

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Бухарова (Морозова) Наталья Игоревна

**НАРУШЕНИЯ ЛАКТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН
С ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ
(ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА,
КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ)**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2023

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Научный консультант: **Железная Анна Александровна**
доктор медицинских наук, профессор
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО

Официальные оппоненты: **Ткаченко Людмила Владимировна**
доктор медицинских наук, профессор
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессор кафедры акушерства и гинекологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования
заслуженный врач Российской Федерации

Петров Юрий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2

Белоненко Геннадий Анатольевич

доктор медицинских наук
ДОНЕЦКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ
ОБЪЕДИНЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
врач-хирург

Ведущая организация: **ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»**

Защита диссертации состоится «27» сентября 2023 года в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 03.2.001.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283048, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, 4 этаж, зал заседаний диссертационного совета.

Тел.: (062) 344-41-51, (062) 311-71-58; факс: (062) 344-40-01;
e-mail: spec-sovet-01-009-01@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 03.2.001.01, к. м. н.

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Грудное вскармливание (ГВ) является формой питания человека, которая сформирована в ходе эволюции и поэтому оно относится к единственному физиологически адекватному питанию новорожденного и грудного ребенка (Ладодо О. Б. и др. 2020; Шабалов Н. П. и др., 2020; Новикова В. А. и др., 2018; Ньюман Дж., Питман Т., 2018; Скворцова В. Л. и др., 2019).

Материнское молоко идеально по своему составу и полностью отвечает потребностям младенца в питании в первые месяцы его жизни (Захарова Н. И., и др., 2018; Senger С. А., 2017; Zhu J., 2019). Поэтому отказ от ГВ или его кратковременность отрицательно сказываются на здоровье новорожденного и приводят к серьезным проблемам со здоровьем в его дальнейшей жизни.

В последние десятилетия в мире, согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), уменьшается количество детей, получающих исключительно ГВ. Из 135 миллионов детей, рождающихся каждый год, только 45 % находятся на ГВ, только 38 % матерей практикуют исключительно ГВ в течение первых шести месяцев (ВОЗ, 2015). В Европе не более 20–25 % матерей кормят первый месяц грудью (ВОЗ и ЮНИСЕФ, 2018), в Англии 25 % детей матери кормят грудью до полугода; в Италии – менее 40 % малышей. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, с 1995 по 2020 год примерно 44 % детей находились на ГВ до полугода. Кормить ребенка до года в 2016 году смогли только 41,2 % матерей, а в 2020 году этот показатель упал до 39,2 % (Росстат, 2016) (Рюмина И. Н., и др., 2019; Строева Л. Е. и др., 2017).

В странах с высоким уровнем дохода продолжительность ГВ меньше, чем в странах с низким и средним уровнями доходов. Исключительно на грудном вскармливании находятся только 37 % детей до 6 месяцев. С одной стороны, это связано с нежеланием женщин кормить детей грудью, с другой, с нарушениями лактации (Иванова Л. А. и др., 2018; Рюмина И. И. и др., 2019; Tita A. T., Doherty L., Roberts S. M., 2019).

На становление лактационной функции молочных желез (МЖ) могут оказывать влияние отягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнез, осложнения течения беременности и родов, и в первую очередь – послеродовые кровотечения, и инфекционные заболевания, среди которых ведущую роль в последние годы играет новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Все вышеизложенное свидетельствует о важной научной и медико-социальной значимости научно-исследовательской работы, предполагающей проведение комплексного изучения проблемы нарушений становления лактационной функции (ЛФ) у родильниц с послеродовыми кровотечениями, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности, и возможности ранней диагностики и своевременной коррекции таких нарушений.

Работа выполнена согласно плану НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом НИР: «Доклиническая диагностика, профилактика и лечение нарушений репродуктивного здоровья у молодежи» (сроки выполнения: 2018–2021 гг., руководители: д.м.н., проф. Долгошапко О. Н., д.м.н. Золото Е. В.); «Влияние вирусных и бактериальных инфекций на репродуктивное здоровье (клиника, диагностика, профилактика, лечение)» (сроки выполнения: 2022–2025 гг., руководитель: член-корр. НАМНУ, д.м.н., проф. Чайка В. К.).

