

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.2-079.5:616-018.2/.6

**ФЕДОРКОВ**  
**Алексей Чеславович**

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГОТОВНОСТИ  
БЕРЕМЕННОЙ К РОДАМ ПРИ ДОНОШЕННОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2014

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Научный руководитель:** **Воскресенский Сергей Львович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Официальные оппоненты:** **Герасимович Георгий Игнатьевич**, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Занько Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Защита состоится 10 декабря 2014 года в 12<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98, e-mail: [uchsovet@bsmu.by](mailto:uchsovet@bsmu.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» ноября 2014 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук



О.Н. Волкова

## **ВВЕДЕНИЕ**

Родоразрешение в плановом порядке в настоящее время рассматривается как стратегическое направление развития акушерской помощи в современной системе здравоохранения, особенно в тех случаях, когда в процессе дальнейшего течения беременности или во время родов прогнозируются осложнения [В.В. Абрамченко, 2003; Г.И. Герасимович, 2013; Е.А. Чернуха, 1999].

В отношении оперативных родов запланированное родоразрешение имеет неоспоримое преимущество перед экстренным. Но при плановом родоразрешении через естественные родовые пути, оно становится менее очевидным, поскольку в родах нередко возникают аномалии родовой деятельности, дистресс плода и ребенок рождается с низкой оценкой по шкале Апгар [В.В. Абрамченко, 2003; Т.В. Златовратская, 2008].

Наиболее эффективным методом профилактики указанных осложнений является индукция родов при полной готовности организма беременной к родам. Однако на практике выполнение этого требования реализуется не всегда в полной мере из-за отсутствия воспроизводимых, достоверных, доступных лабораторных, инструментальных, аппаратных методов определения самой готовности [Э.К. Айламазян, 2007; И.С. Сидорова, 2006; F. Riboni, 2012].

Существует много признаков скорого наступления родов. Но они, в основном, были предложены много десятилетий назад, когда еще не существовали современные методы обследования и, в целом, отличаются значительной субъективностью оценки и, как правило, имеют разные патогенетические основы. Кроме того, они не образуют единого информационного поля, в котором можно было бы целенаправленно осуществлять поиск диагностически значимых объективных показателей готовности к родам.

Это и определило направление настоящей работы, которая состояла из двух этапов: выявление наиболее значимых системных сдвигов в метаболических процессах организма накануне родов и целенаправленный поиск в них конкретных показателей готовности беременной к родам.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Тема диссертации утверждена советом ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (приказ № 11 от 30.12.08) и связана с исследованием возможностей повышения эффективности прогнозирования начала спонтанных родов при доношенной беременности и улучшением

исходов планового родовозбуждения после комплексного подтверждения готовности организма беременной к родам, а также с акушерскими вопросами демографической безопасности.

Диссертационная работа выполнена при поддержке Белорусского Республиканского Фонда Фундаментальных исследований (БРФФИ) в период 03.05.2004–30.04.2006 гг., а также в ходе выполнения инициативной научно-исследовательской работы ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 2007–2008 гг.

Темы исследований в рамках указанных программ были следующие: по заданию БРФФИ «Патогенетическая роль цитокинов и компонентов экстрацеллюлярного матрикса в невынашивании беременности и инициации преждевременных родов» (договор № Б04-287 от 03.05.2004, № госрегистрации 20043911), в рамках инициативной научно-исследовательской работы ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» «Метаболическая активность соединительной и мышечной ткани у беременных» (№ госрегистрации 2008545).

#### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования – повысить точность определения срока начала родов при доношенной беременности путем сопоставления значений исследованных биохимических и цитологических показателей состояния репродуктивного тракта со временем начала спонтанных родов.

Задачи исследования:

1. Выявить общие тенденции в колебаниях уровней интенсивности метаболических процессов в соединительной и мышечной тканях женщины во время беременности, накануне родов и в послеродовом периоде для целенаправленного выбора показателей готовности организма к родам.

2. Исследовать уровни цитокинов TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-8 (CXCL8), G-CSF и IL-17 в цервикальной слизи в разные временные интервалы времени до начала родов для установления их диагностической значимости в определении готовности к родам.

3. Определить лейкоцитарный состав цервикальной слизи, эпителиальный во влагалищном отделяемом и сопоставить их со временем начала спонтанных родов при доношенной беременности.

4. Разработать диагностические критерии наиболее вероятных сроков наступления спонтанных родов по данным определения цитокинов в цервикальной слизи беременных женщин и лейкоцитарного состава цервикальной слизи.

Объект исследования – небеременные и беременные женщины. Беременные женщины в разных сроках гестации, накануне родов, роженицы и родильницы.

Предмет исследования – гидроксипролин свободный, связанный и общий, креатинин, мочевины, кальций и фосфор в моче; TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-8 (CXCL8), G-CSF, IL-17, состав лейкоцитов в цервикальной слизи, эпителия во влагалищном содержимом.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Во время беременности происходят существенные изменения метаболизма соединительной и мышечной тканей. Они относятся не только к интенсивности метаболических процессов, но и к инверсии суточного хронотипа выделения метаболитов. Спонтанные роды при доношенной беременности происходят на фоне сформировавшегося вечернего хронотипа катаболических процессов накануне родов.

2. На время родов трансформационные процессы в соединительной и мышечной тканях приостанавливаются. Роды протекают на том уровне метаболической активности и преобразований в соединительной и мышечной тканях, который был достигнут до начала их инициации.

3. В развитии спонтанных родов большое значение имеют иммунологические процессы, относящиеся к клеточному звену иммунитета. Цитокины, а также гранулоциты (нейтрофилы) являются важными участниками преобразования соединительнотканного остова шейки матки, агранулоциты (лимфоциты, макрофаги) тесно связаны с инициацией родового процесса. Спонтанные роды начинаются, когда сформировалась родовая доминанта, показателями которой являются не только длина, размягченность положение шейки матки, но и уровень цитокинов, а также лейкоцитарный состав цервикальной слизи.

4. Предродовая перестройка организма по данным лейкоцитарного состава слизи и ее насыщенности цитокинами начинается за 5 суток до начала родов. Ее интенсивность существенно активизируется за 2 суток, достигая максимума в последние сутки. Наступление родов может быть прогнозировано с точностью от 0,5 до 5 суток по уровню IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8 (CXCL8), G-CSF в цервикальной слизи в зависимости от выбранного цитокина, а также по лейкоцитарному составу цервикальной слизи.

### **Личный вклад соискателя**

Совместно с научным руководителем разработана тема диссертационного исследования, определены цель и задачи, написаны публикации.

