DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.5.003>
УДК 618.5+616-053.13]-06:[618.1+616.1/.4]-084

Васильев С.А.¹, Пересада О.А.², Курлович И.В.¹, Ващилина Т.П.¹, Семенчук В.Л.¹, Виктор С.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Vasiliev S.¹, Peresada O.², Kurlovich I.¹, Vashchilina T.¹, Semenchuk V.¹, Victor S.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Концентрация оксида азота в сыворотке крови и исход индуцированных родов

Concentration of Nitrogen Oxide and the Outcome of Induced Delivery

Резюме

Цель исследования. Выявить зависимость между концентрацией оксида азота в сыворотке крови беременных женщин и исходами индуцированных родов.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ родов у 80 женщин, которым выполнялась индукция родовой деятельности в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее – РНПЦ «Мать и дитя») в 2020–2021 гг. Была установлена зависимость исходов индуцированных родов от концентрации оксида азота в сыворотке крови беременных женщин.

Результаты. По результатам проведенного исследования была выявлена прямая корреляционная зависимость умеренной силы между балльной оценкой степени зрелости шейки матки по шкале Bishop и концентрацией оксида азота ($r_s=0,40$, $p<0,001$) и обратная корреляционная зависимость умеренной силы между длиной сомкнутой части шейки матки и концентрацией оксида азота ($r_s=-0,36$, $p=0,001$). С помощью ROC-анализа было рассчитано пороговое значение оксида азота в сыворотке крови для прогнозирования успешного исхода индукции родов, которое составило 70,5 мМ/л и более с чувствительностью 60% и специфичностью 80%.

Выводы. Определение оксида азота в сыворотке крови при решении вопроса о родоиндукции может быть полезным для прогнозирования успешного исхода родоиндукции при пороговом значении 70,5 мМ/л и более с чувствительностью 60% и специфичностью 80%.

Ключевые слова: индукция родов, оксид азота, кесарево сечение, дистресс плода.

Abstract

The aim of the study. To identify the relationship between the concentration of nitric oxide in the serum of pregnant women and the outcomes of induced labor.

Methods. A prospective analysis of 80 women who underwent induction of labor in the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" in 2020–2021 was carried out. The relationship between the outcomes of induced labor and the concentration of nitric oxide in the serum of pregnant women was established.

Results. According to the results of the study, a direct correlation dependence of moderate strength between the score of the degree of maturity of the cervix on the Bishop scale and the concentration of nitric oxide ($r_s=0.40$, $p<0.001$) and an inverse correlation dependence of moderate

strength between the length of the closed part of the cervix and the concentration of nitric oxide ($r_s = -0.36$, $p = 0.001$). Using the ROC analysis, the threshold value of nitric oxide in the blood serum was calculated to predict the successful outcome of labor induction, which was 70.5 mM/L or more with a sensitivity of 60% and a specificity of 80%.

Conclusions. The determination of nitric oxide in the blood serum when deciding on induction of labor can be useful for predicting the successful outcome of induction of labor at a threshold value of 70.5 mM/L or more with a sensitivity of 60% and a specificity of 80%.

Keywords: induction of labor, cervix, ultrasound cervicometry.

■ ВВЕДЕНИЕ

Оксид азота – одна из важнейших молекул нашего организма, обладающая многообразием биологических эффектов. Роль оксида азота в функционировании различных систем организма представлена в табл. 1 [1].

Большое число исследований посвящено изучению роли оксида азота в физиологии и патофизиологии акушерских состояний. По данным корейских ученых (Choi J.W. et al., 2002), при физиологически протекающей беременности содержание оксида азота увеличивается с увеличением срока беременности (в III триместре концентрация оксида азота в 2–10 раз выше, чем в I триместре или у небеременных женщин) и возвращается к норме через 9–12 недель после родов [2]. В течение беременности оксид азота оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру матки и, возможно, играет фундаментальную роль в сохранении беременности. При доношенной беременности повышение концентрации оксида азота способствует созреванию шейки матки при отсутствии сокращения миоцитов в миометрии [3]. По данным российских ученых (Посисеева Л.В. и соавт., 2007), концентрация оксида

Таблица 1
Роль оксида азота в функционировании различных систем организма (Степанов Ю.М. и соавт., 2004) [1]

Функциональные системы организма	Физиологические реакции
Сердечно-сосудистая система	Релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышцы сердца
Дыхательная система, пищеварительный и уrogenитальный тракты	Релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки
Центральная и периферическая нервные системы	Нейромодулирующая активность, определяющая долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ
Эндокринная система	Регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла
Система гемостаза	Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов. Регуляция активности тромбоцитов
Иммунная система	Антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий, отторжение трансплантата

азота коррелирует со степенью зрелости шейки матки при доношенной беременности, а снижение продукции оксида азота связывается с доношенной беременностью [4].