Степень разработанности темы исследования. Вопросам изучения становления лактационной функции и нарушений лактации посвящены работы многих авторов (Киосов А. Ф., 2019; Боровик Т. Э., 2019; Захарова Н. И. и др., 2021; Бушуева Т. В. и др. 2018; Khasanov V. B., 2021; McFadden A. et al., 2017; Taylor, S. N. et al., 2021).

Однако, большинство существующих диагностических методик для ранней диагностики нарушения ЛФ малоинформативны, поскольку диагноз выставляется только лишь к концу периода лактогенеза. Поэтому время для своевременной коррекции оказывается безвозвратно упущенным (Жданова С. И. и др., 2017; Тезиков Ю. В., 2018; Садырина А. Б. и др., 2020; Stoner M. C. D., 2018). Несмотря на существование отдельных публикаций, описывающих связь послеродовых кровотечений и нарушений ЛФ, патогенез данных нарушений на фоне перенесенных послеродовых кровотечений изучен недостаточно (Рамиз Р. М. и др., 2019; Ghaedrahmati M. et al., 2017). Низкая результативность существующих терапевтических методов обусловлена воздействием преимущественно на отдельные звенья патогенеза нарушений лактационной функции (Белокриницкая Т. Е. и др., 2020; Diriba K, et al., 2020; Shiraishi M. et al., 2020).

Не изучены вопросы становления лактационной функции у родильниц, перенесших COVID-19 во время беременности.

Все вышеизложенное побудило нас провести собственное исследование становления лактогенеза, а также нарушений лактационной функции у женщин, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе – у родильниц, перенесших во время беременности COVID-19.

Цель исследования: снизить частоту нарушений лактации при послеродовых кровотечениях, в том числе у родильниц, перенесших во время беременности COVID-19, путем разработки научно-обоснованной программы прогнозирования, ранней диагностики и коррекции нарушений лактационной функции у данной категории пациенток.

Задачи исследования:

1. Установить частоту и основные факторы риска ранних нарушений лактации у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, путем проведения ретроспективного анализа 2000 карт родов родильниц с нарушенной лактацией.

2. Изучить особенности гормонального фона (уровень пролактина, гормонов гипофизарно-гонадной, гипофизарно-адренкортикальной систем, определить их корреляционные взаимосвязи) у женщин с нарушениями лактации вследствие послеродовых кровотечений, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности, в сравнении с условно здоровыми роженицами контрольной группы.

3. Изучить особенности морфологических типов молочных желез по данным ультразвукового исследования и цитоморфологический состав секрета молочных желез у женщин с послеродовыми кровотечениями (в том числе перенесших COVID-19) в пuerperальном периоде.

4. Определить качественный состав молока (содержание белка и микроэлементов) и секреторную активность молочных желез у рожениц изучаемых групп (содержание щелочной фосфатазы и миелопероксидазы).

5. Изучить показатели содержания железосвязывающих белков, некоторых витаминов в сыворотке крови рожениц с послеродовыми кровотечениями, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности, в сравнении с условно здоровыми роженицами.

6. При помощи реографического исследования установить особенности кровообращения в молочных железах женщин исследуемых групп.

7. Изучить особенности психоэмоционального статуса рожениц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе после COVID-19, в сравнении с контрольной группой.

8. Проанализировать количественные и качественные показатели лактации у рожениц с послеродовыми кровотечениями, в том числе перенесших COVID-19, в сравнении с условно здоровыми роженицами контрольной группы.

9. Разработать и внедрить патогенетически обоснованную поэтапную программу прогнозирования, ранней диагностики и коррекции нарушений лактационной функции у рожениц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе с COVID-19 в анамнезе данной беременности, и оценить ее эффективность.

Объект исследования: нарушения лактации у рожениц с послеродовыми кровотечениями, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности.

