

Миляева Н.М.¹, Ковалев В.В.¹, Третьякова Т.Б.²,
Пестряева Л.А.², Кудрявцева Е.В.¹

УДК 618.514.2.092-07-08-089-084

DOI 10.25694/URMJ.2018.13.44

Возможности персонифицированного прогнозирования формирования первичной слабости родовой деятельности и ее степени тяжести

1 — ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 — ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург

Milyaeva N.M., Kovalev V.V., Tretyakova T.B., Pestryaeva L.A., Kudryavtseva E.V.

Possibilities of personified prediction the formation of the primary powerless labour and severity

Резюме

Согласно данным литературы отечественных и зарубежных авторов в акушерской практике из всех аномалий родовой деятельности первичная слабость родовой деятельности остается одной из лидирующих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Цель: определение возможности персонифицированного прогнозирования первичной слабости родовой деятельности и ее степени тяжести на основе изучения клинических, митохондриальных, молекулярно-генетических факторов для улучшения исхода срочных родов. Материал и методы. Исследованы клинические и лабораторные показатели 287 беременных в сроке гестации 39 недель и 4 дня – 40 недель. Исследование СДГ, α -ГФДГ проводили цитохимическим методом в модификации Р.П. Нарциссова (1969). Электронно-микроскопическое исследование миометрия и плаценты проводили в электронном микроскопе «Morgagni 268-D» при рабочем увеличении от 2200 до 22000. Молекулярно-генетическое исследование PPARA, PPARB, PPARG, PPARGC 1A, PPARGC 1B и AMPD проводилось методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark Q24. Результаты исследования. Предложены способы антенатального прогнозирования первичной слабости родовой деятельности и ее степени тяжести у молодых первородящих женщин. Заключение. Новая персонализированная модель прогнозирования первичной слабости родовой деятельности представляет научную, юридическую и клиническую основу для формирования обоснованной программы завершения беременности.

Ключевые слова: роды, прогнозирование, первичная слабость родовой деятельности, PPAR

Summary

Introduction/ According to the literature of domestic and foreign authors in obstetric practice from all anomalies of labor, the primary weakness of labor remains one of the leading causes of perinatal morbidity and mortality. Purpose: determination of the possibility of personalized prediction of primary weakness of patrimonial activity and its severity based on the study of clinical, mitochondrial, molecular genetic factors to improve the outcome of urgent labor. Material and methods. Clinical and laboratory indicators of 287 pregnant women in the term of a gestation 39 weeks and 4 days – 40 weeks are investigated. Research SDG, α -GFDG carried out by a cytochemical method to R.P. Nartsissov's modifications (1969). The miometriya and placentae conducted an electronic and microscopic research in an electronic microscope of "Morgagni 268-D" at working increase from 2200 to 22000. The molecular and genetic research PPARA, PPARB, PPARG, PPARGC 1A, PPARGC 1B and AMPD was conducted by a pirosekvinirovaniye method with use of system of the genetic analysis of the PyroMark Q24 series. Results of a research. As a result of the work, two models for predicting the primary weakness of labor and severity were proposed on the basis of a complex of clinical, biophysical, biochemical, molecular genetic, functional research methods to improve the outcome of timely delivery in young primiparous women. Conclusion. A new personalized model for predicting the primary weakness of labor activity provides a scientific, legal and clinical basis for the formation of a reasonable program for the completion of pregnancy.

Key words: labour, forecasting, powerless labour, PPAR

Введение

В существующих социально-экономических условиях состояние репродуктивного здоровья населения страны остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем и признается фактором национальной безопасности. Демографическая политика в Российской Федерации направлена на увеличение рождаемости за счет численности женщин репродуктивного возраста, снижения материнской и младенческой смертности не менее, чем в 2 раза, укрепления репродуктивного здоровья женщин, детей и подростков [1]. Репродуктивное здоровье, являясь важным аспектом в демографической политике страны, зависит в частности и от уровня материнской, младенческой смертности и качества системы родовспоможения, что во многом определяет и уровень здоровья последующих поколений, и социальное благополучие семьи. Кроме того, чрезвычайно важным для клиницистов является поиск новых методов решения наиболее острых проблем перинатологии, не только с целью снижения перинатальных потерь, но и направленных на улучшение здоровья детей. Значимость и сложность проблемы аномалий родовой деятельности (АРД) определяется не только частотой развития [2], но и влиянием их на тяжесть осложнений со стороны матери, плода, новорожденного [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Согласно данным литературы отечественных и зарубежных авторов в акушерской практике из всех АРД первичная слабость родовой деятельности (ПСРД) остается одной из лидирующих причин перинатальной заболеваемости и смертности [3, 4, 5, 10, 11]. Типичным отягощением осложненных срочных родов ПСРД является рост материнского травматизма и перинатальных церебральных повреждений гипоксического генеза средней и тяжелой степени, имеющих существенную значимость в генезе гипоксически-ишемической энцефалопатии и последующих невропсихических расстройств детей [11]. С данной позиции антенатальное прогнозирование формирования ПСРД имеет медицинскую и социальную значимость, является фундаментом для выбора оптимальной индивидуальной тактики ведения родов и тем самым профилактики перинатальных потерь, тяжелой заболеваемости новорожденных.

