

На правах рукописи

АРЖАЕВА ИНГА АРКАДЬЕВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ
ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У
ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград - 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета.

Научный руководитель:

Салов Игорь Аркадьевич доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каткова Надежда Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПКВ ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,

Синчихин Сергей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » декабря 2016 года в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета <http://www.volgmed.ru>, www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « » _____ 2016 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

К числу приоритетных направлений акушерства относятся вопросы охраны здоровья матери и ее потомства. Особенности демографической ситуации в настоящее время определяются рядом ключевых моментов, характеризующих сформировавшееся репродуктивное поведение: массовое распространение малодетности, откладывание срока рождения первого ребенка, рост внебрачной рождаемости, ухудшение состояния соматического и репродуктивного здоровья будущих родителей.

Неблагоприятным состоянием здоровья женщин обусловлены рост осложнений беременности и родов, высокая частота перинатальной патологии. Таким образом, в сложившейся демографической ситуации значимость благоприятного исхода каждой беременности существенно повышается, а нарастание доли первобеременных в общем числе родивших женщин диктует необходимость изучения особенностей течения и тактики ведения родов у первобеременных. Неблагоприятный исход первой беременности, ее осложненное течение определяют последующее состояние здоровья женщины, ее репродуктивные функции, а также соматическое здоровье родившихся детей (Радзинский В.Е., 2007).

Распространенность такого осложнения беременности, как преждевременное излитие околоплодных вод, не имеет тенденции к снижению и составляет 2,7 - 19,8% (Козловская И.А., 2009; Савельева Г.М., 2009; Болотских В.М., 2011).

Роды на фоне преждевременного излития околоплодных вод часто сопровождаются аномалиями родовой деятельности, гипо- и атоническими кровотечениями, высокими показателями травматизма мягких тканей родовых путей, нарушением маточно-плацентарного кровообращения и развитием гипоксии плода, увеличением частоты оперативного родоразрешения (Максимович О.Н., 2007; Радзинский В.Е., 2011; Болотских В.М., 2011; Баев О.Р., 2012; Жаркин Н.А., Шатилова Ю.А., 2013).

Общепринятые методы преиндукции и индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных далеко не всегда характеризуются высокой эффективностью, что свидетельствует о необходимости совершенствования методов комплексной терапии указанной патологии и разработки более четких практических рекомендаций с целью профилактики осложнений родовой деятельности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: усовершенствование тактики ведения родов у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Провести ретроспективный анализ течения родов у первобеременных пациенток при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод для выявления характера родовой деятельности, исхода родов для матери и плода, частоты и структуры показаний к оперативному родоразрешению.
2. Изучить сократительную деятельность матки у первобеременных в динамике родов при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод.
3. Определить особенности изменений гормональных показателей у первобеременных женщин в срок 37-41 неделя гестации и в динамике родов при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод.
4. Усовершенствовать акушерскую тактику при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных пациенток.
5. Оценить клиническую эффективность разработанной акушерской тактики.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые установлены причины отсутствия биологической готовности к родам у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод, значения расстройств гормонального баланса в системе «мать-плацента-плод» в возникновении аномалий родовой деятельности при указанной патологии гестации.

Впервые доказано возникновение миометрального прогестеронового блока при преждевременном излитии околоплодных вод, причиной которого является недостаточно зрелый фетальный метаболизм плацентарного прогестерона. Это проявляется гиперпрогестеронемией, гипокортизолемией, снижением концентрации дегидроэпиандростерона и эстрадиола в крови матери.

Впервые выявлена роль плодового окситоцина в патогенезе низкой сократительной способности матки у первобеременных женщин при преждевременном излитии околоплодных вод.

Научно обоснована методика введения окситоцина с целью индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод, основанная на определении содержания окситоцина в околоплодных водах пациентки и индивидуальном расчете необходимой дозировки окситоцина. Показана более высокая клиническая эффективность разработанного метода введения окситоцина в профилактике аномалий сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Предложен патогенетически обоснованный новый, эффективный, простой и безопасный метод родовозбуждения и родостимуляции у первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод; на основании определения содержания окситоцина в околоплодных водах, разработана и

внедрена в практику методика индивидуального расчета дозы окситоцина, необходимой для индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности.

Усовершенствованная акушерская тактика при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин позволила снизить процент аномалий сократительной деятельности матки в 2,3 раза, исключить возможность гиперстимуляции матки при родовозбуждении, снизить частоту гипоксии плода в родах в 1,8 раза, и, как следствие, уменьшить частоту оперативного родоразрешения в 2,1 раза, материнского травматизма в 2,7 раза и травматизма плода в 3,1 раза.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Течение родового акта у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод сопровождается высокой частотой аномалий сократительной деятельности матки, гипоксии плода в родах, оперативного родоразрешения, материнского и перинатального травматизма.
2. Развитие эффективной родовой деятельности при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин зависит от исходного содержания и соотношения половых стероидных гормонов, концентрации окситоцина и активности окситоциназы. Процесс индукции родовой деятельности у пациенток с указанной патологией гестации характеризуется постепенным снижением содержания прогестерона, соотношения прогестерон/эстрогены, увеличением уровня эстрадиола и окситоцина в крови, достигающих наибольшей выраженности к моменту рождения плода. Высокий уровень прогестерона в крови беременных с указанной патологией гестации является патогенетическим обоснованием для использования синтетических антигестагенов с целью преиндукции родов.
3. Разработанная акушерская тактика, основанная на определении содержания окситоцина в околоплодных водах пациентки и индивидуальном расчете необходимой дозировки окситоцина, позволяет снизить частоту возникновения аномалий сократительной деятельности матки, развития прогрессирующей гипоксии плода в родах, снизить частоту оперативного родоразрешения, улучшить перинатальные исходы.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Материалы работы доложены и/или представлены на Международной научно-практической Интернет-конференции «Современные направления теоретических и прикладных исследований, 2010» (Одесса, 2010); X юбилейном Всероссийском научном форуме (М., 2010); 14-й Поволжской научно-практической конференции «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2010); V Региональном научном форуме (Геленджик, 2011); V съезде акушеров-гинекологов России (М., 2013).

Работа доложена и обсуждена на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета, акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России в 2014 г.