Соискателем самостоятельно выполнена патентно-информационная проработка темы диссертационного исследования, подготовлена и заполнена первичная документация, проведен отбор пациенток, осуществлено анамнестическое и клинико-лабораторное обследование, наблюдение во время гестации, ведение родов, набран и подготовлен к выполнению биохимических исследований биологический материал, проведена группировка материала и его

статистическая обработка. Все основные научные результаты диссертационной работы получены автором лично и изложены в статьях.

Личный вклад соискателя в установление особенностей метаболической активности соединительной и мышечной тканей во время беременности, родов и послеродового периода составил 85%, разработку методов прогнозирования наступления спонтанных родов при доношенной беременности по уровню цитокинов, лейкоцитов и их фракций в цервикальной слизи, содержания эпителия во влагалищном секрете – 95%, в написании публикаций – 90%.

Установленные особенности метаболической активности соединительной и мышечной тканей во время беременности, родов и послеродового периода отражены в материалах конференций [8], а также в статьях [1, 5] и тезисах докладов [10, 12–15] – вклад диссертанта 85%. Выявленная возможность прогнозирования наступления спонтанных родов при доношенной беременности по уровню цитокинов, лейкоцитов и их фракций в цервикальной слизи, содержания эпителия во влагалищном секрете освещена в статьях [2–4], а также в материалах конференций [6, 7] и тезисах докладов [9, 11] – вклад диссертанта 95%. Практическое применение метода прогнозирования наступления спонтанных родов при доношенной беременности отражена в инструкции по применению – вклад диссертанта 95%. Суммарный личный вклад диссертанта в публикациях составил 90%. По теме диссертации Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению [16], которая внедрена в работу УЗ «Клинический родильный дом Минской области», УЗ «Гродненский областной перинатальный центр» и учебный процесс ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено актами внедрения.

Все лабораторные исследования выполнены в НИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» при личном участии соискателя.

#### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследований доложены на Республиканском семинаре «Достижения медицины» (17–18 февраля 2010, Минск); научной сессии БГМУ (27 января 2011, Минск); Международной научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в решении вопросов демографической безопасности» (23–24 ноября 2011, Минск); на IX съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве гинекологии и неонатологии» (15–16 ноября 2012, Минск).

#### **Опубликованность результатов**

По теме диссертации опубликованы: 5 статей в рецензируемых журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней

и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, объемом 3,24 авторских листа, 3 материала конференций в зарубежных сборниках, 7 тезисов докладов, из которых 6 в зарубежных сборниках, 1 – в единоличном авторстве объемом 0,92 авторских листа. Получены 2 приоритетные справки на патент. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция «Прогнозирование начала родов при доношенной беременности по лейкоцитарному составу цервикальной слизи» (регистрационный № 060-0512 от 08.06.2012 г.).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста, состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части, включающей 6 глав, заключения, библиографического списка, приложений.

Работа иллюстрирована 29 рисунками, содержит 20 таблиц, которые занимают 16 страниц. Библиографический список (объемом 16 страниц) включает 190 источников литературы (55 русскоязычных и 135 англоязычных), 16 публикаций соискателя.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В соответствии с поставленными в работе задачами обследовано 176 женщин, из которых небеременных было 24, беременных – 121, рожениц и родильниц – 31.

Контрольной группой для всех обследованных были небеременные женщины. Эта группа обозначена как «I<sub>0</sub>». Группой сравнения были женщины, обследованные в I триместре беременности. Они обозначены римской цифрой I с индексом, соответствовавшим сроку беременности проведения исследования, например, I<sub>6-12</sub> или I<sub>7-11</sub>. Основной группой были беременные женщины во II и III триместрах беременности. Они обозначены римской цифрой II с индексом, указывавшим на срок беременности или количество дней до начала родов, например, II<sub>19-21</sub> или II<sub>3 дня</sub>. III группа сформирована из рожениц. Последние были на разных этапах родового процесса, поэтому группы обозначены индексом, соответствовавшим граничным значениям раскрытия шейки матки, а именно III<sub>4</sub> – до 4 см, III<sub>5-8</sub> – 5–8 см, III<sub>9-10</sub> с раскрытием шейки матки 9–10 см. Обследованные родильницы обозначены римской цифрой IV. Эта группа состояла из 2 подгрупп в зависимости от суток послеродового периода. Подгруппа IV<sub>I</sub> включила родильниц в I сутки после родов и подгруппа IV<sub>III</sub> – родильниц в 3 сутки после родов.

В исследование не включены женщины, имевшие острые и хронические воспалительные процессы с клиническими и/или лабораторными проявлениями заболевания, а также с иммунопатологическими, ревматическими и системными заболеваниями соединительной и мышечной ткани. Из осложнений беременности, относящихся к акушерско-гинекологической патологии, у обследованных женщин были фетоплацентарная недостаточность легкой степени, отеки без повышения артериального давления и белка в моче. В группах они встречались равномерно.

При планировании исследования мы предположили, что предродовые метаболические сдвиги, наиболее значимые для диагностики времени наступления родов, происходят в соединительной и мышечной тканях, поскольку последние на протяжении беременности подвергаются существенным изменениям: масса миометрия увеличивается более чем в 10 раз, меняются физические характеристики связочного аппарата, растягивается передней брюшной стенки и пр. Мы также полагали, что если будут получены доказательства значимых изменений изучаемых параметров метаболизма, то это будет указывать на то, что лабораторные признаки готовности к родам оправданно искать в биохимических, физических и пр. свойствах наиболее активной в метаболическом отношении ткани.

В качестве определяемых метаболитов соединительной и мышечной тканей выбраны следующие: гидроксипролин свободный, связанный и общий, креатинин, мочевины, кальций (Ca) и фосфор (P). Уровни гидроксипролина, фосфора и кальция в моче позиционировали как маркеры метаболических процессов в соединительной ткани, креатинина – в мышечной ткани, мочевины – в соединительной и мышечной тканях одновременно.

Уровни гидроксипролина (свободный и общий) определяли фотометрическим методом при длине волны 550–560 нм в соответствии с рекомендациями Шараева П.Н. (1990) и Гапузова В.В. (1990). Уровни креатинина, мочевины, кальция и фосфора в моче определяли с помощью стандартных наборов Vital Diagnostics (г. Санкт-Петербург).

Результаты исследования мочи распределяли по следующим временным интервалам: 6<sup>00</sup>–12<sup>00</sup> – утро, 12<sup>00</sup>–18<sup>00</sup> – обед, 18<sup>00</sup>–24<sup>00</sup> – вечер, 24<sup>00</sup>–6<sup>00</sup> – ночь.