Целью настоящего исследования явилось определение возможности персонализированного прогнозирования первичной слабости родовой деятельности и ее степени тяжести на основе изучения клинических, митохондриальных, молекулярно-генетических факторов для улучшения исхода срочных родов.

Материалы и методы

Настоящее проспективное сплошное сравнительное когортное рандомизированное исследование для выявления факторов риска и прогноза акушерской патологии выполнено на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, родильного дома МАУ ГКБ№14, цитохимические и молекулярно-генетические исследования выполнялись в научных

лабораториях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России г. Екатеринбурга в 2008-2016 гг. Анализ проводился на основании анамнестических данных, динамического наблюдения за пациентками, выкопировке сведений из индивидуальной карты беременной, истории родов, результатов собственных исследований.

Численность когорты исследования составила 287 беременных, которым предстояли первые роды с физиологическим течением беременности, отсутствием тяжелой соматической патологии в сроке 39 недель и 4 дня – 40 недель гестации. По факту клинического течения срочных родов были сформированы две группы – IA, основная группа (n=119) – своевременные роды с ПСРД; IIB, группа сравнения (n=168) – своевременные роды с координированной родовой деятельностью (КРД); в зависимости от исхода родов в группе IA выделены: 1 группа, умеренная степень тяжести – вагинальные роды, осложненные ПСРД, и 2 группа, тяжелая степень – роды, закончившиеся абдоминальным оперативным родоразрешением по поводу ПСРД при отсутствии эффекта от проводимой терапии. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом. У всех беременных женщин до начала исследования было получено информированное согласие на использование биологического материала в соответствии с положениями 59 (Seoul, Republic of Korea, 2008г.) и 64 (Fortaleza, Brazil, 2013г.) пересмотров Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией, у всех беременных было получено информированное согласие на использование персональных данных.

Критериями включения явились: доношенная беременность (39 недель и 4 дня – 40 недель); возраст 19-33 года, первые предстоящие роды; головное предлежание плода; самопроизвольно наступившая одноплодная беременность. Критериями невключения явились: недоношенная и переношенная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; юные и возрастные женщины; повторнородящие женщины; нарушение менструального цикла; никотиновая, алкогольная, наркотическая зависимость; тазовое, поперечное, косое положение плода; многоплодная беременность; тяжелая соматическая патология; обострение инфекционных заболеваний; тяжелые гестационные осложнения беременности; врожденные аномалии развития матки; миома матки; рубец на матке; оперативные вмешательства на шейке матки в анамнезе; патология прикрепления плаценты, преждевременная отслойка плаценты; врожденные пороки развития плода; крупный плод; узкий таз; роды, осложнившиеся дискоординацией родовой деятельности; роды, осложнившиеся слабостью потуг и вторичной слабостью родовой деятельности; инфекционные осложнения в родах. Критериями исключения явились: отказ пациента от участия в исследовании, наличие острой хирургической патологии, декомпенсация соматической патологии.