Предложенный в работе метод родовозбуждения и родостимуляции у первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод апробирован в родильном отделении МУЗ ГКБ №1 им. Ю.Я. Гордеева г. Саратова, МУЗ ГКБ №8 г. Саратова, МУЗ «Перинатальный центр» г. Энгельса. Результаты исследований используются в процессе обучения студентов, интернов и ординаторов на кафедрах акушерства и гинекологии лечебного факультета, акушерства и гинекологии педиатрического факультета, акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации. Получены патенты на полезную модель №86864 «Лечебно-диагностическое устройство послеродовых осложнений» от 20.09.2009г. и изобретение № 2405479 «Способ диагностики и лечения послеродовых маточных осложнений и устройство для осуществления способа» от 10.12.2010г.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Работа изложена на 173 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, состоящего из 82 отечественных и 124 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 11 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В связи с поставленными в работе целью и задачами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 298 женщин со сроком беременности 37-41 неделя в возрасте от 16 до 42 лет, находившихся в родильном отделении МУЗ Городская клиническая больница №1 г. Саратова с 2011 по 2014 гг.

Все обследованные пациентки были разделены на 3 группы.

В основную группу вошли 206 пациенток. Критериями включения пациенток в исследование явились: осложнение первой беременности преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) при сроках гестации

37-41 неделя; удовлетворительное состояние плода; отсутствие показаний к экстренному родоразрешению.

Критериями исключения явились: недоношенная и переношенная беременность; многоплодная беременность; тяжелые формы преэклампсии и экстрагенитальной патологии; тазовое предлежание плода; наличие острых и обострение хронических инфекций; наличие у пациентки синдрома задержки роста плода II и III степеней; мекониальное окрашивание околоплодных вод; признаки восходящей инфекции.

Беременные основной группы были разделены на подгруппы по степени «зрелости» шейки матки. В первую подгруппу вошли 29 беременных со «зрелой» шейкой матки; вторую подгруппу составили 177 беременных с «созревающей» и «незрелой» шейкой матки.

В группу сравнения были включены 92 первобеременные пациентки со своевременным излитием околоплодных вод.

Группу контроля составили 45 женщин с неосложненным течением беременности в аналогичные сроки гестации (37-41 неделя).

В целях выявления предшествующей соматической, гинекологической патологии и выявления факторов риска развития ПИОВ была проведена ретроспективная оценка 888 историй родов пациенток доношенной беременностью и ПИОВ (основная группа), а также 1009 женщин с СИОВ (группа сравнения), госпитализированных в МУЗ «1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева» г. Саратова в период с 2006 по 2010 гг.

Беременных обследовали по единому протоколу. Анализу в исследуемых группах подвергались данные социально-бытового характера, наличие соматических и гинекологических заболеваний, наличие инфекций, передающихся половым путем. Изучали гинекологический анамнез, течение настоящей беременности по триместрам. Проводились акушерские методы исследования - наружное акушерское обследование, пельвиометрия, влагалищное исследование. Срок беременности устанавливали по дате последней менструации с учетом результатов УЗИ-диагностики в ранние сроки беременности. Влагалищное исследование осуществляли при излитии околоплодных вод и с началом родовой деятельности.

Диагноз ПИОВ уточняли в сомнительных случаях с помощью экспресс-теста для диагностики разрыва плодных оболочек Actim PROM производства Oy Medix Biochemica, Финляндия.

Данный тест позволяет обнаружить биохимическими методами во влагалище белок ПСИФР-1. Так как концентрация ПСИФР-1 в околоплодных водах существенно выше, чем в других жидкостях организма, то присутствие ПСИФР-1 во влагалище и выделениях указывает на разрыв плодных оболочек.

Готовность организма к родам определяли по степени «зрелости» шейки матки при влагалищном исследовании по шкале Бишопа. Оценивали продолжительность родов по периодам, характер родовой деятельности, наличие осложнений в родах, послеродовом и послеродовом периодах.

При достижении 12-часового безводного периода всем пациенткам назначали антибиотикопрофилактику, проводили контроль температуры тела каждые 3 часа, оценивали гемодинамические показатели; вели наблюдение за сократительной деятельностью матки, характером сердечной деятельности плода с помощью КТГ, количеством и качеством подтекающих околоплодных вод.

Функциональное состояние плода во время родов определяли с помощью аускультации и кардиотокографии аппаратом «Fetalgard-2000» (фирма «Analogic», США). Анализ КТГ включал в себя оценку характера основных параметров: базальный ритм, вариабельность, наличие акцелераций и децелераций. Количественный анализ СДМ проводили по методу А.З. Хасина (1971).

Допплерометрическое исследование проводили на аппарате модели EUB-5500 (Hitachi medical corporation). Для оценки кровотока в исследуемых сосудах оценивали пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР), систоло-диастолическое отношение (СДО).

Определение в сыворотке крови и в околоплодных водах содержания окситоцина производили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Диасис» (РФ).

Окситоциназную активность сыворотки крови определяли биохимическим кинетическим методом (V. Oudheusden, 1971).

Определение концентрации в сыворотке крови эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, прогестерона, кортизола осуществляли с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «Алкор-Био» и «Био-Рад» (РФ).

Результаты проведенных исследований были подвергнуты статистическому анализу с помощью программ Statistica 6.0 (Версия 5,5 А, «Statsoft, Inc», г. Москва, 2006), «Microsoft Excel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997), посредством которого определяли критерий Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической, среднего квадратического отклонения, ошибки средней арифметической.

Достоверность различий (p) определяли параметрическим критерием достоверности (t). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $< 0,05$.

Проведен расчет коэффициентов линейной корреляции (Реброва О.Ю., 2003).

Результаты исследования и их обсуждение

В период с 2006 по 2010 гг. в акушерско-гинекологическом объединении МУЗ «1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева» г. Саратова были родоразрешены при доношенной беременности 3010 первобеременных женщин. Преждевременным излитием околоплодных вод осложнились 888 родов (29,5%), из них 580 (65,3%) родов протекали с аномалиями

сократительной деятельности матки; 180 родов (20,25%) были завершены оперативным путем в связи с отсутствием эффекта от медикаментозной терапии нарушений сократительной деятельности матки; у 220 пациенток (24,6%) имела место кровопотеря, превышавшая физиологическую.

Гипоксия плода в родах при ПИОВ явилась показанием к оперативному родоразрешению в несколько раз чаще, чем у пациенток с СИОВ (в 3,38% и 0,79% случаев соответственно). Родоразрешение операцией кесарево сечение у пациенток с ПИОВ проводили в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения, - соответственно у 24,7% и 9,8% пациенток.

Заболеваемость новорожденных у пациенток основной группы (с ПИОВ) составила 17,73% и была практически в 2,8 раза выше, чем при СИОВ.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований ряда отечественных и зарубежных акушеров, свидетельствующих о резком повышении частоты аномалий сократительной деятельности матки, гипоксии плода, родового травматизма, частоты оперативного родоразрешения при ПИОВ (Радзинский В.Е., 2011; Болотских В.М., 2011; Баев О.Р., 2012; Barros F.C., 2006; Morken N.H. et al., 2007).

