

РОЛЬ ЭЛЕКТРОГИСТЕРОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ

Малышкина А.И.^{1,2}, Назарова А.О.², Назаров С.Б.¹, Козырина А.А.¹, Жолобов Ю.Н.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, e-mail: ivniimid@ivnet.ru;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново

Изучены возможности электрогистерографии (ЭГГ) в диагностике угрожающих преждевременных родов (ПР) и прогнозировании исхода беременности. Исследование проведено на 96 женщинах с угрожающими ПР в сроки 22–36 недель гестации, группа сравнения с неосложненным течением беременности составила 59 человек. Женщины основной группы были разделены на клинические подгруппы в зависимости от срока гестации при возникновении угрожающих ПР и исхода беременности. Токोलитическая терапия женщинам с угрожающими ПР проводилась β-адреномиметиком (гексопреналина сульфатом) до 48 часов. Всем женщинам проводилась наружная многоканальная ЭГГ на компьютерном многофункциональном комплексе «Нейрон-Спектр-1» ООО "НейроСофт" (г. Иваново). Запись ЭГГ проводилась в течение 10 минут. Женщинам с угрожающими ПР проводилась оценка данных ЭГГ в динамике через 2 часа, 48 часов и 7 суток от начала токолитической терапии гексопреналина сульфатом. Данные ЭГГ показывают, что чем выше исходная биоэлектрическая активность матки, тем эффективнее назначение селективных β-адреномиметиков для достижения токолитического эффекта у женщин с угрожающими ПР. Повышение биоэлектрической активности матки через 2 часа от начала токолитической терапии, в сравнении с исходными показателями, у женщин с угрожающими ПР свидетельствует о более высокой вероятности реализации риска ПР. Оценка биоэлектрической активности матки через 48 часов и 7 суток от начала терапии не имеет диагностической и прогностической ценности при угрожающих ПР. ЭГГ обладает одинаковой информативностью в сроках 22–32 недели и 33–36 недель гестации. Определены дополнительные диагностические критерии угрожающих ПР по значению максимальной и средней амплитуды ЭГГ, максимальной, средней и полной мощности спектра ЭГГ, отношению максимальной амплитуды спектра ЭГГ в диапазоне низких и высоких частот. Дополнительными прогностическими критериями реализации риска ПР являются относительные значения максимальной и средней амплитуды ЭГГ, максимальной, средней и полной мощности спектра ЭГГ через 2 часа от начала токолитической терапии β-адреномиметиком.

Ключевые слова: угрожающие преждевременные роды, электрогистерография, биоэлектрическая активность матки.

THE ROLE OF ELECTROGISTEROGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PRETERM LABOR AND THE PREDICTION OF PREGNANCY OUTCOME

Malyschkina A.I.^{1,2}, Nazarova A.O.², Nazarov S.B.¹, Kozyrina A.A.¹, Zholobov J.N.¹

¹FGBU "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N.Gorodkov", Russian Ministry of Health, Ivanovo, e-mail: ivniimid@ivnet.ru;

²GBOU VPO Ivanovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Ivanovo

We examined 155 pregnant women at 22–36 weeks of gestation. 96 of them had symptoms of threatened preterm labor without evidence of the integrity of the fetal membranes (study group). The remaining part had symptoms of not threat of prematurity (control group). We analyzed bioelectric activity of the uterus by external multichannel electrogisterography (EGG) "Neuron-Spectrum-1" PLC "Neurosoft" (Ivanovo) using amplitude and spectral analysis in the frequency range of 0.5-2 Hz before and on a background 48 hours tocolytic therapy with β-agonist (hexoprenaline sulfate). The EGG recording lasted 10 minutes upon admission to the hospital and after 2 hours, 48 hours and 7 days of starting therapy. Statistical analyzes were conducted using Statistica 10.0 (Stat soft). Original high bioelectric activity of the uterus determines the success of therapy with agonists. The increase in the bioelectric activity of the uterus after 2 hours from the start of tocolytic therapy relative to baseline indicates the probability of preterm birth. Evaluation of bioelectric activity of the uterus after 48 hours and 7 days from start of therapy has no clinical significance. EGG has the same informative value in terms of 22–32 weeks and 33-36 weeks of gestation. We identified additional diagnostic criteria of threatening preterm

labor for the original parameters of EGG and prognostic criteria of preterm birth relative changes in EGG after 2 h of treatment.