Всем группам обследованных женщин проведено полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с отраслевым объемом обследования по специ-

Таблица 1 - Исследуемые гены и полиморфизмы

Локус/ locus	Последовательность для анализа/ Sequence for analysis	Белковый продукт/ Protein product	Полиморфизм/ Polymorphism	SNT_ID
PPARA	CC/GAAACTA GATA	Альфа рецептор, активируемый пролифератором пероксисом	2498 G>C (L162V)	Rs4253778
PPARD	AC/TCCTGTA GAG	Дельта-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом	-87 C>T (T 294C)	rs2016520
PPARG	G/CGTCAATA GG	Фактор транскрипции PPARгамма	34 C>G (P12A)	Rs1801282
PPARGC 1A	CACC/TGGTC TTG	Коактиватор 1a PPARG	1444 G>A (S482G)	Rs8192678
PPARGC 1B	GC/GCTTCTT GTCTT	Коактиватор 1b PPARG	607 G>C A203P	Rs7732671
AMPD	AC/TGTGAGT ATT	Аденозинмонофосфатдезаминаза 1	34 G>A (Q12X)	Rs17602729

альности акушерство и гинекология. Степень зрелости шейки матки на момент начала родовой деятельности оценивали по балльной шкале Bishop (1964). Использован аргументированный комплекс базовых анамнестических, клинических, инструментальных, а также инновационных молекулярно-генетических, цитохимических, электронно-микроскопических методов исследования. Путем цитохимического анализа производилось исследование окислительно-восстановительных ферментов – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), локализующихся в митохондриях цитоплазмы лимфоцитов периферической крови, цитохимическим методом в модификации Р.П. Нарциссова (1969). Для количественного выражения результатов подсчет гранул диформазана производили в 100 лимфоцитах по методике М.М. Nachlas et. al. (1957) в модификации Р.П. Нарциссова (1969). Электронно-микроскопическое исследование миометрия и плаценты проводили в электронном микроскопе «Morgagni 268-D» (Чехия, Голландия) при рабочем увеличении от 2200 до 22000. Ультратонкие срезы миометрия и плаценты получали на ультратоме «Leica EM UC6» (Германия). Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark Q24. В работе изучено 6 полиморфных вариантов локусов в генах энергообмена. Возможное влияние особенностей полиморфных аллелей и генотипов исследуемых локусов генов PPARA, PPARD, PPARG, PPARGC 1A, PPARGC 1B и AMPD на характер родовой деятельности оценивалось с использованием общей, доминантной и мультипликативной моделей наследования. Детекция реакции пиросеквенирующего синтеза проводилась автоматически в режиме реального времени с помощью пиросеквениатора серии QIAGEN PyroMark Q24 (Германия). В работе изучено 6 полиморфных вариантов локусов в генах энергообмена. Исследуемые локусы и полиморфизмы генов представлены в таблице 1.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плацентарного комплекса, матки, цервикометрия, доплерометрия проведены на аппарате Voluson S6/S8 (GE Ultrasound Korea, Ltd), оснащенного 4 типами датчиков, real Time 4D.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics версия 22 (IBM Microsoft, США) и «Microsoft Excel» (2010). Для разбиений с числом групп больше двух применялся метод однофакторного дисперсионного анализа с использованием множественные сравнения по Шеффе. При уровне значимости $p < 0,05$ гипотеза о принадлежности к нормальной совокупности отвергалась. Определение достоверности различий между сравниваемыми группами по частотам генотипов и аллелей, распределения генотипов закону равновесия Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона по стандартной формуле с учетом поправки Йетса для парных сравнений (Гланц, 1999), при $p > 0,05$. Силу ассоциации оценивали в значениях показателя соотношения шансов (odd ratio, OR). Для анализа межгенных взаимодействий использовали биоинформатический метод сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR). Модель прогноза и прогностический индекс развития осложнения родов получена путем математической обработки результатов исследований методом кластерного и пошагового дискриминантного анализа с помощью пакетов прикладных программ SPSS-22, Statistica for Windows 10.0. Зависимость чувствительности и специфичности классифицирующей модели оценивали при помощи ROC-анализа.

Результаты и обсуждение

Осложнений вынашивания беременности зарегистрировано не было ни в одной из групп. По возрасту, соматическому и акушерскому анамнезу группы также были сопоставимыми. Средний возраст пациенток

