

На правах рукописи

ХОВАЛЫГ

Нелля Михайловна

**ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И АЛГОРИТМ
АКУШЕРСКОЙ ПОМОЩИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Ремнёва Ольга Васильевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, заведующий кафедрой

Новикова Владислава Александровна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__»_____2021 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.002.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: www.asmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преждевременные роды (ПР) – одна из важных и наиболее сложных проблем современного акушерства. Их частота в мире колеблется от 5 до 18% и практически не снижается, даже в странах с высоким уровнем жизни (Савельева Г.М. и соавт., 2015; Frey H.A., 2016; Morgan T. K., 2016; Радзинский В.Е. и соавт., 2018).

В РФ ежегодно рождается около 120 тысяч недоношенных детей, которые определяют уровень ранней неонатальной и младенческой смертности. Совершенствование технологий выхаживания приводит к значимому снижению этих показателей, но частота инвалидизирующих заболеваний среди выживших, особенно детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, остается высокой (Santos J.P. 2015; Гурьева В.А. и соавт., 2018). Перенесенная гипоксия вызывает перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС), занимающие ведущее место в структуре заболеваемости новорожденных и лежащие в основе детской инвалидности и нервно-психических расстройств подростков (Disdier C., 2020; Howson C.P., 2020). Особенности строения сосудистой системы мозга у недоношенных детей предрасполагают к развитию как ишемических, так и геморрагических поражений, поэтому важным является прогнозирование и ранняя диагностика церебральных нарушений ещё на этапе течения родового акта и в первые минуты жизни, что позволяет достичь хороших результатов при своевременно начатом лечении (Блинов Д. В., 2016; Чугунова Т.Н., 2018; Ремнева О.В. и соавт., 2019).

Для успешной профилактики ПР целесообразно учитывать наиболее существенные факторы риска, начиная с прегравидарного этапа (Артымук Н.В., 2016; Марат А.А., 2018; Fuchs F., 2018; Назарова А.О. и соавт., 2019; Puthussery S., 2019).

Степень разработанности темы. Многочисленные исследования по изучению факторов риска ПР демонстрируют их полиэтиологичность в патогенезе недонашивания беременности (Зиядинов А.А., 2016; Saccone G., 2016; Фомина А.С., 2020). Одним из недостаточно изученных является расово-этнический. Расово-этнические различия связывают с генетической гетерогенностью, социально-экономическим статусом, особенностями поведения и климатическими условиями проживания (Manuck T.A., 2017; Wehby G. L., 2018; Liu B., 2019; Li Y., 2019). Известно, что частота ПР среди афроамериканской популяции почти в 2 раза больше, чем среди европейской (Burriss H. H., 2016; Singh J., 2018; Grobman W. A., 2018), при этом в литературе мало сведений о факторах риска ПР среди женщин-азиаток. По-прежнему остаются недостаточно понятными пути улучшения перинатальных исходов при ПР, продолжается поиск функциональных, лабораторных предикторов и маркеров церебральных повреждений у недоношенных новорожденных.

Цель исследования. Разработка алгоритма акушерской помощи на основании этнических факторов риска преждевременных родов и критериев прогноза церебральных нарушений у недоношенного плода/новорожденного.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологию ПР, уровень организации медицинской эвакуации в Алтайском крае и Республике Тыва за период 2015-2019 гг.
2. Установить факторы риска спонтанных и индуцированных ПР в сроки 28⁰-33⁶ недель, реализовавшиеся во время беременности, у представительниц славянского и тувинского этносов – коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва.
3. Установить значимость церебральных нарушений в перинатальных исходах в зависимости от клинического фенотипа ПР в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель.
4. Обосновать предикторы церебральных повреждений у плода/новорожденного в зависимости от клинического фенотипа ПР в 28⁰-33⁶ недель гестации на основе показателей оксидантно-антиоксидантного статуса (ОАС), активности матриксных металлопротеиназ-1, -9 (ММП) и их тканевого ингибитора (ТИМП) в амниотической жидкости и пуповинной крови.
5. Разработать алгоритм помощи на этапах прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения в соответствии с этнической принадлежностью пациенток и прогнозом церебральных нарушений у плода/новорожденного при ранних ПР.

Научная новизна исследования. Впервые установлены различия прегравидарных и реализовавшихся во время беременности факторов риска ПР в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель у представительниц славянского и тувинского этносов – коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва.

Показана диагностическая ценность определения маркеров ОАС в амниотической жидкости и пуповинной крови недоношенных новорожденных в прогнозе церебральных нарушений.

Установлены предикторы церебральных повреждений в амниотической жидкости плода при абдоминальном родоразрешении в сроки 28⁰-33⁶ недель в виде высокого уровня МДА (4,1 нмоль/мл), ММП-9 (191,84 нг/мл) и угнетения активности ее тканевого ингибитора (3,43 нг/мл).

Впервые предложена математическая модель расчета риска степени тяжести ЦИ у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела, включающая срок и способ родоразрешения, активность ММП-9 в пуповинной крови с диагностической точностью 92% (патент РФ № 2745474).

Разработан лечебно-диагностический алгоритм помощи пациенткам славянской и азиатской этнических групп на прегравидарном и антенатальном этапах с учетом установленных различий факторов риска ПР, прогностических критериев церебральных нарушений

плода/новорожденного и организации маршрутизации в соответствии с особенностями регионов Алтайского края и Республики Тыва.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования расширяют представления об особенностях социально-экономического статуса, соматического и репродуктивного здоровья, особенностей течения беременности у женщин различных этнических групп с ПР – коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва.