Лейкоцитарный состав в цервикальной слизи и эпителиальный во влагалищном отделяемом исследовали в мазках, нанесенных на предметные стекла и окрашенных по Романовскому–Гимзе. Материал для исследования из цервикального канала получали с помощью цитощетки.

Количество лейкоцитов, с дифференциацией их на гранулоциты и агранулоциты определяли в десяти полях зрения. Агранулоциты были представлены лимфоцитами и моноцитами. Поскольку последние выявлялись не в крови, а за пределами сосудов они классифицированы как макрофаги.



Среди гранулоцитов преобладали нейтрофильные лейкоциты, другие, например, базофильные или эозинофильные встречались настолько редко, что не влияли на конечные цифровые показатели. Поэтому в рубрику гранулоцитов, хотя и вошли все группы клеток этого ростка, но ее основу составили нейтрофильные лейкоциты. Исследование проводили с использованием оптического микроскопа (ок. 10×, об. 90×).

Уровни IL-10, IL-17, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8 (CXCL8), G-CSF определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Полученные результаты пересчитывали с учетом массы пробы.

Проверка наличия нормальности распределения численных значений групп проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрических критериев Крускала–Уоллиса и Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). За минимальный порог достоверности принимали  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

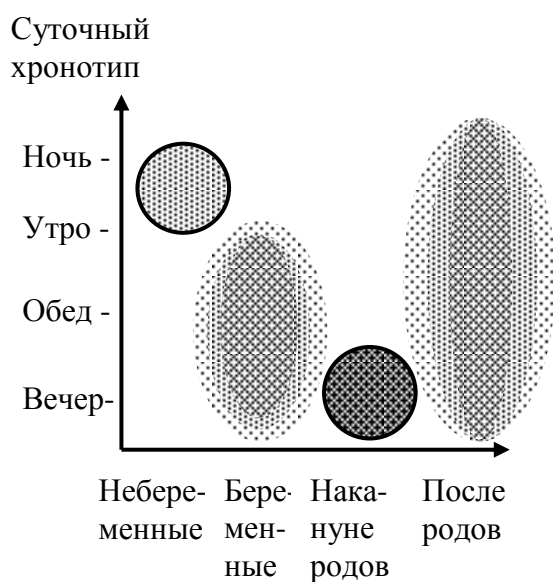
**Содержание метаболитов соединительной и мышечной тканей** определено у 91 пациентки. Контрольная группа ( $I_0$ ) представлена 13 небеременными женщинами, группа сравнения ( $I_{7-11}$ ) – 9 беременными в сроках гестации 7–11 недель. Основную группу (II) составили беременные пациентки, разделенные на подгруппы в зависимости от сроков гестации: 19–21 неделя – 9 человек ( $II_{19-21}$ ), 28–31 неделя – 9 пациенток ( $II_{28-31}$ ), 34–36 недель – 10 женщин ( $II_{34-36}$ ). Отдельно выделена подгруппа беременных ( $II_{\text{за 3 дня}}$ ), у которых роды наступили в пределах 3 дней от момента забора материала. Их было 10. Также рассмотрена суточная цикличность метаболической активности соединительной и мышечной тканей у 10 рожениц в I сутки послеродового периода ( $IV_I$ ) и у 10 – на III сутки ( $IV_{III}$ ). Группа рожениц (III) – 11 пациенток.

#### **Суточные колебания интенсивности метаболизма**

У небеременных женщин в течение суток концентрации P, Cг, U, Нр в моче колебались в более чем 2 кратном диапазоне ( $p < 0,05$ ). Пик экскреции приходился на пробы, взятые ночью и утром, а минимум – на пробы обеденного и вечернего времени (рисунок 1). Так, максимум и минимум концентрации фосфора составил 9 [5; 10] ммоль/л (утро) и 2 [2; 4] ммоль/л (обед), креатинина – 15 [4; 19] ммоль/л (утро) и 4 [2; 10] ммоль/л (вечер), мочевины – 310 [200; 350] ммоль/л (ночь) и 177 [124; 326] ммоль/л (вечер), общего гидроксипролина – 68 [28; 103] мкмоль/л (утро) и 28 [11; 45] мкмоль/л (вечер).

С наступлением беременности наметилось два направления в изменении характера экскреции исследуемых веществ. Первое было преимущественно связано с выделением метаболитов по количеству: фосфор, креатинин, кальций, а второе – с временными смещениями максимумов и минимумов (гидроксипролин, мочеви́на) их выделения с мочой.

Интенсивность выделения креатинина с наступлением беременности уменьшилась, экскреция кальция возросла более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ), а фосфора существенно не изменилась, хотя и потеряла ( $p > 0,05$ ) ранее отчетливо выраженную суточную цикличность. Экскреция гидроксипролина сохранилась на прежнем уровне, но существенно изменила свой суточный ритм. Максимум стал приходиться на утрене-обеденное время (25 [21; 55] мкмоль/л – общий, 21 [15; 43] мкмоль/л – связанный, 6 [4; 16] мкмоль/л – свободный), а минимум – на ночное время (15 [8; 21] мкмоль/л – общий, 10 [4; 12] мкмоль/л – связанный и 3 [1; 5] мкмоль/л – свободный).



**Рисунок 1 – Суточные максимумы экскреции метаболитов соединительной ткани у женщин**

системная перестройка биохимических процессов в организме беременной женщины.

### **Гравидарные колебания интенсивности метаболизма**

Во время беременности интенсивность катаболических процессов в соединительной ткани, оценивавшаяся по концентрации гидроксипролина и фосфора в моче, снижалась в первые недели беременности. В последующем, вплоть до срока доношенной беременности, она оставалась стабильной. Однако за 3 дня до родов метаболическая активность соединительной и мышечной ткани резко (в 5–10 раз по показателям гидроксипролина и в 3–4 раза по

Накануне родов для всех исследованных веществ максимум экскреции стал приходиться на вечернее время ( $p < 0,05$ ). В послеродовом периоде экскреция метаболитов соединительной и мышечной тканей теряла сформированный накануне родов вечерний хронотип.

Таким образом, хронотип у небеременных женщин (утро – ночь), а также у беременных за 3 дня до наступления самопроизвольных родов (вечер), имел четко выраженную суточную цикличность (рисунок 1). То есть перед родами, в частности за 3 дня до их начала, происходила

креатинину) возрастала. Выделение всех фракций гидроксипролина при этом достигало максимума за весь исследуемый промежуток времени (таблица 1).

Непосредственно во время родов, то есть при раскрытии шейки матки до 4 см, более 5 см и перед началом потужного периода родов метаболическая активность, определявшаяся по выделению фракций гидроксипролина, была разная. Экскреция свободного гидроксипролина оставалась стабильно высокой, а связанного – уже в начале родов быстро падала до уровня сопоставимого с таковым до начала беременности (таблица 2). Достоверно значимое снижение выделения как связанного так и свободного гидроксипролина по отношению к их пику приходилось на послеродовой период (таблица 3).