относился к активному репродуктивному периоду и составил в основной группе 25,54±0,34, в группе сравнения 24,48±0,27, таким образом, не было выявлено существенных межгрупповых различий. Также нами был исключен риск формирования функционально узкого таза, как одной из причин формирования АРД, на основании пельвиметрии и антенатальной фетометрии. При анализе зрелости шейки матки на момент родов подавляющее большинство женщин с КРД имели созревающую 73 (43,45%) и зрелую 39 (23,21%) шейку матки, а при ПСРД – незрелую 43 (36,13%) и созревающую 43 (36,13%). При анализе показателей характеристики родового процесса получены достоверные межгрупповые отличия основной и группы сравнения по общей продолжительности родов, продолжительности латентной, активной фаз, фазы замедления. При анализе партографии на ПСРД указывали - удлинение латентной фазы до 10 часов, удлинение активной фазы родов до 5 часов, снижение скорости открытия шейки матки в активную фазу до 1,2 см/ч. Скорость раскрытия шейки матки в латентную фазу родов в основной группе составила 0,22±0,04 (см/ч), показатель маточной активности составил 120±15 ЕМ. У пациенток группы сравнения роды протекали на фоне координированной родовой деятельности и характеризовались следующими показателями: скорость открытия шейки матки в латентную фазу родов составила 0,46±0,08(см/ч), показатель маточной активности в этой группе составил 195±25 ЕМ. Общая продолжительность родов в основной группе составила 720(558-847,5) мин, в группе сравнения - 560(480-663,75) мин (p =0,000). Кроме того, необходимо также подчеркнуть, что наблюдалось увеличение безводного периода в основной группе по отношению к группе сравнения в 1,61 раз, при этом продолжительность безводного периода в основной группе составила 671 (480-802,5) мин, в то время как в группе сравнения - 417,5 (261,3-598,8) мин (p=0,000). У всех женщин исследуемых групп произошли своевременные роды. Необходимо подчеркнуть, что операция кесарево сечение проведена у 81 (68,07%) и у 10 (5,95%) у рожениц основной и контрольной группы (p=0,000). Основными показаниями к операции кесарево сечение в основной группе служили – первичная слабость родовой деятельности – у 35 (43,21%) и ее сочетание с острой

гипоксией плода – у 46 (56,79%); в группе сравнения у всех пациенток показаниями к операции была острая гипоксия плода в связи с обвитием пуповины – 6 (60%), истинным узлом пуповины - 3 (30%), выпадением пуповины – 1 (10%). Интранатальных и ранних неонатальных потерь в основной и группе сравнения не было. Средняя оценка новорожденных на 1 минуте основной группы составила 6,76±0,05 балла и достоверно была ниже соответствующего показателя группы сравнения – 7,09±0,04 балла, p<0,05. На 5 минуте жизни оценка новорожденных по шкале Аpgar не имела существенных межгрупповых различий и составила 7,83±0,04 балла и 7,86±0,03 балла в основной и группе сравнения соответственно, p>0,05. В целом, количество детей, родившихся с явлениями гипоксии тяжелой и средней степени тяжести, в основной группе превосходило такой же показатель в группе сравнения в 4,3 раза, что, безусловно, подтверждает необходимость прогнозирования развития АРД для улучшения перинатальных исходов на фоне своевременного выбора адекватной тактики ведения своевременных родов.

Одной из современных научных теорий развития патологии сократительной активности матки является концепция энергетического дефицита и нарушение функции митохондрий [3, 4, 12, 13, 14, 15]. Активность ферментов лимфоцитов может быть применена и для оценки энергетических запасов клеток миометрия, поэтому особый интерес представляли показатели СДГ и α – ГФДГ, которые определялись в лимфоцитах периферической крови, и интерпретировались, как основные показатели энергетического обмена. Степень активности α - ГФДГ в лимфоцитах в основной группе женщин оказалась в 1,3 раза выше по сравнению с группой сравнения (p=0,000) и составил 1,95±0,10 усл. ед. Таким образом, исследование цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов выявило зависимость изучаемых показателей при доношенной беременности от дальнейшего развития характера родовой деятельности. Следовательно, во-первых, показатели цитохимической активности ферментов лимфоцитов периферической крови могут являться прогностическими факторами развития характера родовой деятельности; во-вторых, патогенетическим фактором развития ПСРД можно рассматривать наличие клеточной дисфункции энергетического обмена. Наибо-

Таблица 2. Результаты пошагового включения предикторов в разделяющие функции

Включенный признак/ Enabled feature	Шаг/ step	Лямбда Уилкса (λ)	F-статистика/ F-statistics	Значимость (p)/value
PPARA 2498 L162V, генотип СС, (X ₁)	1	0,792604	45,00629	0,000000
длина цервикального канала, см, (X ₂)	2	0,661902	43,67326	0,000000
Альфа глицерофосфатдегидрогеназа, ед/л, (X ₃)	3	0,614888	35,49109	0,000000
Плацентация по задней стенке матки, (X ₄)	4	0,594436	28,82573	0,000000
общий белок, г/л, (X ₅)	5	0,573271	25,01102	0,000000
PPARGC1A S482G, генотип АА, (X ₆)	6	0,553391	22,46264	0,000000

лее значимыми для прогноза из всех показателей явились предикторы биохимических (общий белок), цитохимических (альфа-глицерофосфатдегидрогеназа), УЗИ (цервикометрия, локализация плацентации по отношению к стенкам матки исследований).

