Vol.7, №1. – P.11 – 23.
138. Rauk, Ph.N. Oxytocin Signaling in Human Myometrium Is Impaired by Prolonged Exposure to Interleukin-1 / Ph.N.Rauk, J.- P.Chiao // Biol. of Reprod. – 2000. – Vol. 63. – P. 846-850.
139. Sandström, A. Labour dystocia--risk of recurrence and instrumental delivery in following labour--a population-based cohort study / A.Sandström, S.Cnattingius, A.K.Wikström // BJOG. – 2012. – Vol. 119, № 13. – P. 1648-1656.
140. Shynlova, O. Mechanical stretch regulates hypertrophic phenotype of the myometrium during pregnancy / O.Shynlova, K.Ruth, J.L.Stephen // Reproduction. – 2010. – Vol. 139. – P. 247–253.
141. Stasieluk, A. Is the epidemic of cesarean sections the result of more liberal indications?/A.Stasieluk, I.Langowicz, K.Kosińska-Kaczyńska // Ginekol Pol. – 2012. – Vol. 83. – P. 604-608.

142. Thellin, O. Pregnancy and the immune system: between tolerance and rejection / O.Thellin, E.Heinen // *Toxicology*. – 2003. - Vol. 185. - P.179 - 184.
143. Timmons, B.C. Temporal Changes in Myeloid Cells in the Cervix during Pregnancy and Parturition / B.C.Timmons, A.M.Fairhurst, M.S.Mahendroo // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182, № 5 . – P. 2700-2777.
144. Törnblom, S.A. Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix / S.A.Törnblom, A. Klimaviciute, B.Byström // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 200-203.
145. Treacy, A. Dystocia increases with advancing maternal age / A.Treacy, M.Robson, C.O'Herlihy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 657-672.
146. Vidaeff, A.C. From concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part I: cervical competence / A.C.Vidaeff, S.M.Ramin // *Am. J. Perinatol.* – 2006. - Vol. 23, №1. - P. 3 - 13.
147. Yung, H. Patalogue der Wehentätigkeit. Uterine distocue / H.Yung // *Ginäkologe (Berl.)* – 1974. – Vol.7, № 2. - P.68-73.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРД	аномалии родовой деятельности
α -ГФДГ	альфаглицерофосфатдегидрогеназа
ИМТ	индекс массы тела
ПСРД	первичная слабость родовой деятельности
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
СДГ	сукцинатдегидрогеназа

IL-4	интерлейкин 4
IL-6	интерлейкин 6
INF- γ	интерферон гамма
TNF- α	фактор некроза опухоли альфа