Таблица 1 – Содержание свободного, связанного и общего гидроксипролина (мкмоль/л), креатинина (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), фосфора (ммоль/л) и кальция (ммоль/л) в моче на протяжении беременности, Ме [25; 75]

Группы	Нр-f	Нр-b	Нр	Р	Са	Сr	U
I <sub>0</sub> n=13	15 [12; 23]*	49 [14; 81]*	68 [28; 103]*	9 [5; 10]	1 [1; 3]*	15 [4; 19]*	269 [157; 377]*
I <sub>7-11</sub> n=9	6 [4; 16] <sup>#</sup>	13 [4; 41] <sup>#</sup>	22 [10; 52] <sup>#</sup>	6 [5; 9]	3 [2; 5] <sup>#</sup>	9 [4; 11]	251 [171; 311]
II <sub>19-21</sub> n=9	5 [4; 10]	12 [8; 20]	17 [13; 26]	6 [4; 8]	3 [1; 5]*	4 [3; 5] <sup>#</sup>	179 [146; 226] <sup>#</sup>
II <sub>28-31</sub> n=9	9 [6; 11]	13 [4; 21]	21 [15; 30]	6 [4; 7]	1 [1; 3] <sup>#</sup>	5 [2; 8]	217 [119; 273]
III <sub>34-36</sub> n=10	10 [6; 13]*	18 [10; 24]*	25 [20; 32]*	7 [4; 8]*	2 [2; 3]*	6 [4; 7]*	204 [170; 282]*
III <sub>3</sub> дня n=10	27 [18; 46] <sup>#</sup>	170 [121; 259] <sup>#</sup>	197 [138; 308] <sup>#</sup>	14 [13; 16] <sup>#</sup>	2 [2; 3] <sup>#</sup>	15 [12; 17] <sup>#</sup>	341 [273; 422] <sup>#</sup>

Примечание – Различия между \* и # достоверны для соответствующих групп.

Таблица 2 – Содержание свободного, связанного и общего гидроксипролина (мкмоль/л), креатинина (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), фосфора (ммоль/л) и кальция (ммоль/л) в моче во время родов Ме [25; 75]

Группа III	Нр-f	Нр-b	Нр	Р	Са	Сr	U
III <sub>0-4</sub> n=11	93 [78; 101]*	38 [26; 89]*	125 [111; 332]	22 [15; 28]*	3 [3; 4]*	13 [10; 19]	565 [519; 672]*
III <sub>5-8</sub> n=11	71 [67; 88]	48 [21; 83]	115 [85; 150]	20 [16; 30]	3 [3; 4]	11 [7; 15]*	540 [518; 615]
III <sub>9-10</sub> n=11	92 [78; 134]*	35 [30; 60]	130 [111; 166]	20 [13; 31]*	3 [3; 3]*	14 [11; 16]*	528 [503; 606]*

Примечание – Различия между \* и # достоверны с учетом таблицы 1.

Аналогичным образом изменялась экскреция мочевины и фосфора. То есть во время беременности имело место относительная стабильность выделения мочевины и фосфора. За 3 суток до начала родов была выявлена его повышенная экскреция, которая сохранялась и на время родов. В послеродовом периоде она падала до уровня сопоставимого с периодом гестации.

Экскреция кальция с мочой отличалась от показателей экскреции гидроксипролина и фосфора. С началом беременности отмечено не снижение его выделения, а возрастание, которое нивелировалось лишь к началу III триместра беременности. Пик экскреции также как и для других маркеров метаболизма соединительной ткани приходился на канун родов (3 дня до их начала), а минимум – на послеродовой период. Но он наступил не сразу после родов, а только на 3 сутки.

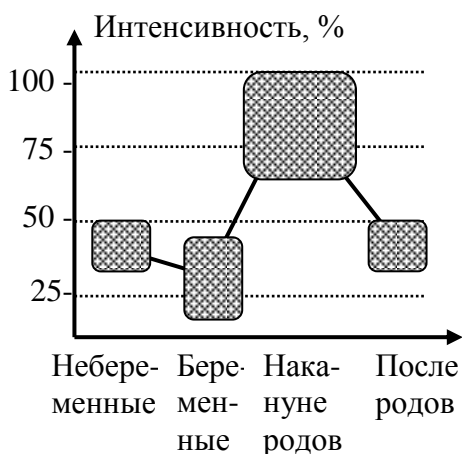
Таблица 3 – Содержание свободного, связанного и общего гидроксипролина (мкмоль/л), креатинина (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), фосфора (ммоль/л) и кальция (ммоль/л) в моче в послеродовом периоде Me [25; 75]

Группа IV	Нр-f	Нр-b	Нр	Р	Са	Cr	U
IV <sub>I</sub> n=10	54 [43; 82] <sup>#</sup>	47 [19; 78]	109 [81; 149]	6 [5; 6] <sup>#</sup>	3 [2; 3]	6 [5; 9] <sup>#</sup>	420 [382; 570] <sup>#</sup>
IV <sub>III</sub> n=10	25 [16; 53]	22 [16; 55]	43 [36; 105]	6 [6; 7]	1 [1; 2] <sup>#</sup>	4 [3; 8]	285 [199; 401]

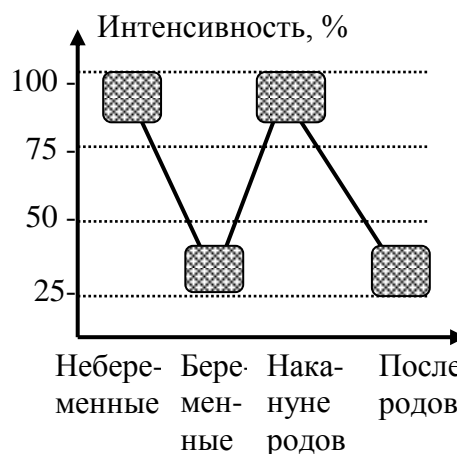
Примечание – Различия между \* и # достоверны с учетом таблицы 2.

Выделение с мочой креатинина, как показателя метаболизма мышечной ткани, изменялось, в целом, как и выделение свободного гидроксипролина. С наступлением беременности его экскреция падала, достигая минимума в сроке беременности 19–21 неделя, но за 3 дня до родов существенно возрастала и была максимальной во время родов. После родов выделение креатинина быстро снижалось, на протяжении первых трех суток после родов существенно не менялось и было аналогично таковому во II триместре беременности.