Выяснение роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний, доказательство генетической уникальности каждого индивида составляют научную основу молекулярной медицины и определяют ее предиктивную функцию в том числе и в акушерстве [16, 17, 18, 19]. В современной литературе мы не встретили результатов исследований, посвященных молекулярно-генетическому анализу полиморфизма генов энергообмена как предикторов развития ПСРД у первородящих женщин. Результаты генотипирования в наших исследованиях показали, что характер распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов энергетического обмена был одинаковым в исследуемых группах и соответствовал равновесию Харди-Вайнберга. Возможное влияние особенностей полиморфных аллелей и генотипов исследуемых локусов генов PPARA, PPARB, PPARG, PPARGC 1A, PPARGC 1B и AMPD на характер родовой деятельности оценивалось с использованием общей, доминантной и мультипликативной моделей наследования. В качестве предикторов в разделяющие функции показателей по полиморфизму генов у пациенток основной группы и группы сравнения выступили PPARA 2498 G>C и PPARGC 1A S482G G>A.

Способ прогнозирования первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин в антенатальном периоде.

Предлагаемый способ основан на биохимическом исследовании крови беременных женщин, проведении цервикометрии, ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса, проведении молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов энергообмена в сроке доношенной беременности с последующим подсчетом прогностического индекса. В предлагаемом способе прогнозирования слабости родовой деятельности впервые в акушерстве использованы данные молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов энергетического обмена. Таким образом, большим преимуществом является малая инвазивность необходимых исследований для проведения прогноза, так как они основаны на функциональных исследованиях и определении параметров периферической крови.

В полученных матрицах клиничко-лабораторных показателей в доношенном сроке беременности, включающих 168 параметров, проведен пошаговый дискриминантный анализ переменных в группах женщин; роды у которых в последующем протекали со слабой и координированной родовой деятельностью с целью выявления наиболее значимых предикторов развития характера родовой деятельности при своевременных родах (Таблица 2).

Таким образом, в результате пошагового дискриминантного анализа выделены информативные признаки, обладающие разделяющей силой нормы и пато-

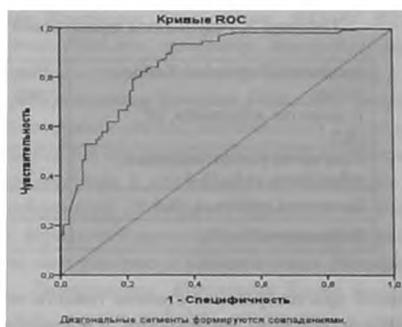


Рисунок 1. ROC-кривая модели прогнозирования первичной слабости родовой деятельности

логии родовой деятельности, и сформировано правило прогнозирования развития первичной слабости родовой деятельности в сроке доношенной беременности у первородящих женщин, которое заключается в определении прогностического индекса (PI1), по следующей формуле:

$$PI1 = 4,436X1 - 1,063X2 - 2,794X3 + 1,065X4 + 0,15X5 - 2,081X6 - 5,146,$$

где PI1 – прогностический индекс; X1 – полиморфизм гена PPARA 2498 G>C (L162V) (генотип CC - 1, генотип GG или генотип GC - 0); X2 – длина цервикального канала, см; X3 – ЦИК α-ГФДГ, ед./л, X4 – наличие/отсутствие плацентации по задней стенке матки (1/0); X5 – общий белок, г/л; X6 – полиморфизм гена PPARGC 1A 1444 G>A (S482G) (генотип AA - 1; генотип GG или генотип GA - 0); Константа = - 5,146.

Факторы риска полиморфизма генов энергетического обмена вводятся в соответствии с его наличием (0 – отсутствие фактора, 1 – фактор присутствует).

При $PI1 > 0$ делают заключение о низком риске развития ПСРД, прогноз благоприятный; при $PI1 \leq 0$ делают заключение о высоком риске развития ПСРД, прогноз неблагоприятный.