Установлено, что определение содержания ММП-9 в амниотической жидкости при индуцированных абдоминальных ПР в сроки 28⁰-33⁶ недель может быть использовано как предиктор степени тяжести церебральных повреждений у недоношенного новорожденного с низкой и очень низкой массой тела.

Определена диагностическая значимость комплекса биохимических предикторов церебральных повреждений при ранних ПР – ММП-1,-9, ТИМП, МДА, каталазы, глутатионпероксидазы, СОД в околоплодных водах и пуповинной крови недоношенного новорожденного.

Разработана математическая модель расчёта риска степени тяжести ЦИ у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела, включающая срок и способ родоразрешения, активность ММП-9 в пуповинной крови. Выдан патент РФ №2745474 «Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела».

Предложены мероприятия по дифференцированной прегравидарной подготовке и антенатальному наблюдению пациенток групп риска по невынашиванию беременности с учетом этнической составляющей и выявленных факторов риска ПР.

Методология и методы исследования. В диссертационной работе применялась методология, основанная на комплексном подходе, с применением общенаучных и специфических методов – клинических, функциональных, лабораторных, гистологических, статистических. При проведении исследования учитывались требования международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Исследование рассмотрено и одобрено на заседании локального комитета по Этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, протокол №1 от 30.01.2020 года. Все участники дали свое информированное согласие.

Диссертация подготовлена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (и.о. ректора – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.). Клинические наблюдения проводились в период 2018-2020 гг. в ГБУЗ РТ «Перинатальный центр Республики Тыва» (главный врач – Бадарчы М.С.) и

КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Молчанова И.В.) в три этапа.

Все пациентки в процессе диспансерного наблюдения были обследованы согласно нормативным документам Минздрава РФ (приказ №572н). Проводились общепринятые специальные наружные и внутренние методы акушерского обследования. Серошкальные и доплерографические исследования выполнены на приборах HAWK (Дания), TOSHIBA и ALOKA – 2000 (Япония), снабженных блоком цветового доплеровского картирования и конвексным датчиком с частотой 3,5 – 5 МГц. Кардиотахографические исследования проводились на приборах MT – 325 (TOITU, Япония) и Corometrics 120 Series (Канада) с расшифровкой результатов по компьютерным критериям Redman & Dowes, балльным шкалам W.M. Fisher, И.С. Сидоровой. Данные анамнеза пациенток и результатов стандартного клинико-лабораторного обследования вносились в специально разработанную нами индивидуальную электронную карту на основе врачебных записей и результатов обследований из обменно-уведомительной карты (ф. № 113(у)), истории родов (ф. № 096(у)), истории развития новорожденного (ф. 097(у)).

Недоношенные дети проходили обследование и лечение в условиях отделения реанимации новорожденных краевого и республиканского перинатальных центров Алтайского края (г. Барнаул) и Республики Тыва (г. Кызыл) по стандартным методикам, которое включало в себя оценку по шкалам Апгар, Сильвермана, Даунса; расчет массо-ростовых показателей по нормативным таблицам с учетом гестационного возраста, осмотр невролога.

На I этапе исследования за период 2015-2019 гг. сплошным методом на основе генеральной статистической совокупности изучена эпидемиология ПР, качество медицинской эвакуации пациенток с ПР в двух сельскохозяйственных регионах с обширной территорией и большой сетью маломощных лечебных учреждений – Алтайском крае и Республике Тыва.

На II этапе для выявления прегравидарных и гравидарных факторов риска спонтанных и индуцированных ПР в сроки 28⁰-33⁶ недель проведено двуцентровое серийное (гнездовое) одномоментное исследование 703 пациенток славянского и тувинского этносов – коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва. Дизайн представлен на рисунке 1.

Критерии включения пациенток в группу I:

- срок родоразрешения 28,0 – 33,6 недель
- одноплодная беременность
- пациентка славянского этноса - коренная жительница Алтайского края
- информированное согласие на участие в исследовании

Критерии включения пациенток в группу II:

- срок родоразрешения 28,0 – 33,6 недель

- одноплодная беременность
- пациентка тувинского этноса - коренная жительница Республики Тыва
- информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

- многоплодная беременность
- наличие врожденных пороков развития плода
- мертворождения
- отказ от участия в исследовании



Рисунок 1 – Дизайн II этапа исследования

На III этапе проведены лабораторные исследования, характеризующие тяжесть оксидативного стресса и степень повреждения ЦНС недоношенного плода/новорожденного в

зависимости от клинического фенотипа ПР в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель – маркеров ОАС, концентрации ММП-1,9 и их тканевого ингибитора (ТИМП).