Таким образом, на протяжении репродуктивного цикла (небеременная – беременная – роженица – родильница – небеременная) существенно изменялась интенсивность показателей метаболизма как со стороны соединительной, так и мышечной тканей (рисунки 2 и 3). При выборе области поиска маркеров готовности к родам мы остановились на показателях метаболизма соединительной ткани, а не мышечной, поскольку многие из первых могут быть определены в лабораториях большинства больниц. Из разнообразного спектра возможных показателей мы выбрали цитокины и лейкоцитарное наполнение цервикальной слизи, как показатели, связанные с иммунитетом.



**Рисунок 2 – Максимумы экскреции метаболитов соединительной ткани в репродуктивном цикле**



**Рисунок 3 – Максимумы экскреции метаболитов мышечной ткани в репродуктивном цикле**

**Количество лейкоцитов в цервикальной слизи** исследовано у 85 женщин. Контрольная группа  $I_0$  (11 человек) представлена небеременными женщинами. Группу сравнения  $I_{6-12}$  (11 человек) составили беременные в сроке гестации 6–12 недель. В основную группу II включены беременные женщины перед родами при доношенной беременности. Во  $II_{за\ 6-14\ сут}$  группу (15 человек) вошли беременные за 6–14 суток до родов, во  $II_{за\ 3-5\ сут}$  (18 человек) – беременные за 3–5 суток до родов, во  $II_{за\ 2\ сут}$  (10 человек) – беременные за 2 суток до родов, во  $II_{за\ 1\ сут}$  (10 человек) – беременные за 1 сутки до родов, во  $II_{за\ 0,5\ сут}$  (10 человек) – беременные за 0,5 суток до родов. Количество лейкоцитов в слизи и соотношение гранулоцитов и агранулоцитов у здоровых небеременных и беременных женщин в первом триместре было одинаковым. Количество всех типов лейкоцитов в контрольной группе и группе сравнения колебалось от 90 [70; 110] до 188 [90; 200], а соотношение гранулоцитов к агранулоцитам составляло от 10:1 в I триместре беременности до 8:1 за 1 сутки до родов (таблица 4).

В конце III триместра беременности количество лейкоцитов в цервикальной слизи было таким же, как у небеременных женщин, а также у беременных в сроке гестации 6–12 недель. Однако за 2 дня (48 часов) до родов в слизи происходило их существенное ( $p < 0,05$ ) нарастание со 90 [60; 200] до 188 [90; 200]. Также увеличивалось количество лимфоцитов с 5 [3; 7] до 10 [8; 18] и макрофагов за 1 сутки до родов с 4 [2; 6] до 8 [1; 12] соответственно. Кроме того, за 2 дня до родов количество гранулоцитов увеличилось с 81 [50; 176] до 155 [86; 172], а агранулоцитов – с 9 [5; 10] до 16 [10; 28] и было статистически достоверным ( $p < 0,05$ ). За сутки до родов происходило изменение соотношения макрофагов к лимфоцитам. Оно также возрастало с 40% до 88%, а в последующие часы не опускалось ниже 88% ( $p < 0,05$ ).

Т. е. статистически значимые изменения в количестве содержания лейкоцитов в цервикальной слизи, а также их соотношений возникли за 2 дня до родов. Выявленная особенность позволяет ее рассматривать как маркер самопроизвольного начала родов в течение двух дней от момента проведения исследования.

Также определен эпителиальный состав влагалищного секрета. Полученные результаты не выявили диагностической значимости данного исследования для прогнозирования начала родов.

Таблица 4 – Количество лейкоцитов и их составляющих в цервикальной слизи у небеременных, беременных в I триместре и накануне родов, Ме [25; 75]

Группы	Лейкоциты	Гранулоциты	Агранулоциты	Макрофаги	Лимфоциты
I <sub>0</sub> , n=11	90 [70; 110]	68 [62; 100]	8 [4; 12]	3 [1; 6]	5 [2; 8]
I <sub>6-12</sub> , n=11	110 [75; 110]	95 [67; 102]	9 [8; 15]	6 [4; 10]	3 [2; 5]
II <sub>за 6-14 сут.</sub> , n=15	110 [40; 175]	97 [35; 166]	9 [5; 14]	4 [1; 5]	4 [2; 8]
II <sub>за 3-5 сут.</sub> , n=18	90 [60; 200]	81 [50; 176]	9 [5; 10]	4 [2; 6]	5 [3; 7]
II <sub>за 2 сут.</sub> , n=10	188 [90; 200]	155 [86; 172]	16 [10; 28]	4 [2; 12]	10 [8; 18]
II <sub>за 1 сут.</sub> , n=10	150 [104; 200]	134 [88; 176]	17 [14; 22]	8 [1; 12]	9 [5; 12]
II <sub>за 0,5 сут.</sub> , n=10	150 [110; 200]	132 [99; 158]	15 [11; 17]	7 [4; 12]	8 [5; 11]

**Исследование содержания цитокинов в цервикальной слизи** проведено у 61 беременной женщины со сроком гестации 38–41 неделя, находившихся в акушерском стационаре в связи с дородовой госпитализацией.

Всего было сформировано 5 групп с количеством проб в каждой из них от 7 до 19. В группу II<sub>за 6-14 сут</sub> вошли беременные за 6–14 суток до родов, во II<sub>за 3-5 сут</sub> – беременные за 3–5 суток до родов, в II<sub>за 2 сут</sub> – беременные за 2 суток до родов, в II<sub>за 1 сут</sub> – беременные за 24 часа до родов, в II<sub>за 0,5 сут</sub> – беременные за 12 часов до родов. Содержание цитокинов IL-10 и IL-17 в цервикальной слизи на протяжении последних двух недель перед родами сохраняло стабильность. Их концентрации за 6–14 суток (II<sub>за 6-14 сут</sub> группа), за 3–5 суток (II<sub>за 3-5 сут</sub> группа), за 2 суток (II<sub>за 2 сут</sub> группа), за 24 часа (II<sub>за 1 сут</sub> группа) и за 12 часов до родов (II<sub>за 0,5 сут</sub> группа) были в пределах 67 [25; 147] – 90 [20; 169] пг/мл для цитокина IL-10 и 2 [1; 6] – 5 [1; 32] пг/мл для цитокина IL-17. Имевшиеся колебания значений не выходили за границы статистической однородности для каждого цитокина. То есть уровни IL-10, IL-17 в цервикальной слизи на протяжении последних двух недель перед родами существенно не изменялись.