Для решения поставленных в работе задач был проведен анализ сократительной деятельности матки при ПИОВ у первобеременных женщин. Как оказалось, у пациенток с ПИОВ кривая гистерограммы имела неправильную форму (крутой подъем, заостренная вершина, крутой спуск, либо более длительный подъем и укороченный спад). У рожениц с СИОВ кривые сокращений матки имели характерную конфигурацию (колоколоподобная форма с одной вершиной). Систола схватки составила 1/3 кривой; диастола соответствовала 2/3 продолжительности схватки.

У пациенток с ПИОВ имела место меньшая амплитуда ($p < 0,01$) и частота схваток ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичными показателями пациенток с СИОВ.

Как показали результаты наблюдений, тонус матки во всех фазах I периода родов был более высоким у рожениц с ПИОВ и «незрелой» шейкой матки ($p < 0,01$), в то время как у женщин с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки, как и у пациенток группы сравнения, тонус матки был значительно ниже.

Для заключения об эффективности маточных сокращений у пациенток с ПИОВ и СИОВ нами был использован количественный анализ СДМ. Следует отметить, что эффективность маточных сокращений при ПИОВ была существенно ниже, чем у пациенток с СИОВ ($p < 0,01$).

При сравнении эффективности родовой деятельности у пациенток I и II подгрупп основной группы наблюдения было установлено, что эффективность сокращений матки у рожениц с ПИОВ и «незрелой» шейкой матки была выше, чем при наличии ПИОВ и «зрелой» шейки матки ($p < 0,05$). Особенно значительные различия между средними значениями обнаружены в 1-й и 2-й фазах 1-го периода родов, когда медикаментозные методы коррекции СДМ еще не применялись либо еще не дали эффекта.

Подводя итоги сравнительному анализу гистерограмм у пациенток с ПИОВ и СИОВ, можно отметить наличие выраженных нарушений СДМ у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод, что является, по-видимому, основной причиной высокой частоты случаев отсутствия эффекта от родовозбуждения, развития аномалий родовой деятельности при данной гестационной патологии.

Для установления причин возникновения нарушений сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод нами проведено изучение динамики содержания окситоцина в сыворотке крови в системе «мать-плацента-плод». При исследовании уровня окситоцина в крови женщин с ПИОВ и СИОВ отмечено достоверное повышение концентрации окситоцина в крови пациенток с СИОВ по сравнению с показателями пациенток с ПИОВ ($p < 0,01$). В то же время отмечались существенные различия между содержанием окситоцина в крови пациенток I и II подгрупп основной группы - у пациенток со «зрелой» шейкой матки данный показатель был существенно выше, чем у беременных с «созревающей» и «незрелой» шейкой матки ($p < 0,05$).

Сопоставление уровня окситоцина в артерии и вене пуповины позволило установить, что самая высокая концентрация окситоцина регистрировалась в артерии пуповины, т.е. плод отдает в материнский кровоток окситоцина больше, чем получает.

Интенсификацию выделения плодом окситоцина при активации родовой деятельности можно проследить и при сопоставлении средней артерио-венозной разницы содержания окситоцина в сосудах пуповины. Так, если при elective кесаревом сечении она равнялась $41,47 \pm 7,26$ пг/мл, то при начавшейся родовой деятельности - $132,66 \pm 17,80$ пг/мл ($p < 0,001$), а у пациенток с ПИОВ как в I, так и во II подгруппах артерио-венозная разница концентрации окситоцина в сосудах пуповины существенно не отличалась от данного показателя при elective кесаревом сечении ($p > 0,5$).

Отмеченное нами увеличение уровня окситоцина в артерии пуповины у пациенток с адекватной родовой деятельностью и высокая артерио-венозная разница концентрации окситоцина в системе кровообращения плода во время родов, по-видимому, способствует переходу гормона из плодового отсека в материнский.

Для определения скорости поступления окситоцина из плодового в материнский кровоток была использована следующая формула:

$$SR = dc (A - V) ft \text{ (Dawood M.Y. et al., 1978), где}$$

SR - искомая скорость;

Dc (A - V) - пупочная артерио-венозная разница в концентрации ОТ;

f - скорость тока пупочной плазмы, которая равна 75 мл/мин (принимая во внимание среднюю скорость пупочной крови 170 мл/мин и плодовый гематокрит 55%);

t - время исследования.

Эта скорость у пациенток при развитии родовой деятельности равнялась $9,95 \pm 1,29$ нг/мин, или $4,97 \pm 0,50$ мЕд/мин. При elective кесаревом сечении скорость SR существенно ниже - $3,11 \pm 0,37$ нг/мин, или $1,56 \pm 0,22$ мЕд/мин.

У пациенток с ПИОВ скорость выделения окситоцина из плодовой системы в материнскую была значительно ниже, чем у пациенток с СИОВ (от $1,66 \pm 0,30$ мЕд/мин до $3,27 \pm 0,49$ мЕд/мин), что указывает на необходимость дополнительного введения окситоцина для индукции родовой деятельности.

При адекватной родовой деятельности у пациенток с СИОВ скорость выделения окситоцина из плодового в материнский кровоток, равная 5 мЕд/мин, практически равна дозировке окситоцина, необходимой и рекомендуемой В.Н. Серовым и соавторами (1992) для родовозбуждения - 5-10 мЕд/мин.

Изучение концентрации окситоцина в амниотической жидкости показало, что данный показатель значительно выше у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути ($149,45 \pm 15,14$ пг/мл), чем путем elective кесарева сечения ($46,65 \pm 4,13$ пг/мл). У пациенток с ПИОВ в I подгруппе (при наличии «зрелой» шейки матки) концентрация окситоцина в амниотической жидкости составляла $97,95 \pm 5,14$ пг/мл; во II подгруппе уровень окситоцина существенно не отличался от данного показателя при elective кесаревом сечении и составлял $49,8 \pm 3,67$ пг/мл (рис.1).