По данным Cochrane Database of Systematic Reviews (2016), использование донаторов оксида азота для созревания шейки матки без развития родовой деятельности возможно в амбулаторных условиях. Однако данных, подтверждающих использование оксида азота для преиндукции родов, по-прежнему очень мало, а по результатам систематического обзора, включающего 10 исследований с участием 1891 женщины, при сравнении доноров оксида азота с плацебо, вагинальными или цервикальными простагландинами не было выявлено статистически значимых различий в исходах индуцированных родов, за исключением увеличения побочных эффектов у матери (головной боли – ОР 6,5 (95% ДИ 2,3–18,9) и тошноты – ОР 1,79 (95% ДИ 1,1–2,9)) [5].

По данным ряда авторов, снижение концентрации оксида азота в сыворотке крови связано с развитием таких осложнений, как преэклампсия, невынашивание беременности, хроническая гипоксия плода с задержкой роста плода [6]. Важную роль в развитии дистресса плода в родах играет состояние плацентарного кровообращения [7]. Обладая выраженными вазодилатирующими свойствами, оксид азота влияет на процессы оксигенации плода, а его дефицит может играть роль пускового механизма в срыве компенсаторных реакций в системе мать – плацента – плод [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить зависимость между концентрацией оксида азота в сыворотке крови беременных женщин и исходами индуцированных родов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование вошли 80 беременных женщин, получивших медицинскую помощь в РНПЦ «Мать и дитя». В исследование были включены пациентки с одноплодной беременностью после 37 недель гестации в головном предлежании плода независимо от показаний к индукции родов. В зависимости от исхода индуцированных родов все беременные были разделены на 2 группы:

- группа 1 – 40 беременных женщин с индуцированными родами, закончившимися родоразрешением через естественные родовые пути;
- группа 2 – 40 беременных женщин с индуцированными родами, закончившимися родоразрешением путем операции кесарева сечения.

В группах исследования был проведен анализ возраста, антропометрических показателей до беременности, осложнений беременности, а также состояния шейки матки перед родоиндукцией и анализ акушерских и перинатальных исходов; установлена их взаимосвязь с концентрацией оксида азота в сыворотке крови беременных женщин. Сравнительная характеристика беременных женщин групп исследования представлена в табл. 2.

В сыворотке венозной крови из локтевой вены беременных женщин перед выполнением преиндукции/индукции родов определяли общее

Таблица 2
Сравнительная характеристика беременных женщин в анализируемых группах,
Me (Q_{25} – Q_{75}) или % [95% ДИ]

Показатель	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Статистическая значи- мость результатов
Рост, см	167 (162–170)	164 (162–169)	p=0,504 ¹
Масса тела до беременности, кг	65,4 (56,0–75,6)	66,0 (58,0–77,5)	p=0,532 ¹
Индекс массы тела до беременности	23,0 (20,4–27,4)	24,1 (21,0–29,5)	p=0,462 ¹
Первобеременные, %	30,0 [15,8; 44,2]	50,0 [34,5; 65,5]	p=0,068 ²
Первородящие, %	37,5 [22,5; 52,5]	77,5 [64,6; 90,4]	p<0,001 ²
Фетоплацентарные нарушения, %	25,0 [11,6; 38,4]	20,0 [7,6; 32,4]	p=0,789 ²
Анемия, %	40,0 [24,8; 55,2]	47,5 [32,0; 63,0]	p=0,499 ²
Гипертензивные расстройства во время беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия), %	7,5 [0; 15,7]	20,0 [7,6; 32,4]	p=0,096 ²
Холестатический гепатоз, гиперферментемия, %	7,5 [0; 15,7]	2,5 [0; 7,3]	p=0,308 ²
Отеки без значительной протеинурии, %	5,0 [0; 11,8]	20,0 [7,6; 32,4]	p=0,044 ²
Инфекционные осложнения во время беременности, %	72,5 [58,7; 86,3]	87,5 [77,3; 97,7]	p=0,081 ²
Крупный плод, %	10,0 [0,7; 19,3]	15,0 [3,9; 26,1]	p=0,369 ²
Маловодие, %	5,0 [0; 11,8]	17,5 [5,7; 29,3]	p=0,077 ²
Многоводие, %	17,5 [5,7; 29,3]	12,5 [2,3; 22,7]	p=0,378 ²
Срок родоразрешения, дней	280 (276–284)	282 (273–287)	p=0,501 ¹

Примечания:

¹ расчет статистической значимости с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни;

² расчет статистической значимости с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера при количестве ожидаемых наблюдений менее 5.