В отличие от IL-10 и IL-17 уровни цитокинов IL-6, TNF $\alpha$ , G-CSF, IL-8 в этот промежуток времени существенно ( $p < 0,05$ ) менялись, хотя и на разных этапах предродового периода. Так, концентрация IL-6 увеличилась ( $p < 0,05$ ) за 12 часов до родов (II<sub>за 0,5 сут</sub> группа) до 523 [265; 1533] пг/мл, что более чем в 2 раза превышало таковую на протяжении последних двух недель до родов (164 [109; 309] – 171 [83; 429] пг/мл). Значимое возрастание содержания в цервикальной слизи цитокина TNF $\alpha$  отмечено за 24 часа до начала родов (II<sub>за 1 сут</sub> группа). Оно увеличилось более чем в 30 раз и достигло 787 [122; 904] пг/мл, против предшествовавших результатов исследования, которые колебались от 11 [4; 33] до 17 [6; 129] пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Уровень цитокина IL-8 (CXCL8) в цервикальной слизи стал повышаться за 3–5 дней до родов, по отношению к его предшествовавшим определениям (44 [15; 146] пг/мл – II<sub>за 6–14 сут</sub> группа и 154 [76; 200] пг/мл – II<sub>за 3–5 сут</sub> группа). Это повышение достигло пика за 2 суток до родов ( $p < 0,05$ ) и превысило базовый уровень более чем в 3 раза (250 [56; 345] и 44 [15; 146] пг/мл). В отличие от IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8 содержание цитокина G-CSF в цервикальной слизи перед родами не повышалось, а снижалось ( $p < 0,05$ ). Снижение выявлено за 3–5 суток до начала родов с 70 [43; 124] до 28 [18; 42] пг/мл (II<sub>за 3–5 сут</sub> группа). При этом установившийся низкий уровень (52 [15; 75] – 44 [33; 91] пг/мл) сохранился и в последующем, вплоть до скорого начала родов (таблица 5).

Таблица 5 – Уровни цитокинов IL-10, IL-17, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8 (CXCL8), G-CSF в цервикальной слизи у беременных накануне родов Me [25; 75], пг/мл

Цитокины	II <sub>за 6–14 сут.</sub>	II <sub>за 3–5 сут.</sub>	II <sub>за 2 сут.</sub>	II <sub>за 1 сут.</sub>	II <sub>за 0,5 сут.</sub>
IL-10	67 [25; 147] (n = 11)	78 [25; 178] (n = 14)	27 [8; 184] (n = 9)	90 [20; 184] (n = 7)	48 [33; 133] (n = 9)
IL-17	4 [2; 6] (n = 11)	2 [1; 6] (n = 14)	5 [1; 32] (n = 8)	2 [1; 9] (n = 7)	2 [1; 18] (n = 7)
IL-6	164 [109; 309] (n = 11)	264 [107; 593] (n = 14)	171 [83; 429] (n = 9)	374 [250; 433] (n = 8)	523 [265; 1533] (n = 8)
TNF $\alpha$	11 [4; 33] (n = 13)	17 [6; 129] (n = 19)	14 [3; 69] (n = 10)	787 [122; 904] (n = 10)	–
IL-8	44 [15; 146] (n = 11)	154 [76; 200] (n = 14)	250 [56; 345] (n = 8)	148 [94; 251] (n = 8)	141 (n = 8) [77; 441]
G-CSF	70 [43; 124] (n = 11)	28 [18; 42] (n = 16)	34 [20; 78] (n = 9)	44 [33; 91] (n = 8)	52 [15; 75] (n = 8)

Таким, образом, между уровнем ряда исследованных цитокинов в цервикальной слизи и временем начала родов существует четкая зависимость, на основании которой предоставляется возможность прогнозирования развития родовой деятельности с точностью до полусуток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста биохимические процессы в соединительной и мышечной тканях протекают синхронно. Динамика концентраций мочевины и фосфора в моче аналогична изменениям уровней свободного гидроксипролина на протяжении всей беременности, родов и послеродового периода [5, 8, 10, 13, 14, 15].

В то же время биохимические процессы происходят циклически с разными фазовыми и амплитудными характеристиками. У небеременных женщин максимальные уровни катаболических изменений отмечаются в ночное и утреннее время (ночной и утренний хронотип), у беременных женщин в I триместре – преимущественно в утреннее и дневное время (утренний и дневной хронотип), на протяжении II и большей половины III триместра – в утреннее, дневное и вечернее время (утренний, дневной и вечерний хронотип), накануне родов – исключительно вечерний хронотип.

Сформировавшийся вечерний хронотип катаболических процессов в соединительной и мышечной ткани у беременных женщин указывает на готовность их организма к родовому процессу [1, 12].

2. Наступление беременности сопровождается снижением катаболической активности соединительной и мышечной тканей и достигает минимума во II триместре, который сохраняется вплоть до срока естественного прерывания беременности. За 3 дня до родов происходит активация метаболизма. Сами роды протекают на том уровне предродовой метаболической активности, который уже состоялся до их начала. В послеродовом периоде интенсивность метаболизма снижается до уровня близкого к исходному (небеременные) на протяжении первых 3 суток [5, 8, 13, 14, 15].

3. Интенсивное преобразование соединительной и мышечной тканей, отмечаемое за 3 суток до начала родов является метаболической составляющей подготовительного (прелиминарного) периода. При этом значимое увеличение выделения связанного гидроксипролина накануне родов отражает завершенность метаболической трансформации в организме, определяющей биологическую готовность к предстоящему родовому процессу [1, 5, 15].

4. С наступлением беременности общее количество лейкоцитов, в том числе гранулоцитов и агранулоцитов в цервикальной слизи, не меняется и остается постоянным вплоть до окончания последней недели гестации, Лейкоцитарные изменения в цервикальной слизи появляются за 2 суток до родов и выражаются в абсолютном увеличении числа всех лейкоцитов, их составляющих гранулоцитов, агранулоцитов, в том числе лимфоцитов, а также



в изменении соотношения макрофагов и лимфоцитов. Соотношение меняется в течение суток, предшествующих родам, что указывает на активацию процессов, инициирующих роды до начала появления регулярных схваток. Повышение количества лейкоцитов, нейтрофилов в цервикальной слизи является одним из элементов преобразования шейки матки перед родами.

При количестве лейкоцитов свыше 140, лимфоцитов свыше 9 в 10 полях зрения прогнозируется наступление спонтанных родов в течение двух и менее суток, а при значении количества лейкоцитов ниже 140, лимфоцитов ниже 9 – более чем через двое суток. Увеличение доли макрофагов по отношению к лимфоцитам более 85% указывает на начало родов в течение текущих суток.

Полученные данные подтверждают важную роль клеточного иммунитета в инициации родовой деятельности [2, 16].

5. Предродовая перестройка организма, определяемая по показателям насыщенности цервикальной слизи цитокинами, начинается за 5 суток до начала родов. Она существенно интенсифицируется в последние 2 суток и достигает максимума за день до родов.