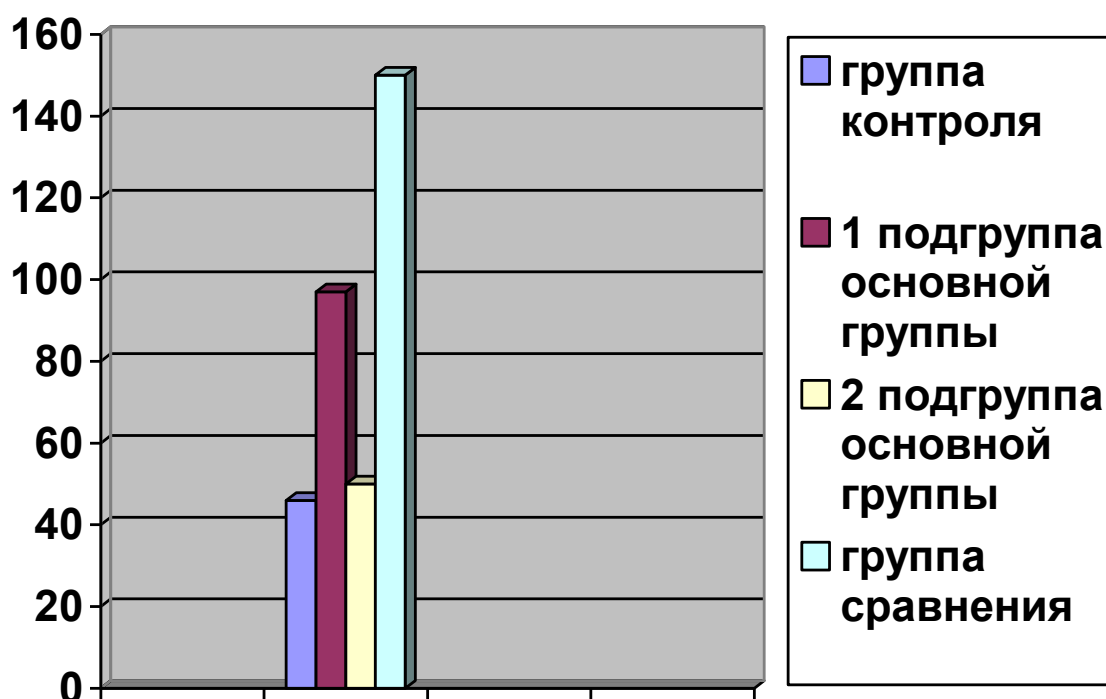


Рис.1. Содержание окситоцина в амниотической жидкости (пг/мл) при неосложненной беременности (группа контроля), при ПИОВ (основная группа) и СИОВ (группа сравнения)

При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная положительная корреляционная связь между концентрацией ОТ в околоплодных водах и скоростью поступления ОТ из плодового в материнский кровоток ($r=0,84$; $p<0,01$).

Таким образом, при ПИОВ отмечается снижение концентрации ОТ в плазме крови, снижение средней артерио-венозной разницы содержания ОТ в пуповинной крови, снижение окситотической активности околоплодных вод (ввиду отсутствия или снижения фетального токомоторного окситотического фактора), что обуславливает затруднения в инициации и поддержании моторной функции матки и патогенетически объясняет необходимость использования окситоцина для индукции родовой деятельности при данном гестационном осложнении до 4 см цервикального открытия, пока не активизирован шейечно-гипофизарный рефлекс Фергюсона (выброс ОТ из нейрогипофиза матери в ответ на растяжение подлежащей частью плода тканей шейки матки).

В соответствии с данными литературы уровень окситоцина в крови сопряжен с активностью окситоциназы, инактивирующей окситоцин. Следует отметить, что активность окситоциназы у пациенток основной группы существенно не отличалась от данного показателя в группе контроля ($p>0,5$), тогда как у пациенток группы сравнения активность изучаемого фермента была существенно ниже ($p<0,02$), что могло способствовать снижению инактивации окситоцина и соответствующему росту влияния последнего на миометрий.

Важнейшая роль в регуляции течения беременности и родового акта отводится половым стероидам. Установлено, что прогестерон, эстрадиол, ДЭАС, кортизол обладают способностью двустороннего трансплацентарного перехода. С целью изучения взаимоотношений стероидов в системе «мать-плацента-плод» и выявления динамики гормональных процессов, протекающих в начале родового акта, нами проведен сравнительный анализ содержания ряда стероидных гормонов в крови женщин, артерии и вене пуповины при elective кесаревом сечении в сроки беременности 37- 41 неделя и при кесаревом сечении, выполненном при начавшейся родовой деятельности.

Как показали результаты исследований, у пациенток с СИОВ, т.е. при наличии адекватной родовой деятельности, нами отмечено достоверное снижение уровня прогестерона по отношению к данному показателю в контрольной группе. Содержание прогестерона в крови пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) существенно не изменялось по сравнению с уровнем данного гормона в крови пациенток группы контроля, у пациенток с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки (I подгруппа) уровень прогестерона несколько снижался по отношению к показателю контрольной группы ($p<0,05$).

Таким образом, характерной особенностью гормонального баланса у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) является сохранение высокого содержания прогестерона в крови по сравнению с уровнем данного гормона в крови пациенток с СИОВ. Высокий уровень прогестерона в крови обеспечивает гиперполяризацию мембран клеток и, как следствие этого, релаксацию мускулатуры матки, снижение ее возбудимости.

Проведенное одновременно в тех же группах наблюдения изучение уровня кортизола позволило обнаружить значительно более высокий его уровень в крови пациенток в процессе самопроизвольных родов, чем у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки ($p < 0,01$), а также пациенток контрольной группы ($p < 0,01$).

Следует отметить, что при операции elective кесарева сечения, произведенной при доношенной беременности, содержание кортизола в венозной крови беременных женщин, артерии и вены пуповины было достоверно ниже, чем при начавшейся родовой деятельности ($p < 0,01$). Полученные данные подтверждают важную роль надпочечников плода в инициации родовой деятельности.

О том, что кортизол и прогестерон являются антагонистами, как в плазме крови, так и в матке, свидетельствует также тот факт, что при самопроизвольных родах высокий уровень кортизола в крови оказывает угнетающее действие на прогестерон и тем самым стимулирует активность миометрия. Прослеженная нами достоверная обратная корреляция между содержанием кортизола и прогестерона в материнской крови в период чрезвычайных ситуаций гестации, чем являются спонтанные роды ($r = -0,494$; $p < 0,01$), подтверждает вышесказанное.

Резюмируя вышеизложенное в целом, следует заключить, что для пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод характерен более низкий уровень кортизола в крови по сравнению с аналогичным показателем рожениц со своевременным излитием околоплодных вод, что может являться, по нашему мнению, одной из вероятных причин частого возникновения нарушений сократительной деятельности матки при указанной патологии гестации.

С целью изучения особенностей динамики содержания эстрадиола при ПИОВ и его влияния на сократительную деятельность матки нами проведено исследование концентрации гормона в крови пациенток основной, сравнительной и контрольной групп. Учитывая двойное - материнское и плодовое - происхождение стероида, изучали одновременно содержание эстрадиола и в пуповинной крови.