количество нитритов и нитратов как меру уровня оксида азота (набор для количественного колориметрического анализа оксида азота DRG Nitric Oxide ELISA).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Statistica 10. Для качественных показателей определяли долю (%) и 95% доверительный интервал (ДИ), для количественных – медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_{25} – Q_{75}). Для сравнения двух независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения трех независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах проводили расчет статистической значимости с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера при количестве ожидаемых наблюдений менее 5. Для изучения связи бинарного признака с количественным показателем проводили ROC-анализ с получением численного значения клинической значимости данного количественного показателя. Данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95% ДИ, Se (чувствительность, %) и Sp (специфичность, %). Статистически значимыми принимали различия при p<0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст беременных женщин в группах исследования не имел статистически значимых различий и составил 30 (28–34) лет и 31 (26–34) год соответственно, $p>0,05$. В группе 2 рост беременных женщин был несколько ниже (164 (162–169) см), а масса тела до беременности несколько выше (66,0 (58,0–77,5) кг), однако статистически значимых различий по сравнению с группой 1 по данным показателям выявлено не было, $p>0,05$.

Удельный вес первобеременных был выше в группе 2 (20 (50,0%) случаев), однако статистически значимых различий по сравнению с группой 1 (12 (30,0%) случаев) выявлено не было, $p>0,05$. Первородящих женщин было статистически значимо больше в группе 2 (31 (77,5%) случаев), по сравнению с группой 1 (15 (37,5%) случаев, $\chi^2_{1-2}=13,09$, $p<0,001$).

Осложненное течение беременности наблюдалось у большинства пациенток (по 37 (92,5%) случаев в группах исследования). Чаще диагностировались инфекционные осложнения во время беременности (29 (72,5%) и 35 (87,5%) случаев соответственно), анемия (16 (40,0%) и 19 (47,5%) случаев соответственно), гипертензивные расстройства (3 (7,5%) и 8 (20,0%) случаев соответственно) и отеки без значительной протеинурии (2 (5,0%) и 8 (20,0%) случаев соответственно), нарушения количества околоплодных вод (9 (22,5%) и 12 (30,0%) соответственно), однако статистически значимых различий между группами выявлено не было, $p>0,05$.

Для оценки состояния шейки матки перед родоиндукцией было проведено влагищное исследование для определения степени зрелости шейки матки по шкале Bishop (незрелая шейка матки – 0–5 баллов, недостаточно зрелая – 6–7 баллов, зрелая – 8–13 баллов) и выполнена ультразвуковая трансвагинальная цервикометрия с измерением длины сомкнутой части шейки матки. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3
Данные влагищного исследования и ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии у беременных женщин в анализируемых группах, Ме (Q₂₅–Q₇₅) или % [95% ДИ]

Показатель	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Статистическая значимость результатов
Оценка степени зрелости шейки матки по шкале Bishop, баллы	7 (4–8)	5 (3–6)	$p=0,045^1$
Оценка степени зрелости шейки матки по модифицированной шкале Bishop, %			
незрелая (0–5 баллов)	42,5 [27,2; 57,8]	52,5 [37,0; 68,0]	$p=0,371^2$
недостаточно зрелая (6–7 баллов)	30,0 [15,8; 44,2]	35,0 [20,2; 49,8]	$p=0,633^2$
зрелая (8–13 баллов)	27,5 [13,7; 41,3]	12,5 [2,3; 22,7]	$p=0,081^2$
Данные ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии			
Длина сомкнутой части шейки матки, мм	24,5 (20,5–29,5)	30,0 (26,0–31,5)	$p=0,010^2$

Примечания:

¹ расчет статистической значимости с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни;

² расчет статистической значимости с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера при количестве ожидаемых наблюдений менее 5.