Предлагаемый способ, рассчитанный на экзаменационной независимой обучающей и контрольной выборках, сформированной датчиком случайных чисел и дополнительно обследованных 30 беременных женщин, идентичных по критериям включения и исключения исследуемых нами беременных, по итогу скользящего экзамена дает вероятность правильной классификации 83,33% (специфичность метода) для нормы (КРД), для патологии (роды, осложненные ПСРД) – 70,73% (чувствительность метода). Эффективность способа 78,76%. Доказательством высокой вероятности прогнозирования патологии родовой деятельности в исследуемых группах женщин явилось нулевое значение ошибок в обучающей и экзаменационной выборках.

Чувствительность и специфичность классифицирующей модели так же была оценена при помощи ROC-анализа. По результатам построения

ROC-кривой показатель AUC (Area under ROC curve — площадь под ROC-кривой, с англ.) составил $0,856 \pm 0,023$ с CI-95%: [0,811-0,901] при $p=0,000$, что соответствовало высокому качеству модели для прогнозирования ПСРД (Рисунок 1).

Таблица 3. Результаты пошагового включения предикторов в разделяющие функции

Включенный признак/ Enabled feature	Шаг/ step	Лямбда Уилкса (λ)	F-статистика/ F-statistics	Значимость (p)/value
Количество лейкоцитов, 10^9 , (X_1)	1	0,794	4,878	0,018
Количество сегментоядерных лейкоцитов, ед./л, (X_2)	2	0,693	4,470	0,014
Креатинин, мкмоль/л, (X_3)	3	0,610	4,984	0,006
Фибриноген, г/л, (X_4)	4	0,501	5,970	0,023

Способ прогнозирования степени тяжести первичной слабости родовой деятельности у первородящих женщин в антенатальном периоде

Второй этап прогнозирования осложнения своевременных родов и перинатальных исходов включал определение прогноза развития степени тяжести ПСРД (решающее правило классификации) в группе высокого риска по развитию данного осложнения родов так же в антенатальном периоде в сроке доношенной беременности. На наш взгляд такой подход к выделению групп риска по развитию ПСРД имеет весомое значение при принятии тактических решений в выборе акушерской тактики в родах для снижения перинатальных потерь и заболеваемости младенцев в раннем неонатальном периоде. При выявлении высокого риска развития ПСРД по прогностическому индексу PI_1 , целесообразно определить степень тяжести данного осложнения родов по прогностическому индексу PI_2 . В полученных матрицах клиничко-лабораторных показателей антенатального периода в сроке доношенной беременности проведен пошаговый дискриминантный анализ переменных в подгруппах женщин, роды у которых в последующем осложнились ПСРД (группа 1 - вагинальные роды и группа 2 - абдоминальные оперативные роды) с целью выявления наиболее значимых предикторов (Таблица 3).

Были выделены информативные признаки и сформирована математическая модель прогнозирования для оценки степеней тяжести ПСРД в сроке 39-40 недель беременности, которая заключается в определении прогностического индекса (PI_2), по следующей формуле:

$PI_2 = -0,591X_1 - 0,125X_2 - 0,125X_3 + 2,873X_4 + 5,670$, где PI_2 – прогностический индекс; X_1 – количество

лейкоцитов, 10^9 ; X_2 – количество сегментоядерных лейкоцитов, %; X_3 – креатинин, мкмоль/л; X_4 – фибриноген, г/л; Константа = 5,670.

При $PI_2 \geq 0$ - прогноз благоприятный (возможны вагинальные роды, низкий риск абдоминального оперативного родоразрешения по поводу ПСРД), при $PI_2 < 0$ прогноз неблагоприятный (вагинальные роды невозможны, высокий риск родоразрешения путем операции кесарево сечения при ПСРД). Предлагаемый способ, рассчитанный на экзаменационной выборке и дополнительно обследованных 30 беременных женщин, идентичных по критериям включения и исключения исследуемых нами беременных, дает вероятность правильной классификации 68,8% (специфичность метода) для возможных вагинальных родов, низкий риск операции кесарево сечение по поводу ПСРД, для невозможных вагинальных родов при наличии высокого риска родоразрешения путем операции кесарево сечения при ПСРД - 77,8% (чувствительность метода). Эффективность способа составила 72,0%. Для уменьшения процента пропущенной патологии приоритет при принятии прогностического решения отдается в пользу патологии.