Материалом для оценки активности ММП-1,-9 и ТИМП являлась амниотическая жидкость, забор образцов которой проводился в объеме не менее 5 мл при кесаревом сечении и путем амниотомии - при спонтанных срочных и ПР. ОАС и активность ММП-9 оценивались в плазме пуповинной крови новорождённых, которая забиралась сразу после рождения в количестве 2,5 мл с добавлением гепарината лития (14 ЕД/мл). Общую антиоксидантную активность оценивали спектрофотометрическим методом по степени ингибирования аскорбат-ферро-индуцированного окисления Твин-80 амниотической жидкостью и плазмой пуповинной крови до ТБРП при длине волны 535 нм. Для характеристики антиоксидантного статуса исследовали активность основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы. Активность СОД – основного внутри- и внеклеточного антиоксидантного фермента, нейтрализующего супероксидный радикал, определяли набором реактивов фирмы Dojindo (Япония), кат. № S 311-10 с помощью вертикального фотометра Multiscan фирмы Labssystem (Финляндия). Активность каталазы – основного внутри- и внеклеточного антиоксидантного фермента, нейтрализующего перекись водорода, определяли набором реактивов фирмы Cayman Chemical (США), кат. № 07002. Активность глутатионпероксидазы – основного внутриклеточного антиоксидантного фермента, нейтрализующего перекись водорода, определяли набором реактивов фирмы ZeptoMetrix Corporation (США), кат. № 0805002. Общую прооксидантную активность оценивали фотометрическим методом на спектрофотометре КФК-3 по накоплению в модельной системе с Твин-80 продуктов перекисного окисления липидов на длине волны 532 нм по изменению оптической плотности. Концентрацию ТБРП определяли набором реактивов ZeptoMetrix Corporation (США), кат. №0801192. Активность ММП-1 и ММП-9 и их тканевого ингибитора ТИМП - 1 определяли реактивами Ray Biotech (США) иммуноферментным методом с помощью вертикального фотометра Multiscan (Labssystem, Финляндия) при длине волны 450нм. Определение концентраций ММП, ТИМП-1, показателей ОАС (МДА, антиоксидантных ферментов) в амниотической жидкости и плазме пуповинной крови новорожденных проведены на кафедре общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (заведующий – доцент, к.м.н. Ю.В. Кореновский).

Исследование последа заключалось в макро- и микроскопическом исследовании пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части. Макроскопическую оценку и гистологическое изучение тканей последа выполняли по методике А.П. Милованова (2002). Для исследования плацент применяли методику окраски: пикро – Маллори-2 в модификации Д.Д. Зербино (1983) или MBS-метод. Стадию воспалительного поражения определяли согласно

классификации Б.И. Глуховец и Н.Г. Глуховец (2002). Исследование последов осуществлялось в патолого-анатомическом отделении КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница» (заведующий – Ю.Н. Нестеров).

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности медицинской эвакуации пациенток с ПР в Алтайском крае и Республике Тыва связаны с различной мощностью акушерских стационаров II группы и плотностью населения.
2. Прегравидарными факторами риска ПР в сроки 28⁰-33⁶ недель у представительниц славянского этноса являются курение, внебрачная рождаемость, отягощенный ранними репродуктивными потерями и искусственными абортами акушерский анамнез, у тувинского этноса – фоновая патология шейки матки и инфекции мочевыводящих путей.
3. Установленные этнические различия факторов риска и особенности маршрутизации в Алтайском крае и Республике Тыва позволяют дифференцированно подходить к прегравидарной подготовке и антенатальному наблюдению пациенток групп риска ПР.
4. Перинатальные исходы зависят не от клинического варианта течения ПР, а от тяжести церебральной ишемии новорожденных, что подтверждается активацией процессов перекисного окисления липидов, ММП-9 и угнетением активности ее тканевых ингибиторов и антиоксидантных энзимов.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность и надежность результатов исследования обеспечивались посредством реализации научно-методологических принципов, подтверждены достаточным объемом клинического материала и использованием современных инструментальных, лабораторных методов исследования. Литературный обзор подготовлен на большом объеме отечественных и зарубежных публикаций. Основой для выводов послужили результаты математико-статистической обработки данных, выполненных с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013: Statistica 6.1., SPSS 22. Для каждого количественного параметра определялись среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал, для качественных данных - частота (%). Были использованы параметрический метод (t-критерий Стьюдента), непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность при малом количестве наблюдений), регрессионный анализ с расчётом коэффициента детерминации (R^2), вероятностный метод (отношение шансов - OR). Для построения математической модели прогнозирования степени тяжести ЦИ у недоношенных новорождённых использовался пошаговый дискриминантный анализ. Критический уровень значимости различий определен как $p \leq 0,05$, при сравнении трех групп с поправкой Бонферрони как $p < 0,025$.

Результаты исследования внедрены в работу КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» и ГБУЗ РТ «Перинатальный центр Республики Тыва». Они также включены в обучающий курс кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ для ординаторов и слушателей циклов ДПО и НМО.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на итоговом обществе врачей акушеров-гинекологов Республики Тыва «Анализ сверхранных и ранних преждевременных родов в Республике Тыва. Внутренний аудит: исходы, эффективность проведенных лечебных мероприятий, медэвакуация» (Кызыл, 2017 г); научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье женщин» (Кызыл, 2018 г); заседании общества акушеров-гинекологов Республики Тыва «Итоги службы родовспоможения в СФО и РТ за 2018 год по материалам итогового совещания главных специалистов службы родовспоможения. Проблемы, пути решения» (Кызыл, 2019 г); XXIV Международной научно-практической он-лайн конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2020); XIV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы» (Сочи, 2020); V Общероссийском научно-практическом он-лайн семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 2020); III научно-практической он-лайн конференции акушеров-гинекологов с Всероссийским участием «Актуальные вопросы акушерско-гинекологической практики» (Барнаул, 2020), научной конференции «День науки АГМУ» (Барнаул, 2021).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО 02.02.2021 года (протокол №1) и заседании экспертного совета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России 26.02.2021 года (протокол № 2).