Яркой иллюстрацией значимости эстрадиола в инициации и поддержании сократительной деятельности матки служат показатели уровня данного гормона в группе сравнения (пациентки с СИОВ), у которых уровень эстрадиола

значительно превышал данный показатель у пациенток основной группы и группы контроля ($p < 0,05$).

С целью изучения взаимосвязи между содержанием эстрадиола и прогестерона в крови женщин с физиологически развивающейся беременностью, а также пациенток с СИОВ и ПИОВ было проведено изучение соотношения П/Э. Указанный индекс при нормально протекающей беременности в III триместре составлял 8,1; у пациенток с ПИОВ и отсутствием готовности шейки матки к родам - 7,1; у пациенток с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки - 5,4. Наконец, самые низкие значения соотношения П/Э констатированы у женщин с СИОВ - 3,4, т.е. в группе с наиболее эффективной сократительной деятельностью матки.

Таким образом, соотношение П/Э достаточно ярко характеризует состояние регуляции СДМ и может быть рекомендовано как один из дополнительных критериев эффективности СДМ.

Большое значение для интерпретации данных об особенностях динамики концентрации в крови эстрадиола имеет изучение содержания в ней основного предшественника эстрогенов при беременности - дегидроэпиандростерона сульфата. Изучение уровня ДЭАС в венозной крови матери и сосудах пуповины выявило достоверное повышение уровня ДЭАС в крови матери при СИОВ по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля ($p < 0,001$), причем концентрация ДЭАС в сосудах пуповины во всех группах обследованных пациенток была выше, чем в крови матери ($p < 0,05$).

Нами была выявлена более низкая концентрация эстрадиола в материнской крови при ПИОВ по сравнению с таковой при СИОВ ($p < 0,05$), что, по-видимому, связано с нарушением плацентарной секреции эстрадиола и снижением синтеза его предшественника - плодового ДЭАС.

Важнейшими задачами диссертационного исследования были усовершенствование акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных пациенток и оценка ее клинической эффективности, разработка четких практических рекомендаций с целью профилактики осложнений родовой деятельности.

У пациенток основной группы с ПИОВ нами были использованы 2 метода родовозбуждения: метод внутривенного введения окситоцина по общепринятой методике (метод А) и разработанный нами собственный метод (метод Б).

Общепринятый метод родовозбуждения был использован у 102 первобеременных с ПИОВ. У 14 беременных данной группы при влагалищном исследовании выявлена «зрелая» шейка матки; у 64 беременных - «созревающая» и у 21 пациентки - «незрелая» шейка матки.

Предварительно проводилась оценка состояния матери и плода с точки зрения возможности и целесообразности проведения мероприятий по индукции родов, которая включала в себя полное клинико-лабораторное обследование пациентки, а также ультразвуковое исследование матки и плода

(положение, предлежание, масса плода, локализация плаценты, пуповины, количество и характер околоплодных вод). Изучали также функциональное состояние плода с помощью доплерометрического и кардиотокографического исследований.

При влагалищном исследовании оценивали состояние шейки матки; степень зрелости шейки матки определяли в соответствии со шкалой Бишопа (Bishop Е.Н., 1964). Дальнейшая тактика ведения беременной с ПИОВ зависела от выявленной степени зрелости шейки матки.

При наличии «зрелой» шейки матки (оценка по шкале Bishop 8-13 баллов) и отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4-6 часов после излития вод приступали к родовозбуждению путем внутривенного введения окситоцина под постоянным кардиотокографическим контролем сократительной активности матки и сердцебиения плода.

При «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки и преждевременном излитии вод проводили преиндукцию родов с помощью мифепристона в дозе 200 мг. Исследованиями отечественных и зарубежных авторов убедительно показано, что мифепристон эффективно готовит шейку матки к завершению беременности. Мифепристон устраняет угнетающее действие прогестерона на синтез основного белка межклеточных контактов, рецепторы окситоцина и простагландинов и способствует преобразованию разрозненных сокращений утеромиоцитов в генерализованные, эффективные сокращения (Миляева Н.М. и соавт., 2009).

Как показали проведенные нами исследования, у пациенток с ПИОВ и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) сохраняется высокий уровень прогестерона в крови по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с СИОВ, что является основанием для использования антигестагенов у пациенток данной подгруппы.

При отсутствии полного созревания шейки матки в течение 6 часов наблюдения мифепристон в дозе 200 мг вводили повторно, предварительно выполняли контрольное КТГ - исследование.

При достижении полной зрелости шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности проводили родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина. При отсутствии структурных изменений шейки матки в течение 12 часов решали вопрос о родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Родовозбуждение окситоцином осуществляли по общепринятой методике. Окситоцин вводили с помощью инфузомата в разведении 1,0 мл (5 МЕ) окситоцина в 50,0 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия, начиная со скорости 1,8 мл/час, что соответствовало дозировке 3 мЕд/мин.

Целью родовозбуждения было достижение частоты маточных сокращений 4-5 в течение 10 минут. При достижении должной частоты схваток вводимую дозу окситоцина не меняли; если частота маточных сокращений была недостаточной, через 30 минут от начала инфузии увеличивали скорость

введения окситоцина на 1,8 мл/ч (на 3 мЕд/мин). Максимальная скорость введения окситоцина составляла 10,8-12,6 мл/ч (18-21 мЕд/мин, 30 капель/мин). В случае отсутствия эффекта от введения окситоцина в течение 2 часов проводили родоразрешение путем операции кесарева сечения.

При появлении схваток на фоне преиндукции и с момента начала индукции родов выполняли кардиомониторное наблюдение за характером сократительной деятельности матки и состоянием плода.

Методика индивидуального расчета дозы окситоцина, необходимой для индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности, основанная на определении уровня окситоцина в околоплодных водах, была использована нами у 104 первобеременных пациенток с ПИОВ. У 15 беременных данной группы выявлена «зрелая» шейка матки, у 64 беременных - «созревающая» и у 25 пациенток - «незрелая» шейка матки.

Как указывалось выше, результаты изучения выделения плодом ОТ в процессе запуска родовой деятельности позволили выявить высокую концентрацию ОТ в артерии пуповины, а также значительно большую артерио-венозную разницу содержания ОТ в пуповинной крови при СИОВ, чем при ПИОВ. Было показано, что при ПИОВ скорость выделения окситоцина из плодового в материнский кровоток, равная 1,66 мЕд/мин - 3,27 мЕд/мин, недостаточна для инициации СДМ. В то же время необходимая и рекомендуемая дозировка для родовозбуждения составляет 5 мЕд/мин (Серов В.Н., 1992).