Предмет исследования: данные ретроспективного исследования особенностей течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, перенесших послеродовые кровотечения; показатели гормонов гипофизарно-гонадной и гипофизарно-адренкортикальной систем (пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, адренкортикотропного гормона, кортизола); показатели клеточного ответа (активность моноцитов крови) и цитологический состав мазка; показатели секреторной активности молочных желез (содержание щелочной фосфатазы и миелопероксидазы) в процессе лактогенеза;

характеристика клеточного ответа в процессе формирования альвеол МЖ; значения перекисного окисления липидов; показатели кровотока в МЖ; характеристики становления ЛФ и качественного состава грудного молока; показатели особенностей инволюции матки; данные психологических особенностей (психологическое тестирование) и практической психологии (психологическое консультирование); показатели клинического, биохимического состояния крови и мочи и данные показателей гемостаза крови у беременных и родильниц, перенесших коронавирусную инфекцию во время беременности; показатели ультразвукового исследования МЖ и матки; данные рентгенографии грудной клетки и компьютерной томографии, эхокардиографии и пульсоксиметрии; показатели ПЦР реакций у беременных и родильниц с коронавирусной инфекцией; показатели содержания некоторых витаминов в сыворотке крови родильниц.

Научная новизна. В диссертации приведено новое решение актуальной проблемы современного акушерства – снижение частоты нарушений лактации при послеродовых кровотечениях.

Уточнены представления о влиянии послеродовых кровотечений на патологическое течение лактогенеза (свидетельство о рационализаторском предложении ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР № 6570 от 03.06.2022).

Впервые установлена связь нарушений лактации и послеродовых кровотечений у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности.

Расширены представления о частоте и факторах риска возникновения нарушений лактации у женщин с послеродовыми кровотечениями, что позволило разработать метод прогнозирования данных нарушений.

Подтверждена связь между уровнями пролактина, гормонами гипофизарно-гонадной и гипофизарно-адренкортикальной систем и процессом становления лактации и уточнен ряд корреляционных взаимосвязей данных показателей.

Впервые изучена секреторная активность МЖ в динамике лактогенеза у женщин с послеродовыми кровотечениями и установлены параллели между морфологическими типами МЖ и цитоморфологической картиной секрета МЖ на этапе раннего лактогенеза у женщин с послеродовыми кровотечениями, что легло в основу рекомендаций по ранней диагностике нарушений ЛФ цитоморфологическим методом.

Впервые изучены клиничко-ультразвуковые параллели нарушений лактации и инволюторных процессов матки, что позволило включить раннюю диагностику и лечение субинволюции матки в комплекс мероприятий, способствующих полноценному становлению лактации.

На основании полученных данных разработана и внедрена научно-обоснованная программа прогнозирования, ранней диагностики и коррекции нарушений ЛФ у родильниц с послеродовыми кровотечениями, и оценена ее

эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертации на основании проведенных исследований доказана роль послеродовых кровотечений и коронавирусной инфекции в нарушении становления биологической системы «мать–новорожденный» по основному связующему звену – ГВ.

Практическое значение результатов исследования заключается в модернизации прогнозирования, ранней диагностики и коррекции ранних нарушений лактации у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе имеющих в анамнезе данной беременности перенесенный COVID-19.

Внедрение разработанной методики прогнозирования и ранней диагностики нарушений лактогенеза позволяет уменьшить частоту нарушений лактации у родильниц с послеродовыми кровотечениями, в том числе после перенесенного COVID-19.

Использование этапной предикции и превенции патологического лактогенеза позволяет своевременно выделять группу высокого риска по развитию нарушений лактации и осуществлять поэтапную коррекцию данной патологии послеродового периода.

Разработанный комплексный метод ранней диагностики нарушений лактационной функции у женщин с послеродовыми кровотечениями, в том числе перенесших COVID-19 во время беременности, воздействующий на основные механизмы нарушения формирования лактационной функции, оптимизирует становление лактации, снижает частоту нарушений лактации, улучшает качественные и количественные показатели ГВ (свидетельство о рационализаторском предложении ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР №6539 от 27.01.2022).

Методология и методы исследования. В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Исследования проводились в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА и ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ Г. МАКЕЕВКА.