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 8 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 – патент РФ.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, отбор тематических пациенток, разработаны индивидуальные карты-анкеты и проведена обработка полученных данных. Исследователь принимал участие в родоразрешении пациенток с ПР и у большинства из них лично производил заборы амниотической жидкости и пуповинной крови для дальнейших биохимических исследований. Диссертант проводил ряд ультразвуковых, доплерометрических и кардиотокографических исследований. Разработка дизайна исследования, статистический анализ материала, оформление диссертации, выступления на конференциях, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены совместно с научным руководителем.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, содержит 25 таблиц и 17 рисунков. Оглавление включает введение, материал и методы исследования, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений. Библиографический указатель содержит 196 источников, из которых 85 отечественных и 111 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Как показали результаты проведенного эпидемиологического исследования, частота и структура ПР в двух сибирских сельскохозяйственных регионах с разным национальным составом была идентичной и сопоставимой со среднероссийскими показателями. При построении линии тренда за последние 5 лет в РФ отмечается рост частоты ПР ($R^2=1$) с 5,7% до 6,2%, тогда как кривые частот недонашивания беременности в Алтайском крае ($R^2=0,3205$) и Республике Тыва ($R^2=0,0012$) не демонстрируют динамических изменений (рисунок 2).

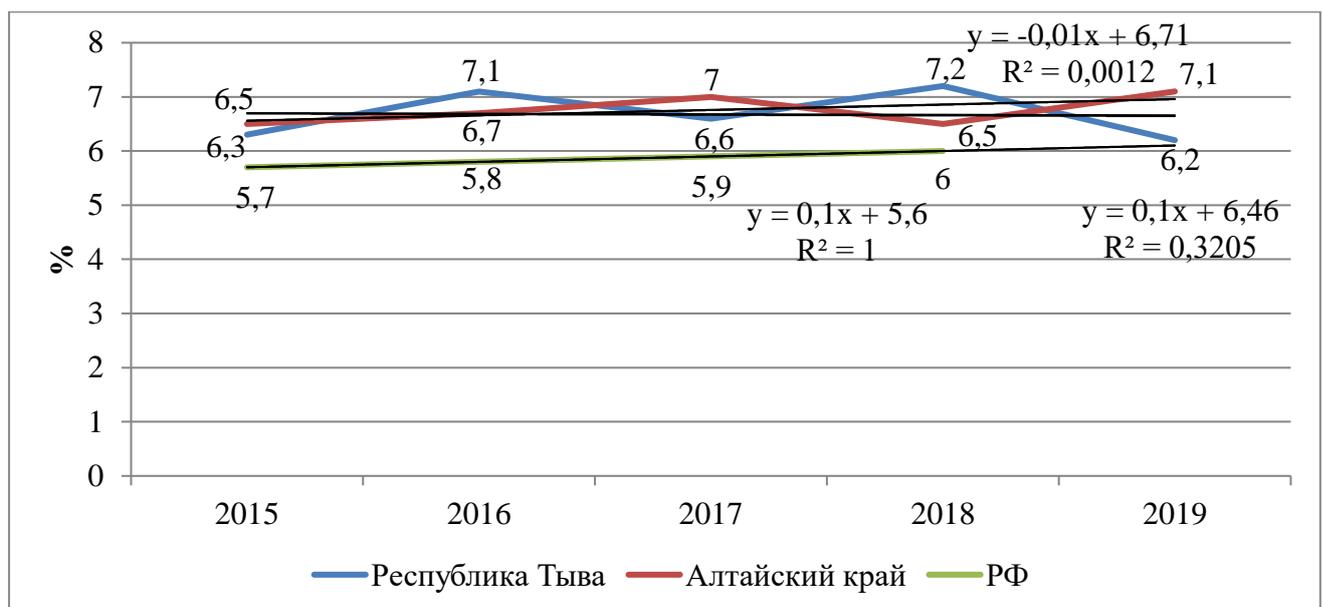


Рисунок 2 - Эпидемиология ПР в Алтайском крае и Республике Тыва и РФ за 2015-2019гг.

Каждые третьи ПР в регионах были индуцированными (28,0% и 30,0%; $p=0,56$). Основными показаниями к досрочному родоразрешению в Алтайском крае и Республике Тыва явились тяжелая преэклампсия (48,4% и 51,1%), кровотечения во второй половине беременности (32,3% и 28,8 % соответственно; $p>0,05$).

Организация медицинской эвакуации в Республике Тыва отличается высокой частотой транспортировки пациенток бригадой санитарной авиации в акушерский стационар III уровня

(28,7% и 0,8%; $p < 0,001$), что связано в 7 раз более низкой плотностью населения (1,94 человека и 13,79 человек на 1 км²) при одинаковой с Алтайским краем обширности территории (170,5 тыс. км² и 168 тыс. км²). Маршрутизация пациенток в учреждения родовспоможения III уровня в Алтайском крае осуществлялась в 1,5 раза реже, что объяснимо достаточной мощностью медицинских организаций II уровня для родоразрешения пациенток с поздними ПР, которые составляют половину в общей структуре недонашивания беременности регионов (53,1% и 51,5% соответственно; $p = 0,56$). В 2019 году консультативно-дистанционными центрами регионов организовано 253 и 87 выездов, среди которых неонатальный трансфер недоношенных детей в Республике Тыва проводился в 2 раза реже: 33,3% против 63,7% в Алтайском крае ($p < 0,001$).

Оценка социального статуса женщин различных этнических групп со спонтанными ПР показала, что домохозяйки преобладали у тувинского этноса (53,2% и 31,3%; $p = 0,01$), а профессионально занятыми чаще были славянки (52,2% и 33,9%; $p = 0,03$). По паритету жительницы Алтайского края со спонтанными (29,8% и 12,9%) и индуцированными ПР (44,1% и 11,1%) чаще были первобеременными или первородящими с ОАА (19,6% и 4,8%; $p < 0,001$). Нами выделены социально-демографические и медико-биологические факторы риска ПР с учетом этнической составляющей (таблица 1,2).