Наступление родов может быть прогнозировано с точностью от 0,5 до 5 суток по уровню IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8 (CXCL8), G-CSF в цервикальной слизи в зависимости от выбранного цитокина. Повышение уровня хемокина IL-8 (CXCL8) за 2 суток до родов в цервикальной слизи сопряжено с повышением содержания лейкоцитов, нейтрофилов в цервикальной слизи. Снижение уровня цитокина G-CSF может отражать локальность асептического воспалительного процесса в шейке матки.

Прерывание беременности сопровождается резким повышением уровней цитокинов TNF $\alpha$  и IL-6 в цервикальной слизи, которые могут рассматриваться как маркеры инициации (запуска) прерывания беременности.

Параллелизм в уровнях концентраций цитокинов, обладающих провоспалительными и противовоспалительными свойствами, отражает необходимость поддержания динамического равновесия между биохимическими звеньями, обеспечивающими нормальное развитие беременности и последующее успешное родоразрешение [3, 6, 7, 9, 11].

6. Перед родами качественный и количественный состав эпителиальных клеток во влагалищном отделяемом достоверно не меняется, что не позволяет использовать эти данные в качестве прогностических критериев срока наступления родов [4].

### **Практическое использование полученных результатов**

Для практического применения результатов работы по прогнозированию начала родов у беременных в III триместре беременности предлагаются биохимические и цитологические критерии готовности беременной к родам при

доношенной беременности. Сами показатели, их диагностические уровни, соответствующие времени начала спонтанных родов, представлены в таблице (таблица 6).

Таблица 6 – Критерии готовности организма беременной к родам по результатам цитологического и биохимического исследования цервикальной слизи и мочи

Биологическая среда и параметры	Показатели	Значения	Количество дней до родов
Цитокины в слизи	IL-6	> 523 пг/мл	0,5
	TNF $\alpha$	> 787 пг/мл	1
	IL-8 (CXCL8)	> 250 пг/мл	2
	G-CSF	< 52 пг/мл	1-5
Лейкоциты в слизи	Лейкоциты	> 140	2
	Гранулоциты (нейтрофилы)	> 132	2
	Лимфоциты	> 9	2
	Макрофаги	> 7	1
	Макрофаги/Лимфоциты	> 85%	1
Метаболиты в моче	Свободный гидроксипролин	> 27 мкмоль/л	1–3
	Связанный гидроксипролин	> 170 мкмоль/л	1–3
	Общий гидроксипролин	> 197 мкмоль/л	1–3
	Креатинин	> 15 ммоль/л	1–3
	Мочевина	> 341 ммоль/л	1–3
	Фосфор	> 14 ммоль/л	1–3
	Кальций	> 5 ммоль/л	1–3

Определение указанных показателей является ценным диагностическим критерием при решении вопросов, связанных с выбором метода родоразрешения (кесарево сечение или роды через естественные родовые пути), а также со сроками своевременного планового оперативного родоразрешения.

Цитокины и цитологическое исследование проводится в цервикальной слизи, гидроксипролин, креатинин, мочевина, фосфор, кальций – в моче. Биохимическое исследование мочи для определения готовности к родам проводится в пробах взятых вечером. Исследование цервикальной слизи выполняется сразу после забора материала.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Воскресенский, С.Л. Суточная цикличность метаболической активности соединительной и мышечной ткани у небеременных и беременных женщин / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, Т.М. Юрага // *Здравоохранение*. – 2011. – № 9. – С. 47–51.
2. Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, Г.И. Иванчик, О.Л. Малолеткина // *Репродуктив. здоровье. Вост. Европа*. – 2012. – № 1. – С. 17–25.
3. Содержание цитокинов в цервикальной слизи у беременных женщин накануне родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, П.Л. Мосько, Г.И. Иванчик, Е.В. Мельник // *Репродуктив. здоровье. Вост. Европа*. – 2012. – № 2. – С. 19–26.
4. Возможность прогнозирования начала родов по присутствию эпителиальных клеток в цервикальной слизи и влагалищном содержимом у беременных женщин / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, П.Л. Мосько, Г.И. Иванчик, О.Л. Малолеткина // *Репродуктив. здоровье. Вост. Европа*. – 2012. – № 3. – С. 33–40.
5. Метаболическая активность соединительной и мышечной тканей на протяжении беременности, родов и послеродового периода / С.Л. Воскресенский, М.Л. Тесакова, А.Ч. Федорков, Т.М. Юрага // *Мед. новости*. – 2012. – № 9. – С. 22–26.

### Материалы съездов, конференций

6. Воскресенский, С.Л. Уровни цитокинов TNF $\alpha$  и IL-1 в цервикальной слизи во время неосложненной беременности и родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков // *Материалы VIII Всерос. науч. форума «Мать и Дитя»*, Москва, 3–6 окт. 2006 г. / под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, акад. РАМН В.Н. Серова. – М., 2006. – С. 63–64.
7. Воскресенский, С.Л. Уровни цитокинов TNF $\alpha$  и IL-6 в цервикальной слизи во время беременности и родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков // *Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и Дитя»*, Москва, 2–5 окт. 2007 г. / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 43.
8. Федорков, А.Ч. Метаболическая активность соединительной, ткани во время беременности / А.Ч. Федорков, С.Л. Воскресенский // *Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и Дитя»*, Москва, 2–5 окт. 2007 г. / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 273–274.

### Тезисы докладов

9. Федорков, А.Ч. Уровни IL-1, IL-8(CXCL8), IL-10 в цервикальной слизи на разных этапах гестационного процесса / А.Ч. Федорков, М.Н. Исмаил,

В.П. Кириленко // Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии : тез. Междунар. конгр., Москва, 27–31 марта 2006 г. / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН ; под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. – М., 2006. – С. 199.

10. Кириленко, В.П. Содержание гликозаминогликанов в сыворотке крови и цервикальной слизи в течение гестационного процесса / В.П. Кириленко, С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков // Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии : тез. Междунар. конгр., Москва, 27–31 марта 2006 г. / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН ; под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. – М., 2006. – С. 240.

11. Федорков, А.Ч. Уровни цитокина IL-6 в цервикальной слизи во время беременности и родов / А.Ч. Федорков, С.Л. Воскресенский // Патология шейки матки и генитальные инфекции – от теории к практике : материалы Рос. науч.-практ. конф., Москва, 26–30 марта 2007 г. / под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 82–83.

12. Воскресенский, С.Л. Изменение показателей метаболизма соединительной и мышечной ткани в течение суток в моче у беременных и небеременных женщин / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, В.П. Кириленко // Патология шейки матки и генитальные инфекции – от теории к практике : материалы Рос. науч.-практ. конф., Москва, 26–30 марта 2007 г. / под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 13.