Все этапы исследования были утверждены специалистами комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол №13/5-1 от 13.02.2020 г.

Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, для достижения которых, были использованы современные клинические; лабораторные (биохимические, гормональные, цитоморфологический); инструментальные методы (ультразвуковое исследование МЖ и матки; реографический метод; рентгенография и компьютерная томография грудной клетки, эхокардиография и пульсоксиметрия (у беременных на фоне COVID-19)); гравиметрический метод определения количества молока; психологические (психологическое тестирование и психологическое консультирование) и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Послеродовые кровотечения являются ведущим фактором риска развития нарушений лактационной функции, в особенности у родильниц, перенесших COVID-19 во время беременности.

2. В патогенезе нарушений лактационной функции при послеродовых кровотечениях ведущая роль принадлежит:

- дефициту белков и витаминов;
- нарушению сократительной способности матки;
- нарушению психологической адаптации;
- нарушениям регулирующих становление лактации гормональных механизмов (в первую очередь, снижению уровня пролактина в сыворотке крови).

Вследствие этого происходит нарушение кровообращения в молочных железах, эластичности и тонуса сосудов, нарушение клеточных процессов формирования альвеолярной структуры молочной железы, возрастание уровня перекисного окисления липидов. Все описанные нарушения у пациенток, перенесших COVID-19 во время беременности, выражены значительно и глубже.

3. При помощи доступных цитоморфологического, ультразвукового и реографического методов возможна ранняя диагностика нарушений лактации, и, следовательно, своевременное проведение корректирующих мероприятий.

4. Разработанный нами патогенетически обоснованный комплекс ранней диагностики и корректирующей терапии нарушений лактации в группе женщин с послеродовыми кровотечениями, направленный на восполнение дефицитов, нормализацию инволюции матки, психологическую адаптацию женщин, становление рефлекса отделения молока, функциональную стимуляцию базального уровня пролактина, улучшение местной микроциркуляции совершенствует врачебную тактику у женщин с послеродовыми кровотечениями, является эффективным и безопасным.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения и результаты исследования были апробированы на XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019); XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2021); IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (Донецк, 2020); V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (Донецк, 2021); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы диагностики, профилактики и лечения COVID-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии» (Донецк, 2021); on-line Пленуме

Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» 29–30 июня 2020 г.» (Москва, 2020); Международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» (Донецк, 2020); Республиканской научно-практической конференции «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи» (Донецк, 2020); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждает ... болезнь» (Донецк, 2021); научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье семьи» (Донецк, 2021); научно-практической конференции «Каспий и глобальные вызовы» (Астрахань, 2022).

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседании Комитета по биоэтике при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (22.09.2022, протокол № 3), на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (26.10.22, протокол № 8), на заседании Аprobационного семинара по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» при диссертационном совете Д 01.009.01 (30.11.2022, протокол № 1).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и целесообразность проведения исследования, сформулированы рабочая гипотеза, цель и задачи, определен дизайн исследования.

Диссертантом выполнен отбор пациенток и формирование групп, проведен ретроспективный анализ, самостоятельно проведены клинические и ряд инструментальных исследований. Лабораторные методы исследования и ультразвуковое исследование проведены совместно со специалистами соответствующего профиля. Анализ и интерпретация полученных результатов, формулирование научных положений и выводов выполнены автором самостоятельно.

Автором разработана программа корригирующей терапии родильницам с нарушениями лактации, выполнено внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение и учебный процесс.

Диссертантом подготовлены и внедрены три рационализаторских предложения, данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 32 научные работы, из них 11 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы научного исследования используются в работе: ДОНЕЦКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА; ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА Г. МАКЕЕВКА; ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ «СЕМЬЯ И ЗДОРОВЬЕ» Г. ГОРЛОВКА; ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА № 6 Г. МАКЕЕВКИ»; ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 9 Г. ДОНЕЦКА»; «ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ № 3 ГОРОДА ДОНЕЦКА» МЗ ДНР.