Таблица 1 - Прегравидарные и гравидарные факторы риска спонтанных ПР в сроки гестации 28,0-33,6 недель с учетом этнической принадлежности пациенток

Фактор риска	OR	P	S	95% CI
Славянский этнос				
курение	3,6	0,01	0,43	1,58-8,53
внебрачная рождаемость	9,9	<0,001	0,73	2,33-42,32
артифициальные аборты (2 и более)	4,5	<0,001	0,40	2,04-9,99
ранние репродуктивные потери	3,6	0,005	0,45	1,49-9,01
личный анамнез преждевременных родов	16,3	<0,001	1,02	2,20-122,14
цервико-вагинальная инфекция во время беременности	2,3	0,006	0,30	1,26-4,23
Тувинский этнос				
личный анамнез преждевременных родов	9,3	0,009	1,06	1,16-75,11
фоновая патология шейки матки	4,5	0,002	0,47	1,81-11,43
цервико-вагинальная инфекция во время беременности	4,7	<0,001	0,43	2,03-11,28

Таблица 2 - Прегравидарные и гравидарные факторы риска индуцированных ПР в сроки гестации 28,0-33,6 недель с учетом этнической принадлежности пациенток

Фактор риска	OR	P	S	95%CI
Славянский этнос				
Два и более искусственных абортов в анамнезе	3,2	0,01	0,43	1,38-7,64
болезни ЛОР-органов	4,1	0,01	0,56	1,36-12,59
гипертензионный синдром	13,9	<0,001	0,51	5,10-38,14
Тувинский этнос				
гипертензионный синдром	16,7	<0,001	0,46	6,68-42,06
хронические инфекции мочевыводящих путей	8,5	<0,001	0,62	2,51-28,87
гестационный пиелонефрит	7,0	<0,001	0,50	2,61-18,70

Общим фактором риска для обеих этнических групп, повышающим шанс досрочного абдоминального родоразрешения, признан гипертензионный синдром, встречающийся в 13,9 и 16,7 раз чаще при индуцированных ПР у славянок и тувинок соответственно, который является фоном для акушерских осложнений - тяжелой преэклампсии и ПОНРП.

При оценке фето-плацентарного комплекса накануне преждевременного родоразрешения у представительниц тувинского этноса со спонтанными ПР по сравнению со славянским при клинически более высоком инфекционном индексе чаще диагностировалось многоводие (25,8% и 4,8%; $p=0,002$), задержка роста плода (16,1% и 2,9%; $p=0,02$) и нарушения кровообращения IА степени по доплерометрии (48,3% и 20,9%; $p=0,001$). При индуцированных ПР у представительниц славянского этноса, напротив, чаще отмечалось маловодие (20,6% и 11,1%; $p=0,049$) в сочетании с нарушением кровообращения II степени (31,4% и 19,0%; $p=0,03$). Тяжелые формы плацентарной дисфункции - нарушение кровообращения III степени как показание к досрочному абдоминальному родоразрешению диагностировались одинаково часто: в 14,7% и 19,0% ($p=0,38$). Полученные результаты клинико-anamнестических сопоставлений позволяют дифференцированно подходить к прегравидарной подготовке и ведению беременности у пациенток различных этнических групп с целью профилактики ПР, а также к оказанию акушерской помощи в случае их развития.

Нами разработан алгоритм оказания акушерской помощи в сибирских сельскохозяйственных регионах с учетом разного этнического состава населения и выявленных клинико-anamнестических и территориальных особенностей, включающий клинический (прегравидарный, гравидарный) и организационный этапы (рисунки 2,3).



Рисунок 2 - Ведение пациенток на прегравидарном этапе с учетом этнических особенностей



Рисунок 3 - Антенатальное наблюдение и нюансы эвакуации при ПР с учетом этнических особенностей

Эхоскопическая оценка фето-плацентарного комплекса накануне родоразрешения является отражением функциональных резервов недоношенного плода и его компенсаторных возможностей и зависит от клинического фенотипа ПР (таблица 3).

Таблица 3 - Эхоскопические маркеры плацентарной дисфункции в зависимости от клинического фенотипа ПР

Маркер	Подгруппа IA n = 186		Подгруппа IB n = 102		P
	Абс.	%	Абс.	%	
IA степень	19	10,2	21	20,6	0,01
IB степень	16	8,6	24	23,5	<0,001
II степень	4	2,2	4	3,9	0,61
Многоводие	22	11,8	13	12,7	0,82
Маловодие	20	10,8	4	3,9	0,07
Задержка роста плода	15	8,1	7	6,9	0,89

Как демонстрируют данные таблицы 3, нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод» IA и IB степени чаще диагностированы у пациенток, родоразрешенных досрочно абдоминальным путем по сравнению с родившими через естественные родовые пути. Основными показаниями к досрочному родоразрешению явились тяжёлая преэклампсия (38,2%), прогрессирующая плацентарная недостаточность (24,5%), ПОНРП (17,6%). Умеренные признаки внутриутробного страдания плода по кардиотокографии (3,0 балла по шкале И.С. Сидоровой) чаще выявлялись у родоразрешенных оперативным путем (47,0% и 5,4; $p<0,001$) по сравнению с родившими через естественные родовые пути.