Было показано, что окситотическая активность околоплодных вод при их преждевременном излитии значительно ниже аналогичного показателя у пациенток с СИОВ. Таким образом, у пациенток с ПИОВ в связи со снижением выработки фетального ОТ усугубляется функциональная неспособность системы «мать-плацента-плод» к запуску сократительной деятельности матки.

Основываясь на результатах проведенных нами исследований концентрации окситоцина в крови матери и плода, а также в околоплодных водах, можно заключить, что индивидуальный расчет дозирования ОТ для индукции родов при ПИОВ может быть ориентирован на скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский.

Данный показатель в начале родов определить невозможно, но поскольку существует сильная положительная корреляционная связь между концентрацией ОТ в околоплодных водах и скоростью поступления ОТ из плодового в материнский кровоток ($r=0,84$; $p<0,01$) и есть возможность определения уровня окситоцина в околоплодных водах при их преждевременном излитии, то при использовании коэффициента пересчета, равного 15, можно у каждой пациентки рассчитать скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский.

Нами выведена формула для расчета необходимой дозы индукции родов при ПИОВ:

$НД(ОТ) = SR - C [ОТ] : 15$, где

НД (ОТ) - необходимая доза окситоцина;

SR - должествующая скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский;

C [ОТ] - концентрация ОТ в околоплодных водах.

Полученные результаты дали возможность индивидуального расчета дозы окситоцина, необходимой для индукции родов, на основании определения содержания окситоцина в околоплодных водах.

Методика была использована с целью индукции родов у 104 первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод. После проведения комплексного клиничко-лабораторного обследования, оценки функционального состояния плода при наличии «зрелой» шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4-6 часов проводили родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина, расчет необходимой для индукции родов дозы окситоцина проводился индивидуально на основании оценки уровня ОТ в околоплодных водах.

При «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки и преждевременном излитии вод осуществляли преиндукцию родов с помощью мифепристона в дозе 200 мг. При отсутствии полного созревания шейки матки в течение 6 часов наблюдения мифепристон в дозе 200 мг вводили повторно; предварительно проводили контрольное КТГ - исследование.

При достижении полной зрелости шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности осуществляли родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина, при отсутствии структурных изменений шейки матки в течение 12 часов пациентку родоразрешали путем операции кесарева сечения.

Как показали результаты проведенного анализа течения родов и их исходов в сравниваемых группах, при использовании предложенной нами методики введения окситоцина (метода Б) частота аномалий родовой деятельности снизилась в 2,3 раза - с 66,7% до 29,2% наблюдений (табл.1).

Особенно важным представляется тот факт, что при использовании предложенной нами методики введения окситоцина (метода Б) не было отмечено гиперстимуляции матки в процессе родовозбуждения и родостимуляции, тогда как применение общепринятой методики введения окситоцина повлекло за собой явления гиперстимуляции матки у 4 пациенток (3,92%).

В связи с уменьшением частоты нарушений сократительной деятельности матки при использовании разработанного нами метода родовозбуждения у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод отмечено снижение частоты развития гипоксии в родах в 1,8 раза - с 18,6% до 10,5% случаев (табл.1).

Родовой травматизм матери снизился в 2,7 раза - с 37 (36,2%) до 14

(13,2%) случаев. Следует отметить, что при ведении родов с применением предложенного нами метода родовозбуждения вакуум-экстракция плода применена только у 1 пациентки (0,96%), к операции наложения акушерских щипцов не прибегали, тогда как при использовании общепринятой методики введения окситоцина с целью родовозбуждения плод извлечен методом вакуум-экстракции у 4-х рожениц (3,92%), с помощью акушерских щипцов - у 2-х рожениц (1,97%) (табл.1).

Общепризнанным является тот факт, что родоразрешение путем операции кесарево сечение при первой беременности во многом определяет последующее состояние здоровья женщины и ее репродуктивную функцию. Убедительным доказательством эффективности разработанной нами методики является снижение частоты родоразрешения путем операции кесарево сечение при использовании предложенного нами метода родовозбуждения в 2,1 раза - с 25,4% до 12,3% наблюдений.

Таблица 1

Особенности течения и исходы родов у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод в сравниваемых группах

Группы наблюдения Показатели	Основная группа - Метод А, n=102		Основная группа - Метод Б, n=104		
	N	%	N	%	P
Аномалии родовой деятельности	68	66,7	31	29,2	p<0,05
Кесарево сечение	26	25,4	13	12,3	p<0,05
Вакуум-экстракция плода	4	3,92	1	0,96	p<0,01
Наложение акушерских щипцов	2	1,97	0	-	
Родовой травматизм матери	37	36,2	14	13,2	p<0,01
Гипотоническое кровотечение	6	5,9	0	-	
Дефект плацентарной ткани	5	4,9	3	2,8	p<0,05
Гипоксия плода в родах	19	18,6	11	10,5	p<0,05

Анализ течения родов в сравниваемых группах показал достоверную разницу в их продолжительности в связи с уменьшением частоты нарушений СДМ при использовании разработанного нами метода родовозбуждения - продолжительность родов уменьшилась на $1,4 \pm 0,18$ часа (p<0,02).

Достоверная разница в среднем на $1,8 \pm 0,20$ часа между сравниваемыми группами выявлена по длительности безводного промежутка ($p < 0,05$).

Усовершенствованная нами тактика родовозбуждения при ПИОВ у первобеременных способствовала отсутствию гипотонии матки в раннем послеродовом периоде. Отмечено снижение частоты задержки плацентарной ткани с 4,9% до 2,8% в матке по сравнению с традиционно применяемым методом родовозбуждения. Кровопотеря, превышавшая физиологическую ($450 \pm 30,0$ мл), отмечена у 11 (10,5%) пациенток при использовании разработанного нами метода и у 18 (17,6%) пациенток при применении общепринятой методики введения окситоцина. Выявлены различия в сравниваемых группах и в течение послеродового периода: в 2 раза уменьшилась частота осложнений в группе с усовершенствованной тактикой ведения родов (табл.2).

Таблица 2

Осложнения послеродового периода у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод в сравниваемых группах

Показатели \ Группы наблюдения	Основная группа – метод А, n=102		Основная группа – метод Б, n=104		
	N	%	N	%	P
Лохиометра	2	1,96	1	0,96	<0,05
Послеродовый эндометрит	2	1,96	1	0,96	<0,05
Инфильтрация швов промежности	1	0,98	1	0,96	>0,5
Инфильтрат шва передней брюшной стенки	1	0,98	0	-	
Заболеваемость родильниц (всего)	6	5,88	3	2,88	<0,05

Доказательством эффективности усовершенствованной тактики ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных явилось состояние детей при рождении: при ведении родов с применением предложенного нами метода родовозбуждения в 1,13 раза больше новорожденных родились с высокой оценкой по шкале Апгар, чем в группе сравнения, при этом асфиксия тяжелой степени отсутствовала.