Прогностическая точность полученных прогностических правил оценивалась методом экзамена на независимой обучающей и экзаменационной выборке, сформированной датчиком случайных чисел. По итогам скользашего экзамена чувствительность метода для диагностики степени тяжести ПСРД составила 77,8%, специфичность 68,8%. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,964 \pm 0,033$ с CI-95%: [0,899-1,000] при $p=0,000$, что соответствовало высокому качеству модели для прогнозирования степени тяжести ПСРД (Рисунок 2).

Представленный в литературе изолированный либо клинический, либо лабораторный подход к прогнозированию АРД не является эффективной мерой в векторе прогноза осложненного течения срочных родов. На современном этапе наиболее востребованным является поиск предикторных индексов, включающих биологические маркеры и их сочетания, определение которых возможно с использованием функциональных и малоинвазивных методов исследований. Кроме того, на наш взгляд одновременное сочетание анамнеза, биофизических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров имеют преимущества по сравнению с другими известными тестами в прогнозировании формирования ПСРД.

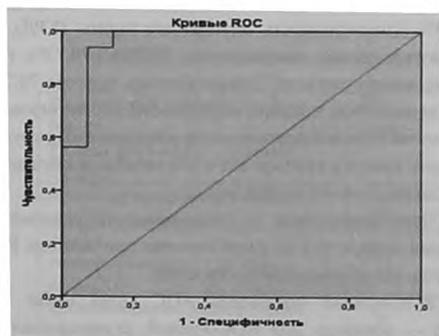


Рисунок 2. ROC-кривая модели прогнозирования степени тяжести первичной слабости родовой деятельности

Заключение

На основании результатов функциональных, цитохимических, молекулярно-генетических исследований разработаны и представлены новые персонализированные модели прогнозирования ПСРД и ее степени тяжести, что представляет научную, юридическую и клиническую основу для формирования обоснованной программы завершения беременности, выбора оптимальных тактических решений в родах, своевременности принятия решения о родоразрешении, для реализации успешных срочных родов, удовлетворенности семьи и сохранении репродуктивного здоровья населения. ■

Миляева Наталья Маратовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург,

Ковалев Владислав Викторович, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава Росд.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ сии, г. Екатеринбург, Третьякова Татьяна Борисовна, старший научный сотрудник отдела биохимических методов ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург. Пестряева Людмила Анатольевна, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург. Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку — Миляева Наталья Маратовна. Телефон: +79030863377. E-mail: soneta64@rambler.ru

Литература:

1. Об утверждении концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента Российской Федерации № 1351 от 09.10.2007.
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения Российской Федерации : сборник [Электронный ресурс]. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации; 2016.
Режим доступа: <http://mednet.ru/ru/statistical/materinstvo-i-detstvo.html>.
3. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М: Status Praesense; 2012.
4. Абрамченко, В. В. Родовая деятельность и ее регуляция: руководство для врачей. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2006.
5. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е издание. – М: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
6. Баев, О. Р. Анамализ родового деятельности у первородящих старше 30 лет. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4; 1 : 5–10.
7. Чернуха Е.А. Родовой блок. М.:Триада-Х; 1999.
8. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. М.: МЕДпресс; 2006.
9. Савицкий, Г. А. Родовая схватка человека: клинико-биомеханические аспекты. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2010.
10. Зефирова, Т. П. Анамализ родового деятельности: механизмы формирования и факторы риска. Практическая медицина 2010; 4 : 10–4.
11. Крицкая И.А. Особенности течения раннего неонатального периода у новорожденных со слабостью родовой деятельности: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М.; 2005.
12. Сухоруков, В. С. Очерки митохондриальной патологии. М: Мед-практика-М; 2011.
13. Клембовский, А. И. Проблема энергетической дисфункции клеток при патологии человека (патогенез и коррекция). Вестник Российской Академии естественных наук. 2007; 4 : 62–9.
14. Лукьянова, Л. Д. Современные представления о роли митохондрий в жизнедеятельности организма. Вопросы гипербарической медицины. 2013; 3-4: 5–20.
15. Chinnery, P F. Mitochondrial medicine. Q J Med. 1997; 90: 657–67.
16. Antagonizing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor a Activity Selectively Enhances Th1 Immunity in Male Mice. J. Immunol. 2015; 195 (11): 5189–202.
17. Expression and function of PPAR gamma in rat placental development Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 315 (2): 497–501.
18. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid binding protein-4 in placenta and their correlations with the prognosis of pre-eclampsia. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017; 52 (7): 443–8.
19. Molecular Regulation of Parturition: A Myometrial Perspective. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 5: a023069.