При анализе результатов гистологического исследования последа выявлено, что у женщин, преждевременно родивших через естественные родовые пути, чаще диагностированы воспалительные изменения по отношению к таковым у пациенток, родоразрешённых абдоминально: фуникулит (10,8% и 2,9%; $p=0,03$), хориоамнионит (19,9% и 8,8%; $p=0,02$). Напротив, острая (4,3% и 22,5%; $p<0,001$) и хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность (58,6% и 70,6%; $p=0,04$) в последах этих женщин встречались реже

У всех недоношенных новорождённых в раннем неонатальном периоде, по данным нейросонографии, выявлена перивентрикулярная ишемия различной степени выраженности, но ее тяжесть была выше после кесарева сечения (44,1% и 29,0%; $p=0,01$), что сопровождалось более частым РДС (50,0% и 28,5%; $p<0,001$). Напротив, после консервативных родов у недоношенных детей превалировал синдром внутричерепной гипертензии по сравнению с извлеченными

абдоминальным путем (34,4% и 19,6%; $p=0,009$). Тяжёлая церебральная ишемия (ЦИ) чаще диагностировалась после оперативного родоразрешения по поводу состояний, обусловленных острой и хронической плацентарной дисфункцией - ПОНРП (26,7% и 10,5%; $p=0,03$) и прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода (48,9% и 17,5%; $p<0,001$). Напротив, лёгкая и средняя степень тяжести ЦИ по сравнению с ее тяжелой степенью чаще отмечались у детей, матери которых были родоразрешены абдоминальным путем по поводу тяжёлой преэклампсии (54,4% и 15,6%; $p<0,001$).

Заключительная часть диссертации посвящена биохимическим исследованиям - анализу пригодности отдельных показателей, специфичных для перинатальной гипоксии (продуктов окислительно-антиоксидантной системы, семейству ММП и их тканевых ингибиторов), для прогнозирования и ранней диагностики степени тяжести гипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных. Нами выявлено, что при индуцированных абдоминальных ПР концентрация ТБРП в амниотической жидкости до начала родовой деятельности была выше по сравнению с таковой при срочных абдоминальных родах: $14,1\pm 2,7$ нмоль/мл и $3,9\pm 0,9$ нмоль/мл ($p<0,001$), что отражает активацию процессов перекисного окисления липидов у плодов, матери которых были родоразрешены досрочно в связи с тяжёлыми акушерскими осложнениями.

Концентрация ММП-1,9 и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1) в амниотической жидкости недоношенных плодов представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Концентрация ММП и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости при индуцированных ПР

Маркер	Подгруппа IB n=32 Me [25-75%]	Группа сравнения IB n=30 Me [25-75%]	P
ММП-1, нг/мл	14,35 [3,82-46,6]	11,01 [7,85-16,79]	0,48
ММП-9, нг/мл	191,84 [82,24-279,03]	129,59 [52,25-230,43]	0,05
ТИМП-1, нг/мл	3,43 [1,33-6,58]	8,91 [6,78-16,45]	<0,001
ММП-1/ТИМП-1	ММП-1,9 /ТИМП-1 .	1,23	<0,001
ММП-9/ТИМП-1	55,91	17,9	<0,001

Как видно из таблицы 4, концентрация ММП-9 в амниотической жидкости, забранной сразу после разреза на матке у пациенток без родовой деятельности, была выше, чем при доношенной беременности, что сопровождалось достоверным угнетением функции ТИМП-1 и более высоким соотношением ММП-1,9 /ТИМП-1. Известно, что ММП-9 является ключевым

ферментом, разрушающим коллаген IV типа - основной компонент гематоэнцефалического барьера (Шадрина А.С. и соавт., 2017). До начала сокращений матки децидуальная оболочка является главным продуцентом ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, а при ПРПО аномально повышается экспрессия и активность также ММП-1, которые разрушают соединительную ткань (Korenovsky Y.V. et al., 2016).

Нами составлены линейные уравнения дискриминантных функций для прогнозирования степени тяжести ЦИ недоношенных новорождённых с вероятностью 81,6%.

Классификационные уравнения дискриминантных функций:

$$D_0 \text{ (лёгкая и средняя ЦИ)} = -10,29 + 0,064 \times \text{ММП9}$$

$$D_1 \text{ (тяжёлая ЦИ)} = -17,25 + 0,082 \times \text{ММП9}$$

Таким образом, у плодов от матерей, преждевременно родоразрешённых абдоминальным путём в связи с жизнеугрожающими состояниями, имеет место оксидативный стресс. Тяжесть перенесённой антенатальной гипоксии подтверждается высокой активностью ТБРП и фермента, разрушающего коллаген IV типа - ММП-9, по сравнению с доношенными плодами, извлеченными при плановом кесаревом сечении. Снижение концентрации тканевых ингибиторов ММП, являющихся основным компонентом гематоэнцефалического барьера мозга плода, можно расценить как угнетение их функции в условиях выраженной гипоксии/ишемии при плацентарной недостаточности, сопровождающей все тяжёлые акушерские осложнения.