Результаты исследования используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

По результатам проведенного исследования подготовлены и внедрены три рационализаторских предложения: «Ранняя диагностика нарушений лактации у женщин с послеродовыми кровотечениями» (№ 6539 от 27.01.22); «Прогнозирование нарушений лактации у родильниц с ранними послеродовыми кровотечениями» (№ 6570 от 03.06.22), «Лечение гематометры в послеродовом периоде» (№ 6284 от 19.03.2019).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 316 страницах печатного текста (основной текст – 277 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, главы описания методологии и методов исследования, семи глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы состоит из 306 наименований использованных литературных источников (210 – кириллицей и 96 – латиницей). Работа иллюстрирована 60 таблицами (одна из которых занимает одну полную страницу) и 31 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Исследования проведены за период с 2010 по 2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» РЕСПУБЛИКАНСКОГО ДОНЕЦКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА и ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА Г. МАКЕЕВКА МЗ ДНР.

Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям,

предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствует полученное решение этического комитета ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО).

Перед обследованием все женщины были проинформированы о характере клинического исследования, назначения лекарственных препаратов и возможных побочных эффектов. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в них.

В соответствии с целью и задачами исследования был разработан его дизайн (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 2000 историй родов (2010–2020 гг.) родильниц с нарушенной лактацией для изучения эпидемиологии заболевания. Из них послеродовые кровотечения встречались у 616 (30,8 %) женщин – основная группа на данном этапе исследования. Сравнение проводили с данными 50 историй родов условно здоровых женщин без нарушений лактации и послеродовых кровотечений (контрольная группа). Анализировали следующие параметры: возраст родильниц, социальный статус, паритет, соматический и акушерско-гинекологический анамнез, особенности течения беременности и родов.

На втором этапе было проведено проспективное клинико-инструментальное и лабораторное обследование 262 родильниц с нарушенной лактацией и послеродовыми кровотечениями, которые составили основную группу. В свою очередь, основная группа была разделена на две подгруппы: I подгруппа – 206 родильниц с нарушенной лактацией и послеродовыми кровотечениями, не перенесших COVID-19, и 56 родильниц (II подгруппа) с нарушенной лактацией и послеродовыми кровотечениями, которые во время беременности перенесли COVID-19. Целью второго этапа было расширение данных о патогенезе нарушений ЛФ у данной категории для разработки программы прогнозирования, ранней диагностики и корригирующих мероприятий. Контрольную группу составили 50 условно здоровых родильниц без послеродовых кровотечений и нарушений ЛФ, не имевших в анамнезе COVID-19.

На этом этапе проводилось: изучение перестройки гормональной системы организма родильниц с послеродовыми кровотечениями в период становления лактации; изучение клеточных механизмов нарушений лактации, связанных с процессом формирования альвеол МЖ; изучение развития альвеолярной структуры паренхимы МЖ и цитологического состава молозива; исследование секреторной активности МЖ (содержание щелочной фосфатазы и миелопероксидазы) в процессе лактогенеза у родильниц с послеродовыми кровотечениями и разным уровнем лактации; определение значения перекисного окисления липидов в развитии нарушений лактации; изучение особенностей кровотока МЖ при нормальной лактации и ее нарушениях; изучение особенностей лактации у женщин с послеродовыми кровотечениями после перенесенной коронавирусной инфекции; изучение становления ЛФ и качественного состава грудного молока у матерей, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе и после COVID-19; изучение влияния срока лактации на состав грудного молока; выяснение причин отказа от ГВ; исследование особенностей инволюции матки у родильниц с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе после перенесенного COVID-19; изучение показателей содержания некоторых витаминов в сыворотке крови родильниц изучаемых групп; установление психологических особенностей родильниц с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе и после COVID-19;

изучение динамики психологического состояния и принципов адаптации; разработка послеродовой реабилитации родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе и после COVID-19.

На третьем этапе была проведена оценка эффективности разработанной программы прогнозирования, ранней диагностики и корригирующих мероприятий нарушений ЛФ у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе после перенесенного COVID-19. Каждая группа путем случайного распределения была рандомизирована на подгруппы. В подгруппах О проводили наблюдение, обследование и лечение в соответствии с разработанной методикой, в подгруппах С – в соответствии с существующими протоколами. Проанализирована и определена эффективность данной системы и целесообразность широкого внедрения в учреждениях здравоохранения.