Существенные различия были выявлены нами при сопоставлении заболеваемости детей, родившихся у пациенток сравниваемых групп. Заболеваемость новорожденных у пациенток, у которых применялся предложенный нами усовершенствованный метод родовозбуждения,

составила 5,66% и была практически в 2 раза ниже, чем при использовании общепринятой методики - 10,78% (табл.3).

Таблица 3

Состояние новорожденных у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод в сравниваемых группах

Показатели \ Группы наблюдения	Основная группа – метод А, n=102		Основная группа – метод Б, n=104		
	N	%	N	%	P
Оценка состояния плода при рождении по шкале Апгар	7,24±0,21		8,16±0,20		<0,02
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	7	6,86	5	4,70	<0,05
Кефалогематомы	3	2,94	1	0,96	<0,02
Аспирация околоплодных вод	1	0,98	-		
Заболеваемость новорожденных (всего)	11	10,78	6	5,66	<0,01

Сравнение характера сократительной деятельности матки, продолжительности родов, осложнений в родах и в послеродовом периоде, состояния новорожденных при использовании предложенной нами методики родовозбуждения, основанной на индивидуальном расчете дозы окситоцина, необходимой для индукции родов, выявило ряд преимуществ усовершенствованной тактики ведения родов у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод.

ВЫВОДЫ

1. Роды у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод осложнялись нарушениями сократительной деятельности матки в 65,3%, завершались операцией кесарево сечение в 24,7%; заболеваемость новорожденных у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод составила 17,73%.
2. Комплексная оценка баланса стероидных гормонов в системе «мать-плацента-плод» позволила выявить у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод отсутствие биологической готовности к родам. Это проявляется у матери гиперпрогестеронемией (151,3±12,5 нг/мл), гипокортизолемией (169,5±16,3 нг/мл), снижением концентрации дегидроэпиандростерона сульфата (0,50±0,06 мкг/мл) и эстрадиола

($21,1 \pm 1,92$ нг/мл) и является причиной отсутствия адекватной активации пусковых механизмов сократительной деятельности матки.

3. У первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод выявлено снижение уровня окситоцина в крови ($27,8 \pm 3,98$ пг/мл), средней артерио-венозной разницы содержания окситоцина в пуповинной крови ($44,27 \pm 9,16$ пг/мл), что обуславливает затруднения в инициации и поддержании моторной функции матки.

4. На фоне дисбаланса гормонов системы «мать-плацента-плод» у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод имеет место нарушение сократительной деятельности матки в форме ее гипоактивности ($E = 6,09 \pm 0,58$ усл. ед.).

5. Высокий уровень прогестерона в крови беременных с указанной патологией гестации является патогенетическим обоснованием для использования синтетических антигестагенов с целью преиндукции родов у пациенток с «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейкой матки.

Снижение скорости поступления окситоцина из плодового в материнский кровоток ($1,66 \pm 0,30$ мЕд/мин и $3,27 \pm 0,49$ мЕд/мин или $3,32 \pm 0,67$ нг/мин и $6,53 \pm 0,98$ нг/мин) является основанием для дифференцированного подхода использования окситоцина с целью индукции родовой деятельности при преждевременном излитии околоплодных вод.

6. Усовершенствованная акушерская тактика включает проведение индукции родов у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод с индивидуальным расчетом необходимой дозы окситоцина, основанным на оценке содержания окситоцина в околоплодных водах. Индивидуальный расчет дозирования ОТ для индукции родов при ПИОВ может быть ориентирован на скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский. Однако этот показатель в начале родов определить невозможно. Нами выявлена сильная положительная корреляционная связь между концентрацией ОТ в околоплодных водах и скоростью поступления ОТ из плодового в материнский кровоток ($r = 0,84$; $p < 0,01$). Путем математического анализа рассчитан коэффициент 15, дающий возможность расчета скорости поступления ОТ из плодового кровотока в материнский.

7. Разработанная акушерская тактика позволила снизить частоту аномалий родовой деятельности в 2,3 раза, развития гипоксии в родах в 1,8 раза, родового травматизма матери в 2,7 раза, частоту родоразрешения путем операции кесарево сечение в 2,1 раза, частоту кровопотери, превышающей физиологическую, в 1,67 раза, частоту осложнений в послеродовом периоде в 2 раза, заболеваемость детей в раннем неонатальном периоде в 2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности у первобеременных женщин на фоне отсутствия биологической готовности организма к родам (наличие «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейки матки) является основанием для назначения мифепристона в

дозе 200 мг дважды с интервалом 6 часов с целью преиндукции родов.

2. По достижении «зрелости» шейки матки (8-13 баллов по шкале Бишопа) и отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4-6 часов рекомендуется проведение индукции родов окситоцином по разработанной нами методике после предварительной оценки состояния плода методом кардиотокографии (оценка по шкале Фишера не менее 8 баллов).

3. Индивидуальный расчет дозы окситоцина, необходимой для индукции родов у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод, целесообразно проводить на основании определения содержания окситоцина в околоплодных водах по формуле:

$НД(ОТ) = SR - C[ОТ] : 15$, где

НД (ОТ) - необходимая доза окситоцина;