Исследование ОАС пуповинной крови показало, что тяжесть оксидативного стресса (МДА - 65,0 нмоль/мл и 51,2 нмоль/мл; $p < 0,001$) с угнетением активности антиоксидантных энзимов: СОД (1,05 ЕД/л и 1,3 ЕД/л; $p < 0,001$), каталазы (91,0 ЕД/л, и 107,6 ЕД/л; $p = 0,002$) и глутатионпероксидазы (82,1 ЕД/л и 98,1 ЕД/л; $p = 0,002$) была выше у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными детьми, вне зависимости от способа родоразрешения. Активность ММП-9 также превышала таковую у доношенных младенцев: 439,1 нг/мл и 191,8 нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Содержание в пуповинной крови новорожденных антиоксидантных энзимов и фермента, разрушающего коллаген IV типа, зависело не от клинического варианта начала спонтанных ПР, а от тяжести ЦИ недоношенных новорожденных. Так, при абдоминальном родоразрешении в пуповинной крови недоношенных детей с тяжёлой ЦИ по сравнению с легкой/средней степенью ЦИ отмечалось наибольшее снижение активности глутатионпероксидазы (82,8 ЕД/л и 113,8 ЕД/л), а при родах через естественные родовые пути - каталазы (91,1 ЕД/л и 48,3 ЕД/л) ($p < 0,05$). Самая высокая активность ММП-9 (481,8 нг/мл; $p < 0,05$) выявлена в пуповинной крови новорожденных с тяжелой ЦИ, извлеченных абдоминальным путем. Она включена нами в математическую модель прогнозирования с диагностической точностью 92%:

$$F_0 = - 417,812 + 1,532 * X_1 + 24,35 * X_2 + 0,134 * X_3$$

$F_1 = - 388,076 - 3,043 \cdot X_1 + 23,24 \cdot X_2 + 0,161 \cdot X_3$, где: X_1 – способ родоразрешения, X_2 – срок родоразрешения, X_3 – концентрация ММП-9.

Расчёт степени тяжести ЦИ по уровню продуктов оксидативного стресса, семейства ММП и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости плодов и пуповинной крови недоношенных новорождённых позволяет заблаговременно разработать лечебно-диагностические мероприятия, начиная с раннего неонатального периода.

Уникальное двуцентровое исследование в сибирских регионах с одинаковой площадью, средней и низкой плотностью населения, различным этническим составом позволило нам дифференцированно подойти к прегравидарной подготовке и антенатальному ведению представительниц русского и тувинского этноса группы риска по ПР и к организации оказания акушерской помощи на основе выявленных значимых клинико-anamnestических факторов риска спонтанных и индуцированных ПР.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиология ПР в Алтайском крае и Республике Тыва за период 2015-2019 гг. была идентичной по структуре (в сроки 28⁰-33⁶ недель - 41,8% и 43,4%), клиническим фенотипам (спонтанные – 72% и 70%) и сопоставимой по частоте со среднероссийскими показателями (7,1% и 6,2%, РФ – 5,9%), Медицинская эвакуация пациенток в Республике Тыва в 1,5 раза чаще осуществлялась в акушерский стационар III уровня, в 35 раз чаще - бригадой санитарной авиации при использовании одинаковых схем острого токолиза (селективный β-адреномиметик – 95%).
2. У представительниц славянского этноса – коренных жительниц Алтайского края прегравидарными факторами риска спонтанных ПР в 28⁰-33⁶ недель, реализовавшимися во время беременности, являются: курение (OR 3,6; 95%CI 1,42-9,46), внебрачная рождаемость (OR 9,9; 95%CI 2,16-45,41), отягощенный ранними репродуктивными потерями (OR 3,7; 95%CI 1,35-10,14) и искусственными абортами (OR 4,5; 95%CI 2,04-9,99) акушерский анамнез, а у тувинского этноса - коренных жительниц Республики Тыва - фоновая патология шейки матки (OR 4,5; 95%CI 1,81-11,43). Факторами риска индуцированных ПР у славянского этноса выступает отягощенный искусственными абортами акушерский анамнез (OR 3,2; 95%CI 1,68-7,64), у тувинского этноса - инфекции мочевыводящих путей (OR 8,5; 95%CI 2,61-18,70). Универсальными факторами риска, не зависящими от этнической принадлежности, являются личный анамнез ПР (OR 16,3; OR 9,1), гипертензионный синдром (OR 13,9; OR 16,7) и цервиковагинальная инфекция во время беременности (OR 2,3; OR 4,7).
3. Церебральные нарушения выявляются во всех случаях у родившихся в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель, но тяжёлая церебральная ишемия (44,1% и 29,0%; $p=0,01$) и отёк мозга (40,2% и 23,1%;

$p=0,003$) превалируют у недоношенных новорожденных после индуцированных абдоминальных родов по сравнению со спонтанными.

4. Предикторами церебральных повреждений плода при абдоминальном родоразрешении выступают высокие уровни МДА (14,1 нмоль/мл), ММП-9 (191,84 нг/мл) и угнетение активности ее тканевого ингибитора (3,43 нг/мл) в амниотической жидкости.

5. Показатели оксидантно-антиоксидантного статуса недоношенных новорожденных зависят не от клинического фенотипа ПР, а от тяжести церебральной ишемии, что подтверждается повышенной концентрацией в пуповинной крови ТБРП, ММП-9 и сниженной - глутатионпероксидазы и каталазы. Наивысшая активность ММП-9 (481,8 нг/мл) наблюдается в плазме пуповинной крови при досрочном абдоминальном родоразрешении, а максимальное угнетение активности каталазы - при спонтанных ПР (48,3 ЕД/л).

6. Алгоритм помощи на этапах прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения в соответствии с этнической принадлежностью пациенток групп риска по ПР включает учет региональных особенностей при организации маршрутизации в Алтайского края и Республики Тыва, идентификацию факторов индивидуального риска и комплексную коррекцию выявленных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все супружеские пары, планирующие беременность, нуждаются дифференцированной прегравидарной подготовке, включающей учет этнической принадлежности. У представительниц славянского этноса - коренных жительниц Алтайского края групп риска по преждевременным родам обязательными мероприятиями являются: санация ЛОР-органов, отказ от курения, психологическая поддержка одиноких матерей, подготовка эндометрия, а у тувинского этноса – коренных жительниц Республики Тыва – санация мочевых путей, диетотерапия с включением в рацион растительной пищи, инфекционный/цервикальный скрининг. При антенатальном наблюдении у представительниц славянского этноса целесообразно внедрять антитабачные программы и психологическое консультирование; у тувинского этноса назначать гемодиету, дотацию фолатов, железа и фитоуросептиков.