Критериями включения в исследование явились: возраст 18–42 года, наличие нарушения лактации, перенесенное послеродовое кровотечение (объем кровопотери до 1000 мл), а также информированное добровольное согласие женщины на участие в исследовании и публикацию результатов в научной печати.

Критериями исключения явились: абсолютные и относительные противопоказания для грудного вскармливания со стороны матери и ребенка (острые инфекционные, кроме COVID-19), психические, онкологические заболевания матери, эндокринопатии, алкогольная и наркотическая зависимость у матери, аномалии развития сосков); антенатальная гибель плода; также не включали в исследование женщин с преэклампсией тяжелой степени, преждевременными родами (в сроке до 34 нед. гестации), кровопотерей более 1000 мл; случаи кровотечения, повлекшие за собой гистерэктомию; перенесенный во время беременности COVID-19 средней и тяжелой степени.

При выполнении диссертационной работы использовались клинические, лабораторные (биохимические, гормональные, цитоморфологические) диагностические тесты, ультразвуковое исследование; методы фундаментальной (психологическое тестирование) и практической психологии (психологическое консультирование); методы статистической обработки.

Лабораторные исследования: анализ крови с определением абсолютного и относительного количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (гемоконцентрация), лейкоцитов, тромбоцитов, показателей лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи: альбуминурия, лейкоцитурия, гемоглобинурия. В числе биохимических показателей определяли концентрацию общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина, уровни трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ); уровень кальция и магния, мочевины и креатинина; показатели протромбинового времени (ПВ), МНО и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

ЛФ оценивали путем определения суточного объема молока гравиметрическим методом, с учетом потребности в нем новорожденного, на

3-и на 5-е сутки послеродового периода. Количество молока, необходимое новорожденному в сутки, определяли по формуле Н. Ф. Филатова в модификации Г. И. Зайцевой для детей первых 10 дней жизни: Суточное количество молока (мл) = 2 % массы тела ребенка при рождении × n, где n – день жизни ребенка. Степень тяжести ранних нарушений лактации оценивалась с учетом дефицита молока от суточной потребности ребенка.

Для выявления степени нарушения лактации использовали классификацию Кулакова В. И. (Барабаш Н. А., 2016): I степень – дефицит молока не более 25 % суточной потребности ребенка; II степень – не более 50 %; III степень – не более 75 %; IV степень – дефицит молока более 75 % суточной потребности в нем ребенка. У рожениц всех групп на 3-и и 5-е сутки послеродового периода проводилась оценка качественного состава секрета МЖ.

Одновременно в первые трое суток послеродового периода проводили забор молозива для прогнозирования и диагностики ранних нарушений лактации цитоморфологическим методом (Королева И. М., 2020; Соловьев А. Е., 2022). Данный метод основан на оценке уровня встречаемости клеточных элементов и агрегационной способности лейкоцитов секрета МЖ в динамике первых трех суток послеродового периода. В результате исследования делали заключение о морфологическом типе мазка (динамичный, переходный, инертный). При наличии переходного и инертного морфотипов диагностировали патологическое течение лактогенеза.

Специфическая лабораторная диагностика – детекция РНК SARS COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Отбор проб проводился медицинским работником перинатального центра по COVID-19 с использованием средств индивидуальной защиты. Биологические материалы: мазок из носоглотки и ротоглотки. У больных с подозрительным и вероятным случаем COVID-19 при отрицательном результате ПЦР проводился иммунологический метод диагностики COVID-19: метод иммуноферментного анализа.

Определение содержания белка в грудном молоке осуществляли методом Къельдаля, содержания кальция и магния – спектрометрическим методом атомной абсорбции, цинка и железа – атомно-абсорбционным методом, содержания фосфора – спектрофотометрическим методом.