Keywords: threatened preterm labor, electrogisterography, bioelectric activity of the uterus.

Преждевременные роды (ПР) представляют собой актуальную медицинскую и социальную проблему, осложняя, по данным мировой литературы, от 5 до 18 % всех родов живым ребенком [1, 9], причем тенденция повышения частоты преждевременных родов наблюдается в большинстве стран мира [1]. Наличие разных механизмов, участвующих в возникновении преждевременных родов, объясняет трудность их прогнозирования и предотвращения [5].

Диагностика угрожающих преждевременных родов осложняется разнообразием, неспецифичностью и трудностью объективной оценки клинических проявлений данного синдрома, что может привести к гипердиагностике и неоправданным лечебным вмешательствам [4, 7]. Вместе с тем нередко клинические признаки появляются уже на стадии прогрессирующей родовой деятельности, когда изменения в сократительной активности миометрия уже не обратимы, во всяком случае доступными в настоящее время токолитиками [3]. Широко известные в настоящее время предикторы ПР (сонографические признаки укорочения шейки матки, появление в шеечно-влагалищном секрете фетального фибронектина и фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном секрете) рассматриваются некоторыми исследователями как признаки уже начавшейся родовой деятельности [5]. Результаты этих тестов не всегда достаточны для индивидуальной характеристики течения беременности, являются либо оператор-зависимыми, либо дорогостоящими и недоступными в широкой сети лечебных учреждений. Следовательно, актуальным остается поиск ранних маркеров угрожающих преждевременных родов, отражающих универсальные механизмы ПР [3].

При этом изменения возбудимости и сократимости миометрия, ведущего звена в патогенезе развивающихся преждевременных родов, можно четко проследить еще до появления активной родовой деятельности с помощью метода электрогистерографии (ЭГГ) [2, 3, 6, 8, 10, 11].

Цель работы: изучение возможности использования электрогистерографии для диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования исхода беременности.

Материал и метод исследования

В соответствии с поставленной целью исследования были обследованы 155 беременных женщин в сроках гестации 22–36 недель. Из них 59 женщин с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами, наблюдавшихся с ранних сроков гестации в женских консультациях г. Иваново (контрольная группа), и 96 женщин с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированных в акушерский стационар

ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ (основная группа). Диагноз «угрожающие преждевременные роды» соответствовал в МКБ X форме O47.0 «Ложные схватки до 37 недель гестации». Все пациентки с угрожающими преждевременными родами получали токолитическую терапию препаратом группы селективных β_2 -адреномиметиков – гексопреналина сульфатом в рамках приказа МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 г. Продолжительность использования токолитика составляла 48 часов в индивидуально подобранной дозировке.

Формирование клинических подгрупп среди женщин с угрожающими преждевременными родами проводилось по сроку гестации на момент обследования и развития родов (22–32 недели – 67 женщин или 33–36 недель – 29 женщин), по исходам беременности в виде своевременных (СР) у 55 женщин и преждевременных родов (ПР) у 37 женщин, а также по развитию преждевременных родов в ближайшие 48 часов от начала токолитической терапии (15 человек) или после истечения данного срока (26 женщин). Критериями включения являлись молодой репродуктивный возраст, отсутствие острых или хронических соматических и гинекологических заболеваний, исключение приема токолитических и вегетотропных препаратов в течение ближайших 2 недель, а также одноплодная беременность при отсутствии осложнений гестации, кроме наличия угрозы преждевременных родов у женщин основной группы.