При оценке степени зрелости шейки матки по шкале Bishop в группе 2 средний балл (5 (3–6) баллов) был статистически значимо ниже по сравнению с группой 1 (7 (4–8) баллов), $U=570$, $p=0,045$. При влагалищном осмотре в группе 1 чаще у женщин была диагностирована зрелая шейка матки и реже – незрелая шейка матки, однако статистически значимых различий между группами выявлено не было, $p>0,05$. При ультразвуковой цервикометрии длина сомкнутой части шейки матки была статистически значимо больше в группе 2 (30,0 (26,0–31,5) мм) по сравнению с группой 1 (24,5 (20,5–29,5) мм, $U=531,5$, $p=0,010$).

Средний срок родоразрешения в группах исследования составил: в группе 1 – 280 (276–284) дней, в группе 2 – 282 (273–287) дня. В группе 2 срок родоразрешения был несколько больше по сравнению с группой 1, но статистически значимых различий между группами выявлено не было, $p>0,05$.

В группе 2 путем операции кесарева сечения 20 (50,0%) пациенток было родоразрешено по причине дистресса плода в родах (подгруппа 2А) и 20 (50,0%) пациенток по причине аномалий родовой деятельности (подгруппа 2Б).

Для выявления зависимости между концентрацией оксида азота в сыворотке крови беременных женщин и исходами индуцированных родов были рассчитаны средние значения оксида азота в сыворотке крови в анализируемых группах и подгруппах. Данные представлены в табл. 4.

Концентрация оксида азота в сыворотке крови у беременных женщин с успешным исходом индуцированных родов (группа 1) была статистически значимо выше (81,0 (59,5–160,4) мМ/л) по сравнению с группой 2, где индуцированные роды закончились операцией кесарева сечения (53,4 (35,6–66,9) мМ/л, $U=431,5$, $p<0,001$), при этом наименьшие показатели оксида азота были зафиксированы в подгруппе 2Б у беременных женщин с дистрессом плода в родах – 43,7 (25,5–57,8) мМ/л.

Учитывая влияние оксида азота на созревание шейки матки, была проанализирована концентрация оксида азота в зависимости от степени зрелости шейки матки по шкале Bishop. Данные представлены в табл. 5.

Средняя концентрация оксида азота у беременных женщин со зрелой шейкой матки была в 2 раза выше по сравнению с незрелой или недостаточно зрелой шейкой матки ($H(2, N=80) = 8,25$, $p=0,016$). Была выявлена прямая корреляционная зависимость умеренной силы

Таблица 4
Концентрация оксида азота в сыворотке крови беременных женщин в анализируемых группах и подгруппах, Ме (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Подгруппы		Статистическая значимость ре- зультатов
			2А (n=20)	2Б (n=20)	
Концентрация оксида азота, мМ/л	81,0 (59,5–160,4)	53,4 (35,6–66,9)	62,5 (48,4–72,3)	43,7 (25,5–57,8)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-2A}=0,045$ $p_{1-2B}<0,001$ $p_{2A-2B}=0,005$

Примечание: расчет статистической значимости с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни.

Таблица 5

Концентрация оксида азота в сыворотке крови беременных женщин с учетом оценки степени зрелости шейки матки по шкале Bishop, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	Степень зрелости шейки матки по шкале Bishop			Статистическая значимость результатов
	незрелая (0–5 баллов)	недостаточно зрелая (6–7 баллов)	зрелая (8–13 баллов)	
Концентрация оксида азота, мМ/л	61,2 (35,9–70,5)	62,1 (45,9–92,4)	129,6 (57,8–245,7)	p=0,016

Примечание: расчет статистической значимости с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса.

Таблица 6

Данные ROC-анализа расчета порогового значения оксида азота в сыворотке крови для прогнозирования успешного исхода индукции родов

Показатели	Результаты ROC-анализа
Диагностический порог	70,5 мМ/л и более
AUC (95% ДИ), p	0,73 (0,62–0,84)
Чувствительность/специфичность	60,0%/80,0%

между балльной оценкой степени зрелости шейки матки по шкале Bishop и концентрацией оксида азота ($r_s=0,40$, $p<0,001$) и обратная корреляционная зависимость умеренной силы между длиной сомкнутой части шейки матки и концентрацией оксида азота ($r_s=-0,36$, $p=0,001$). Таким образом, представленные данные свидетельствуют о влиянии оксида азота на созревание шейки матки и исход индуцированных родов. Поэтому данный показатель можно использовать для прогнозирования готовности организма к родоиндукции. Для этого с помощью ROC-анализа было рассчитано пороговое значение оксида азота в сыворотке крови для прогнозирования успешного исхода индукции родов. Данные представлены в табл. 6.