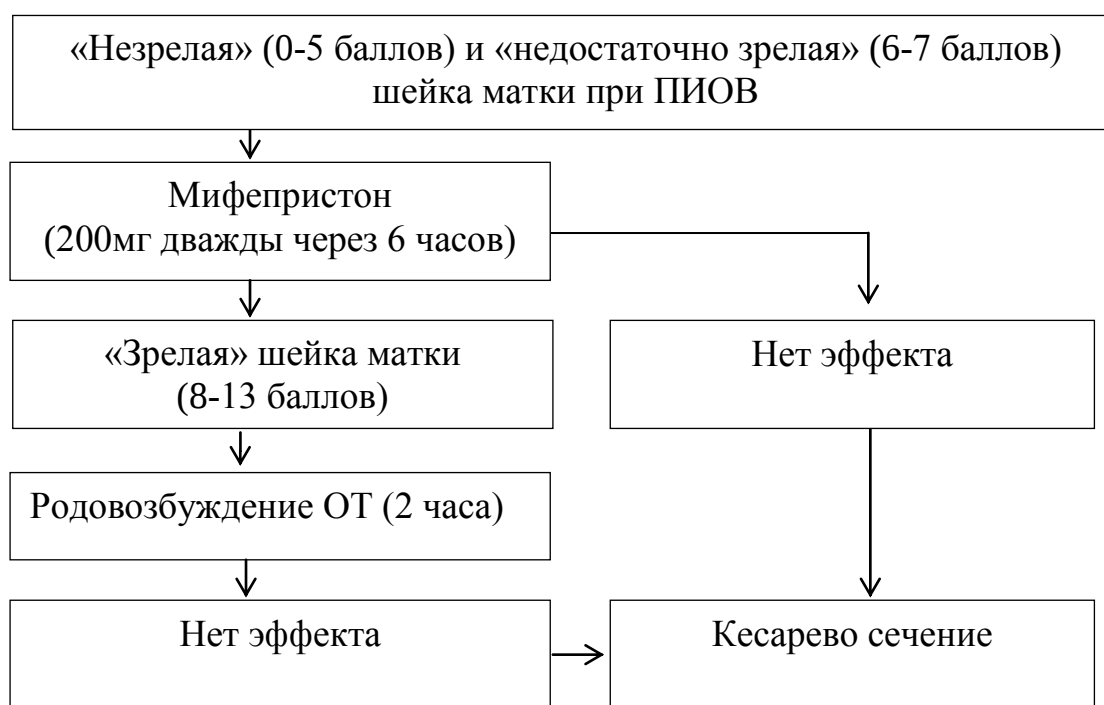
SR - должствующая скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский, равная 5мЕд/мин;

C [ОТ] - концентрация ОТ в околоплодных водах.

Окситоцин вводился с помощью инфузомата в разведении 1,0 мл (5 МЕ) окситоцина в 50,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью, рассчитанной по предложенной нами формуле; целью родовозбуждения было достижение частоты маточных сокращений 4-5 в течение 10 минут.

4. При отсутствии эффекта от преиндукции родов мифепристомом в течение 12 часов пациентка родоразreshалась путем операции кесарево сечение.

Схема преиндукции и индукции родов при ПИОВ



Методика родовозбуждения окситоцином при ПИОВ

Концентрация ОТ в околоплодных водах (пг/мл)	Объемная скорость введения		
	мЕд/мин	Мл/час	
50	3,3	2,0	«Незрелая» (0-5 баллов), «недостаточно зрелая» (6-7 баллов) шейка матки
55	3,2	1,9	
60	3,0	1,8	
65	2,8	1,7	
70	2,6	1,6	
75	2,5	1,5	
80	2,3	1,4	
85	2,2	1,3	«Зрелая» (8-13баллов) шейка матки
90	2,0	1,2	
95	1,8	1,1	
100	1,6	1,0	

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аржаева И.А., Салов И.А. Влияние преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных на характер сократительной деятельности матки//Фундаментальные исследования.-2011.-№7.- С.13-14.
2. Аржаева И.А., Салов И.А., Глухова Т.Н. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных // Фундаментальные исследования. - 2011. - №11(ч. 1). - С. 30-32.
3. Аржаева И.А., Салов И.А. Особенности метаболизма стероидных гормонов и изменение гормонального статуса плода при преждевременном излитии околоплодных вод// Современные проблемы науки и образования. - №4, 2014. [http:// www.science-education.ru/118-14309](http://www.science-education.ru/118-14309), (дата обращения: 14.07.2014).
4. Салов И.А., Данилова Ю.М., Аржаева И.А. Особенности системы «мать-плацента-плод» при гестозе// Мать и дитя: Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума. - М., 2009. - С. 178-179.
5. Салов И.А., Данилова Ю.М., Аржаева И.А. Роль белков «зоны беременности» при плацентарной недостаточности// Мать и дитя: Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума. - М., 2009. - С. 179.
6. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Особенности сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных// Современные направления теоретических и прикладных исследований: Материалы международной научно-практ. конф. - Одесса, 2010. - С. 34-37.
7. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Состояние здоровья новорожденных у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод// Современные направления теоретических и прикладных

исследований: Материалы международной научно-практ. конф. - Одесса, 2010. - С. 37-40.

8. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Аномалии родовой деятельности у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод // Современные направления теоретических и прикладных исследований: Материалы международной научно-практ. конф.- Одесса, 2010. - С. 40-42.

9. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Амплитудно-временные параметры сократительной деятельности матки у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод// Журнал практического врача акушера-гинеколога. - 2010. - №1(18). - С. 26-27.

10. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Структура показаний к оперативному родоразрешению у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод// Журнал практического врача акушера-гинеколога. - 2010. - №1(18). - С. 61-62.

11. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Влияние преждевременного излития околоплодных вод на перинатальные исходы// Журнал практического врача акушера-гинеколога. - 2010. - №1(18). - С. 62.

12. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Прогнозирование перинатальных осложнений у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод// Мать и дитя: Материалы V регионального научного форума. - Геленджик, 2011. - С. 23.

13. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод// Мать и дитя: Материалы V регионального научного форума. - Геленджик, 2011. - С. 24.

14. Салов И.А., Аржаева И.А., Глухова Т.Н. Влияние преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных на сократительную деятельность матки// Мать и дитя: Материалы V регионального научного форума. - Геленджик, 2011. - С. 122.

15. Салов И.А., Аржаева И.А. Влияние нарушений сократительной деятельности матки на исход родов у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод// Мать и дитя: Материалы XIV Всероссийского научного форума. - М., 2013. - С. 12-13.

16. Салов И.А., Аржаева И.А. Сократительная деятельность матки в динамике спонтанных родов у первобеременных// Status Praesens: Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: Тез.докл. VI Общероссийского научно-практического семинара. - М., 2013. - С. 58.

17. Лечебно-диагностическое устройство послеродовых осложнений: Патент на изобретение №86864, 20.09.2009г./ И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Н.Ф. Хворостухина, И.А. Аржаева, М.Н. Ширяева.

18. Способ диагностики и лечения послеродовых маточных осложнений и устройство для осуществления способа: Патент на изобретение № 2405479, 10.12.2010г./ И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Н.Ф. Хворостухина, И.А. Аржаева, М.Н. Ширяева.

Список принятых сокращений

ДЭАС - дегидроэпиандростерона сульфат

К - кортизол

КТГ - кардиотокография

ОТ - окситоцин

П - прогестерон

ПИОВ - преждевременное излитие околоплодных вод

ПСИФР-1 - протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста

СИОВ - своевременное излитие околоплодных вод

СДМ - сократительная деятельность матки

Э - эстрадиол