2. При индуцированных ранних ПР в амниотической жидкости и пуповинной крови целесообразно определение активности ММП-9, что позволяет провести расчёт риска степени тяжести церебральной ишемии недоношенного новорожденного для назначения патогенетической терапии сразу после рождения:

$$F_0 \text{ (лёгкая/средняя степень)} = - 417,812 + 1,532 * X_1 + 24,35 * X_2 + 0,134 * X_3$$

$$F_1 \text{ (тяжёлая степень)} = - 388,076 - 3,043 * X_1 + 23,24 * X_2 + 0,161 * X_3,$$

где: X1 – способ родоразрешения (1 – индуцированные (абдоминальные) преждевременные роды, 0 – спонтанные преждевременные роды), X2 – срок родоразрешения (в неделях), X3 – концентрация ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения (нг/мл).

Перспективы исследования данной проблемы связаны с дальнейшим изучением этнических факторов риска с учетом клинического фенотипа ПР для оптимизации прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения беременных групп риска, а также поиском новых высокочувствительных малоинвазивных методов прогнозирования и ранней диагностики церебральных расстройств у недоношенных новорожденных, повышающих шансы на реабилитационные мероприятия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ховалыг, Н.М. Особенности течения беременности и её исходов для матери и плода при преждевременных родах с дородовым и своевременным излитием околоплодных вод / Н.М. Ховалыг, Н.И. Фадеева, О.В. Ремнёва // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. - 2006. - № 13. - С. 260-267.
2. Ховалыг, Н.М. Перинатальные исходы при двух клинико-патогенетических вариантах течения преждевременных родов и роль матриксной металлопротеиназы-9 и супероксиддисмутазы в плазме крови недоношенных новорождённых в первые сутки жизни / Н.М. Ховалыг, Ю.В. Кореновский, Н.И. Фадеева, С.В. Юдаков // Вестник Кузбасского научного центра. - 2007. - № 4. - С. 20-23.
3. Ховалыг, Н.М. Определение матриксной металлопротеиназы -9 и супероксиддисмутазы в плазме крови недоношенных для прогноза перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных / Н.М. Ховалыг, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский // Материалы VIII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации». - 2007. - Т. 9, № 4. - С. 334.
4. **Фадеева, Н.И. Клинические, параклинические и неонатологические характеристики при преждевременных родах в зависимости от особенностей родоразрешения / Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № 4. - С. 124-127.**
5. **Фадеева, Н.И. Факторы риска преждевременных родов и значение ключевых антиоксидантных ферментов и матриксной металлопротеиназы-9 в прогнозе состояния новорождённых / Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг, О.В. Ремнёва, Ю.В. Кореновский, А.Г. Золовкина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - №1. - С. 53-55.**

6. **Фадеева, Н.И. Оксидантно-антиоксидантный статус недоношенных новорождённых с перинатальными поражениями центральной нервной системы / Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг, О.В.Ремнёва // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - № 3. - С. 26-30.**
7. Ховалыг, Н.М. Анализ частоты и структуры преждевременных родов в Республике Тыва [электронный ресурс] / Н.М. Ховалыг // Scientist. – 2020. - №3(13). – С. 17; URL: <https://thescientist.ru/wp-content/uploads/Ховалыг-Н.М..pdf>.
8. **Ремнёва, О.В. Преждевременные роды: клиничко-анамнестические особенности у представительниц русского и тувинского этносов / О.В. Ремнёва, Н.М. Ховалыг, О.В. Колядо // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, №2. – С. 42-47.**
9. **Ремнева, О.В. Факторы риска преждевременных родов / О.В. Ремнева, О.В. Колядо, Н.М. Ховалыг // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. - №2. – С. 115-125.**
10. **Ремнёва, О.В. Факторы риска ранних преждевременных родов и их динамика у женщин славянской популяции / О.В. Ремнёва, О.В. Колядо, Н.М. Ховалыг // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – № 3. – С. 16-20.**
11. **Ховалыг, Н.М. Эпидемиология преждевременных родов и нюансы медицинской эвакуации в Республике Тыва и Алтайском крае / Н.М. Ховалыг, О.В. Ремнёва, О.В. Колядо // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. - №1. – С. 68-72.**
12. **Ремнёва, О.В. Индуцированные преждевременные роды: оценка оксидативного статуса, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости / О.В. Ремнёва, Ю.В. Кореновский, Н.М. Ховалыг, О.В. Колядо // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. - №1. – С. 86-95.**
13. Патент № 2745474 Российская Федерация, МПК G01N33/48. Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела: № 2020120001 : заявл. 09.06.2020 : опубл. 25.03.2021 / Ремнёва О.В., Ховалыг Н.М., Колядо О.В. заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- КГБУЗ - краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
- МДА - малоновый диальдегид
- ММП - матриксная металлопротеиназа
- ОАС - оксидантно-антиоксидантный статус
- ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПР - преждевременные роды
- РДС - респираторный дистресс-синдром
- РФ - Российская Федерация
- СОД - супероксиддисмутаза
- ТБРП - тиобарбитурат-реактивные продукты
- ТИМП - тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
- ЦИ - церебральная ишемия
- ХПН - хроническая плацентарная недостаточность
- ЦНС - центральная нервная система