Таким образом, при значении оксида азота в сыворотке крови 70,5 мМ/л и более можно прогнозировать родоразрешение через естественные родовые пути при индуцированных родах с чувствительностью 60% и специфичностью 80%.

■ ВЫВОДЫ

1. Оксид азота оказывает значительное влияние на созревание шейки матки, и его концентрация в сыворотке крови коррелирует со степенью зрелости шейки матки ($r_s=0,40$, $p<0,001$) и длиной сомкнутой части шейки матки ($r_s=-0,36$, $p=0,001$).
2. Статистически значимо меньшая концентрация оксида азота наблюдалась в группе индуцированных родов, закончившихся родоразрешением путем операции кесарева сечения, особенно низкие показатели концентрации оксида азота зафиксированы при развитии дистресса плода в родах.
3. Определение оксида азота в сыворотке крови при решении вопроса о родоиндукции может быть полезным для прогнозирования успешного исхода индукции родов при пороговом значении 70,5 мМ/л и более с чувствительностью 60% и специфичностью 80%.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста – Васильев С.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Пересада О.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Курлович И.В.; концепция и дизайн исследования, написание текста – Ващилина Т.П.; сбор материала, обработка материала, написание текста – Семенчук В.Л.; сбор материала, обработка материала, написание текста – Виктор С.А.

Authors' contribution: concept and design of the study, collecting material, processing the material, writing – Vasiliev S.; concept and design of the study, editing – Peresada O.; concept and design of the study, editing – Kurlovich I.; concept and design of the study, writing – Vashchilina T.; collecting material, processing material, writing – Semenchuk V.; collecting material, processing material, writing – Victor S.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stepanov Yu., Kononov I., Zhurbina A., Filippova A. (2004) Arginin v medicinskoj praktike [Arginine in medical practice]. *Zhurn. AMN Ukraini*, 10 (1), pp. 340–352.
2. Choi J.W., Im M.W., Pai S.H. (2002) Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci*, 32 (3), pp. 257–63.
3. Klimashkin A., Nazarov B., Rasul'-Zade Yu. (2012) K voprosu o roli donatorov oksida azota pri razlichnykh akusherskikh sostoyaniyakh [On the role of nitric oxide donors in various obstetric conditions]. *Ukrains'kij himioterapevtichnij zhurnal*, 3 (27).
4. Posiseeva L., Kuz'menko G., Nazarov S., Nazarova A., Panova O. (2007) Issledovanie pokazatelej produkcii oksida azota u beremennykh s razlichnoy gotovnost'yu k rodam [Study of indicators of nitric oxide production in pregnant women with different readiness for childbirth]. *VNMT*, no 3.
5. Kelly A.J., Munson C., Minden L. (2011) Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 6: CD006901. doi: 10.1002/14651858.CD006901.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 05; 12: CD006901. PMID: 21678363.
6. Alimhadzhieva M. (2009) Vliyanie donatorov oksida azota na gemodinamiku v sisteme mat'-placenta-plod i iskhod beremennosti u zhenshchin s gestozom i narusheniem plodovo-placentarnogo krovotoka [Influence of nitric oxide donors on hemodynamics in the mother-placenta-fetus system and pregnancy outcome in women with preeclampsia and impaired fetal-placental blood flow]. *Zh. akush. i zhen. bolezni*, no 5.
7. Zverko V., Maksimovich N., Milosh T. (2010) Nedostatochnoe obrazovanie oksida azota kak odin iz patogeneticheskikh faktorov ugrozy nevnashivaniya beremennosti [Insufficient formation of nitric oxide as one of the pathogenetic factors of the threat of miscarriage]. *Zhurnal GrGMU*, no 3, pp. 60–62.
8. Gaystruk N., Mazchenko O. (2016) Razrabotka effektivnoj sistemy diagnostiki i profilaktiki distressa ploda putem izucheniya metabolicheskikh processov u beremennykh s gipertenzivnymi rasstrojstvami i placentarnoj nedostatochnost'yu [Development of an effective system for the diagnosis and prevention of fetal distress by studying metabolic processes in pregnant women with hypertensive disorders and placental insufficiency]. *Journal of Education, Health and Sport*, 6 (6), pp. 155–176.

Подана/Submitted: 21.09.2021

Принята/Accepted: 22.10.2021

Контакты/Contacts: ivan.kurlovich@gmail.com