Всем женщинам проводилась наружная 8-канальная электрогистерография на компьютерном многофункциональном комплексе «Нейрон-Спектр-1» ООО "НейроСофт" (г. Иваново). Беременные при обследовании находились в положении лежа или сидя. На переднюю брюшную стенку в области проекции матки накладывалась специально разработанная сетка таким образом, что верхний ее край соответствовал области дна матки, а нижний – верхнему краю лонного сочленения. При помощи мягких лент сетка фиксировалась вокруг талии пациентки. Электроды после обработки электропроводным гелем помещались на кожу под наложенную сетку в области перекреста отрезков шнура. Время регистрации составляло 10 минут с последующей математической обработкой сигнала (амплитудный, частотный и спектральный анализ). Обследование женщин с угрожающими ПР проводилось до назначения токолитической терапии, а затем через 2, 48 часов и 7 суток от ее начала. При этом динамика изменений биоэлектрической активности матки на фоне лечения отслеживалась у одних и тех же пациенток.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica 10,0. Полученные результаты представлены в виде медианы с вариационным размахом между 25 и 75 перцентилями. Анализ диагностического значения показателей проводили методом ROC-анализа с помощью программы MedCalc v7.4.4.1.

Различия относительных показателей между группами сравнения определяли с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова, а достоверными считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При беременности, осложнившейся угрожающими ПР, амплитудные характеристики ЭГГ имели достоверно большие значения по сравнению с нормально протекающей беременностью (таблица).

Амплитудные и спектральные показатели ЭГГ у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами до начала токолитической терапии

Показатель ЭГГ до начала терапии	Неосложненное течение беременности n=59	Угрожающие преждевременные роды (ПР) n=96	Угрожающие ПР (в зависимости от исхода)	
			Своевременные роды n=55	Преждевременные роды n=41
Максимальная амплитуда, мкВ/с	52,0 [37,0; 108]	71,6 [55,6; 113]	70,5 [51,0; 110]	80,1 [57,3; 114]
p		0,006	0,021	0,019
Средняя амплитуда, мкВ/с	20,1 [15,4; 30,6]	26,4 [20,3; 32,1]	25,8 [19,9; 32,1]	26,9 [20,8; 31,1]
p		0,005	0,018	0,034
Максимальная мощность спектра, мкВ ² /с ²	56,0 [19,8; 166]	97,5 [43,9; 238]	94,6 [41,9; 247]	101 [55,4; 238]
p		0,013	0,030	0,041
Средняя мощность спектра, мкВ ² /с ²	8,06 [3,11; 19,5]	14,3 [6,72; 34,5]	13,4 [5,90; 40,8]	14,3 [9,24; 33,3]
p		0,004	0,019	0,012
Полная мощность спектра, мкВ ² /с ²	254 [96,5; 662]	480 [212; 1147]	461 [198; 1359]	485 [256; 1114]
p		0,006	0,015	0,027
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот	6,74 [4,42; 10,5]	4,84 [3,34; 6,58]	4,66 [3,48; 7,20]	5,00 [3,24; 6,33]
p		0,001	0,005	0,002

Примечание:

p – достоверность отличий в сравнении с контрольной группой.

При анализе показателей основной группы в зависимости от исхода беременности, в подгруппе своевременных, как и в подгруппе преждевременных родов, амплитудные характеристики ЭГГ имели достоверно большие значения по сравнению с контрольной группой, но не имели различий между подгруппами. При изучении спектральных характеристик ЭГГ было получено, что максимальная, средняя и полная мощность спектра ЭГГ имели достоверно большие значения при угрожающих преждевременных родах в отличие от контрольной группы. Анализ показателей ЭГГ с зависимости от исхода угрожающих ПР показал, что подгруппы своевременных и преждевременных родов имели достоверно большие в сравнении с контрольной группой спектральные характеристики ЭГГ, но отличий между подгруппами по амплитуде, мощности и частоте спектра ЭГГ выявлено не было. На основании средних по отведениям характеристик ЭГГ в контрольной, основной группе и ее подгруппах мы рассчитали отношение спектральных и амплитудных показателей ЭГГ в диапазоне низких и высоких частот. Отношение максимальной и средней амплитуды ЭГГ в диапазонах низких и высоких частот было достоверно ниже в основной группе женщин и ее подгруппах по исходам беременности по сравнению с показателями контрольной группы.