13. Воскресенский, С.Л. Содержание кальция и фосфора в моче во время неосложненной беременности / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, В.Н. Мирон // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVII, Спецвып. – С. 15–16. – 3-й Междунар. науч. конгр. «Новые технологии в акушерстве и гинекологии», Санкт-Петербург, 30 окт.–1 нояб., 2007 г.

14. Воскресенский, С.Л. Метаболическая активность мышечной ткани во время беременности / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, О.Л. Малолеткина // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 5. – С. M98–M99.

15. Федорков, А.Ч. Предродовая, родовая и послеродовая трансформация соединительной и мышечной тканей / А.Ч. Федорков // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2012. – № 5. – С. 456–459.

#### **Инструкция по применению**

16. Воскресенский, С.Л. Прогнозирование начала родов при доношенной беременности по лейкоцитарному составу цервикальной слизи: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.06.2012 г. / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков. – Минск, 2012. – 3 с.

## РЭЗІЮМЭ

### Федаркоў Аляксей Чэслававіч Прагнастычныя крытэрыі гатоўнасці цяжарнай да родаў пры даношанай цяжарнасці

**Ключавыя словы:** цяжарнасць, гатоўнасць да родаў, шыйка маткі, цэрвікальная слізь, гідрокси́пралін, мачавіна, крэацін, кальцый, фосфар, цытакіны, лейкацыты.

**Мэта даследавання:** павялічыць дакладнасць вызначэння тэрміну пачатку родаў пры даношанай цяжарнасці шляхам супастаўлення значэнняў даследаваных біяхімічных і цыталагічных паказчыкаў стану рэпрадуктыўнага тракта з часам пачатку спантаных родаў.

**Метады даследавання:** клінічны, біяхімічны, імуналагічны, статыстычны.

**Атрыманя вынікі і іх навізна:** на падставе даследавання метабалітаў злучальнай тканкі ў мачы, цытакінаў у слізі шыйкі маткі і яе лейкацытарнага напаўнення ў 176 нецяжарных, цяжарных, парадзіх і радзільніц устаноўлена наяўнасць перад родамі, у прыватнасці за 3–5 дзён да іх пачатку, сістэмнай перабудовы біяхімічных пераўтварэнняў у злучальнай тканцы, якія адлюстроўваюць фарміраванне вячэрняга хранатыпу катабалічных працэсаў і істотных колькасных змяненняў іх інтэнсіўнасці, што вызначае прынцыповую магчымасць прагназавання тэрмінаў наступлення самаадвольных родаў у цяжарных па маркёрах функцыянавання злучальнай тканкі. На падставе гэтых даных былі распрацаваны лабараторныя крытэрыі, якія ўказваюць на тэрмін наступлення родаў з дакладнасцю ад 5 да 0,5 сутак ад моманту атрымання матэрыялу для даследавання ў залежнасці ад выкарыстаннага паказчыка.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** вынікі даследавання ўкаранёны ў УАЗ «Клінічны радзільны дом Мінскай вобласці», УАЗ «Гродзенскі абласны клінічны перынатальны цэнтр», выкарыстоўваюцца ў навучальным працэсе на кафедры акушэрства і гінекалогіі ДУА «Беларуская медыцынская акадэмія паслядыпломнай адукацыі» і кафедры акушэрства і гінекалогіі УА «Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт».

**Галіна прымянення:** акушэрства і гінекалогія.

## РЕЗЮМЕ

**Федорков Алексей Чеславович**

### **Прогностические критерии готовности беременной к родам при доношенной беременности**

**Ключевые слова:** беременность, готовность к родам, шейка матки, цервикальная слизь, гидроксипролин, мочевины, креатинин, кальций, фосфор, цитокины, лейкоциты.

**Цель исследования:** повысить точность определения срока начала родов при доношенной беременности путем сопоставления значений исследованных биохимических и цитологических показателей состояния репродуктивного тракта со временем начала спонтанных родов.

**Методы исследования:** клинический, биохимический, иммунологический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна:** на основании исследования метаболитов соединительной ткани в моче, цитокинов в слизи шейки матки и ее лейкоцитарного наполнения у 176 небеременных, беременных, рожениц и родильниц установлено наличие перед родами, в частности за 3–5 дней до их начала, системной перестройки биохимических преобразований в соединительной ткани, отражающих формирование вечернего хронотипа катаболических процессов и существенных количественных изменений их интенсивности, что определило принципиальную возможность прогнозирования сроков наступления самопроизвольных родов у беременных по маркерам функционирования соединительной ткани. На основании этих данных были разработаны лабораторные критерии, указывающие на срок наступления родов с точностью от 5 до 0,5 суток от момента получения материала для исследования в зависимости от использованного показателя.

**Рекомендации по использованию:** результаты исследования внедрены в УЗ «Клинический родильный дом Минской области», УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и кафедре акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

**Область применения:** акушерство и гинекология.

## SUMMARY

### **Fedarkou Aliaksei Cheslavavich** **Prognostic indices of readiness of a pregnant woman** **with full-term pregnancy for labor**

**Keywords:** pregnancy, readiness for labor, uterine cervix, cervical mucus, hydroxyproline, urea, creatinine, calcium, phosphorus, cytokines, leukocytes.

**Research objective:** to improve accuracy of estimation of the expected date of beginning of the labor of full-term pregnancy by comparison of values of the tested biochemical and cytologic indicators of the condition of a reproductive tract since the beginning of spontaneous labor.

**Research methods:** clinical, biochemical, immunological, statistical.

**The received results and their novelty:** on the basis of research of metabolites of connective tissue in urine, cytokines in cervical mucus and its leukocyte repletion at 176 not pregnant, pregnant, parturient women and puerperas a system reorganization of biochemical transformations in the connective tissue, reflecting formation of an evening type of catabolic processes and major quantitative modifications of their intensity was found 3–5 days prior to the beginning of labor, which has defined basic possibility of forecasting of terms of the beginning of spontaneous labor at pregnant women according to markers of connective tissue functioning. On the ground of this data the laboratory criteria specifying the term of beginning of the labor with accuracy from 5 till 0,5 days from the moment of reception of a material for research depending on the used indicator have been developed.

**Recommendations for use:** the results of the research are implemented at Healthcare institution «Clinical maternity hospital of Minsk region», Healthcare institution «Grodno regional clinical perinatal centre», used in educational process at the institute of obstetrics and gynecology of State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education» and at the institute of obstetrics and gynecology of Educational Institution «Grodno State Medical University».

**Scope:** obstetrics and gynecology.