Анализ показателей биоэлектрической активности матки в динамике на фоне токолитической терапии гексопреналина сульфатом проводился относительно исходных значений до лечения.

Значения основных показателей амплитудного и спектрального анализа ЭГГ через 2 часа терапии относительно исходных данных были достоверно выше в подгруппе ПР. Так, относительная максимальная амплитуда ЭГГ у женщин со СР составила 0,80 [0,57; 1,28], а у женщин с ПР – 1,10 [0,61; 1,69] ($p=0,047$). Достоверных различий в показателях биоэлектрической активности матки через 48 часов и 7 суток от начала терапии у женщин с угрожающими ПР в зависимости от исхода беременности получено не было.

Для оценки эффективности пролонгирования беременности во время 48-часового курса токолитической терапии результаты ЭГГ женщин с угрожающими ПР были проанализированы в подгруппе ПР в течение первых 48 часов терапии – «неэффективный токолиз» (15 человек), подгруппе ПР по истечении 48 часов – «эффективный токолиз» (26 человек) и подгруппе своевременных родов (55 человек). Амплитудные характеристики ЭГГ были сопоставимы при своевременных и преждевременных родах, имели большие значения в подгруппе преждевременных родов по истечении 48 часов по сравнению с подгруппой неэффективного токолиза. Максимальная амплитуда ЭГГ составила 91,5 [62,3; 128] мкВ/с в подгруппе «эффективного токолиза» и 62,3 [43,1; 105] мкВ/с в подгруппе ПР в первые 48 часов лечения, ($p=0,045$). Спектральные характеристики ЭГГ в подгруппе преждевременных

родов в течение 48 часов имели меньшее значение по сравнению с подгруппой СР: для средней мощности спектра – 12,8 [4,76; 27,3] мкВ²/с² и 13,4 [5,90; 40,8] мкВ²/с² (p=0,030) соответственно; для полной мощности спектра – 425 [159; 621] мкВ²/с² и 461 [198; 1359] мкВ²/с² (p=0,031) соответственно.

Для оценки информативности метода электрогистерографии в разные сроки гестации результаты исходного исследования биоэлектрической активности матки женщин с угрожающими ПР были разделены на две подгруппы: пациентки с угрожающими преждевременными родами в сроке гестации 22–32 недели и 33–36 недель. При амплитудном и спектральном анализе ЭГГ в обеих подгруппах показатели были достоверно выше в сравнении с результатами женщин контрольной группы. Различий между подгруппами женщин с угрожающими ПР до и после 32 недель гестации найдено не было.

Амплитудные и спектральные показатели электрогистерографии у женщин с угрожающими преждевременными родами были достоверно выше соответствующих параметров при неосложненном течении беременности, независимо от срока гестации и исхода беременности. Повышение биоэлектрической активности матки через 2 часа от начала токолитической терапии у женщин с угрожающими ПР свидетельствует о более высокой вероятности реализации риска ПР. Оценка биоэлектрической активности матки через 48 часов и 7 суток от начала терапии не имеет диагностической и прогностической ценности при угрожающих ПР. ЭГГ обладает одинаковой информативностью в сроках 22–32 недели и 33–36 недель гестации. Данные ЭГГ показывают, что чем выше биоэлектрическая активность матки, тем эффективнее назначение селективных β-адреномиметиков для достижения токолитического эффекта у женщин с угрожающими ПР. Более выраженный терапевтический эффект токолиза гексопреналина сульфатом наблюдается при угрожающих ПР до 32 недель гестации.

По результатам ROC-анализа установлено, что дополнительными критериями объективной диагностики угрожающих преждевременных родов являются следующие показатели ЭГГ: максимальная и средняя амплитуда ЭГГ (значения более 52 мкВ/с и 18,8 мкВ/с соответственно), максимальная, средняя и полная мощность спектра ЭГГ (значения более 79,3 мкВ²/с², 8,8 мкВ²/с² и 295,6 мкВ²/с² соответственно), отношение максимальной амплитуды ЭГГ в диапазонах низких и высоких частот ($\leq 6,6$).

Прогнозировать развитие родов до 37 недель гестации при осложнении беременности угрожающими преждевременными родами и проведении токолиза гексопреналина сульфатом возможно по показателям ЭГГ, рассчитанным через 2 часа от начала терапии по отношению к параметрам биоэлектрической активности матки до лечения. Прогностически неблагоприятным следует считать относительное значение максимальной амплитуды ЭГГ

выше 1,64, средней амплитуды ЭГГ выше 1,38; максимальной мощности спектра ЭГГ выше 2,1, средней мощности спектра ЭГГ выше 2,1 и полной мощности спектра ЭГГ выше 2,2.

Заключение

Результаты работы обосновывают использование методики наружной многоканальной электрогистерографии для объективной и своевременной диагностики угрожающих преждевременных родов, что позволяет решить вопрос о необходимости, условиях и виде проводимой токолитической терапии. Анализ электрогистерограммы точен, экономичен, информативен, позволяет персонифицировать терапию и повысить ее эффективность, улучшить исход беременности при угрожающих преждевременных родах.

Список литературы

1. Born Too Soon Preterm Birth Action Group / J.E. Lawn, M.V. Kinney, J.M. Belizan et al. // *Reprod Health*. – 2013. – Vol. 10 (Suppl 1): S6. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S6.
2. Diab, M.O. An unsupervised classification method of uterine electromyography signals: Classification for detection of preterm deliveries / M.O. Diab, C. Marque, M. Khalil // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – Vol. 35(1). – P. 9-19.
3. Garfield, R. Physiology and Electrical Activity of Uterine Contractions / R. Garfield, L. William // *Semin Cell Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 16(3). – P. 289-295.
4. Gravett, M.G. Global report on preterm birth and stillbirth: discovery science / M.G. Gravett, C.E. Rubens, T.M. Nunes // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2010. – Vol. 10 (Suppl 1): S2. doi :10.1186/1471-2393-10-S1-S7.
5. Individualizing the risk for preterm birth: an overview of the literature / M. Van Os, J. Van der Ven, B. Kazemier et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 8(5). – P. 435-442.
6. Kao, C.Y. Electrical properties of uterine smooth muscle / CY Kao // *Biology of the Uterus* / In: Wynn RM, editor. – Plenum Press; New York, 1977. – P. 423-496.
7. Lockwood, C. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis / C. Lockwood // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2015. – Vol. 43 (5). – P. 499-501. doi: 10.1515/jpm-2015-0261.
8. Modeling magnetomyograms of uterine contractions during pregnancy using a multiscale forward electromagnetic approach / M. Zhang, V. Tidwell, P.S. La Rosa et al. // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11(3): e0152421.
9. Romero, R. Preterm labor: One syndrome, many causes / R. Romero, S. Dey, S. Fisher // *Science*. – 2014. – Vol. 345 (6198). – P. 760-765. doi: 10.1126/science.1251816.

10. Simultaneous recording and analysis of uterine and abdominal muscle electromyographic activity in nulliparous women during labor / X. Qian, P. Li, S.Q. Shi et al. // *Reprod Sci.* – 2016. – Vol. 24(3). – P. 471-477. doi: 10.1177/1933719116658704.
11. Tracking the changes in synchrony of the electrophysiological activity as the uterus approaches labor using magnetomyographic technique / R.B. Govindan, E. Siegel, S. Mckelvey et al. // *Reproductive Sciences.* – 2015. – Vol. 22(5). – P. 595-601.