Малоновый диальдегид является конечным продуктом, который позволяет оценить состояние системы перекисного окисления липидов. Определение концентрации малонового диальдегида (МДА) изучалось в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Основной функцией церулоплазмينا является защита липидных мембран от перекисного окисления липидов (Чайка В. К. и др., 2021). Уровень церулоплазмينا определяли в плазме крови по методу Равина. Принцип метода основан на окислении р-фенилендиамина церулоплазмином.

Определение сывороточного белка трансферрина содержание которого

напрямую отражает уровень железа в сыворотке, проводилось в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом. Определение лактоферрина проводилось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Лактоферрин способен подавлять генерацию токсичных радикалов и относится к полифункциональным белкам грудного молока (Ханафиев Г. Х. и др., 2017). Лактоферрин относится к группе трансферринов. Определение активности щелочной фосфатазы грудного молока проводили методом азосочетаний. Миелопероксидазу лейкоцитов секрета МЖ определяли с помощью бензидинового метода.

С целью изучения клеточного ответа в процессе формирования альвеол МЖ у женщин с послеродовыми кровотечениями и разным уровнем лактации была исследована моноцитарная активность крови. Исследования проводили с помощью подсчета относительного количества больших моноцитов на многофункциональном счетчике и анализаторе клеток Multisizer MS-4.

Методом ИФА изучали уровень гормонов, определяли в сыворотке крови: пролактин, адренкортикотропный гормон (АКТГ), эстрадиол, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), кортизол. Исследования проведены на иммуноферментном планшетном анализаторе Stat Fax 303+ (США).

Определение уровня витаминов в сыворотке крови проводили иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией на приборе Elecsys 2010 («Roche Diagnostics GmbH», Германия).

Для оценки психологического статуса использовались методы фундаментальной (психологическое тестирование – шкала Гамильтона) и практической психологии (психологическое консультирование) (Шумовская О. А., 2018). Психологическое интервью проводилось для выявления наиболее значимых проблем психологической адаптации матерей. Для исследования уровня тревоги использовалась шкала тревоги Гамильтона (HARS). При исследовании уровня депрессии использовалась шкала депрессии Гамильтона (HRDS).

Всем обследованным женщинам проводилась эхомаммография с помощью ультразвуковой системы Sono Scape S20 Exp (с каналом доплера) датчиками с частотой от 7 до 9 МГц.

Для оценки и контроля состояния матки и ее придатков на 3-и сутки послеродового периода проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате Toshiba Xario – 660A (с каналом доплера). Оценивали структуру и толщину эндометрия, контуры, фиксировали наличие деформации полости матки. Определялась величина переднезаднего размера, ширина матки и ее высота, после чего подсчитывался объем матки.

С целью выявления особенностей кровоснабжения МЖ проводили реографию с помощью приставки к полиграфу «Biosomb 5» (производство ВНР) и реографа Р4-02 Львовского завода радиоэлектронной медицинской аппаратуры.

Компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки выполняли с использованием необходимой защиты и обязательным получением информированного согласия пациента на проведение этого вида исследования на аппарате Toshiba TSX-032 ALEXSON Toshiba Medical system corporation Япония, 2012.

Рентгенографию органов грудной клетки проводили только тем пациенткам, которым невозможно было выполнить КТ с помощью передвижного рентгенографического палатного разборного портативного аппарата «Моби Рен-4-МТ».

Для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии проводили пульсоксиметрию.

При выявленной дыхательной недостаточности беременным проводили эхокардиографию на аппарате «ASPEN» (США) по стандартной методике.

Для проведения ультразвуковой терапии мы применяли аппарат УЗТ 3.06.

Эффективность предложенного нами комплекса организационных, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий оценивали по суточному объему секретируемого молока и его относительной достаточности с учетом потребности новорожденного. Результат проведенной терапии рассматривался как «хороший» при нормализации лактации. Как «удовлетворительный» эффект оценивали в тех случаях, когда объем молока увеличивался до 75 % суточной потребности. Нами также были оценены отдаленные результаты продолжительности лактации.

Статистическая обработка результатов исследования. Нами был проведен дискриминантный анализ полученных данных и сформулировано правило прогноза нарушений лактации у родильниц с послеродовыми кровотечениями, позволяющее еще в родильном зале выделить группу риска по развитию нарушений лактации и проводить раннюю диагностику и корригирующие мероприятия.

Обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS Statistics версия 21 (лицензия № 20130626-3) (StatSoft Inc., USA), совместимой с продуктами «Microsoft Office 2013», на персональном компьютере Hewlett-Packard (USA) в среде Windows 10. Для каждой исследуемой характеристики с параметрическим распределением производили расчет следующих параметров: для количественных показателей M – средняя арифметическая величина, для качественных показателей – частота в % и ошибка репрезентативности. Для сопоставления параметрических распределений использовали показатель статистической значимости различий (p).

Для анализа связи между параметрическими показателями применяли методы корреляционного и регрессионного анализа.

Оценку статистической значимости различий между величинами параметрического распределения проводили с помощью критерия Стьюдента (t).

В работе проведен анализ параметрических и непараметрических распределений величин. Для каждой исследуемой характеристики с непараметрическим распределением производили расчет следующих параметров:

Me – медиана (50 % квартиль). В рамках параметрической статистики данные записывались как $M \pm m$ (где M – среднее по выборке, m – стандартное отклонение). Связь между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (χ^2) и Спирмена (R) с последующим установлением его значимости по критерию t . При этом считали умеренной зависимостью коэффициент корреляции от 0,3 до 0,7; сильной – более 0,7. Для параметрических и непараметрических распределений статистическая разница между величинами считалась достоверной при ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. При проведении ретроспективного этапа установлено неблагоприятное влияние ряда факторов на становление лактации. Выявлена ведущая роль следующих факторов в развитии нарушений ЛФ: ожирение у 192 (31,2 %); сердечно-сосудистые заболевания у 180 (29,2 %); самопроизвольные выкидыши на ранних у 166 (26,9 %) и поздних сроках беременности у 160 (26,0 %); искусственные аборт у 206 (33,4 %); возраст матери (31–36 лет) у 199 (32,3 %), осложнения в предыдущих родах у 84 (13,7 %); служащие 32,3 % (в контроле 16,0 %).

В проспективном исследовании установлено, что в группе женщин с послеродовыми кровотечениями имеются достоверные отличия показателей гормонов гипофизарно-гонадной системы (Таблица 1), играющих ключевую роль в становлении лактации.

В послеродовом периоде в организме женщины происходит гормональная перестройка, которая связана с прекращением действия фетоплацентарного комплекса. При становлении лактации в группе женщин с достаточной лактацией наблюдается падение уровня гормонов гипофизарно-яичниковой системы (Таблица 1). Уровень ЛГ и эстрадиола снижается к 5-му дню соответственно в 6,4 раза и в 6,3 раза, и ФСГ – в 19,0 раз. Эти изменения происходят на фоне высокой положительной корреляции между уровнями лютеинизирующего гормона и эстрадиолом ($r = +0,7845$; $p < 0,05$) и умеренной корреляции между фолликулостимулирующим гормоном и эстрадиолом ($r = +0,4569$; $p < 0,05$). При этом коэффициент корреляции между уровнями пролактина и эстрадиола составляет $r = -0,5475$; $p < 0,05$. В то же время в группе женщин с нарушенной лактацией существенного падения гормонов не наблюдается.

Таблица 1 – Концентрация пролактина и гормонов гипофизарно-гонадной системы в сыворотке крови женщин с послеродовыми кровотечениями в процессе становления лактации ($M \pm m$)

Гормоны	Группа женщин с нарушением лактационной функции (n=206)			Группа женщин с достаточной лактацией (n=50)		
	M±m			M±m		
	Дни лактации					
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Пролактин, мкЕД/мл	3811,1±233,4*	3121,4±121,4**	2938,4±391,4***	4427,3±336,4	4497,4±139,5	3378,2±497,8
ЛГ, мкЕД/мл	89,5±4,6*	87,1±4,3**	86,8±3,2***	139,5±5,7	89,4±5,2	21,8±4,9
ФСГ, мкЕД/мл	26,1±0,3*	25,5±0,1**	24,8±0,1***	49,5±0,3	2,7±0,3	2,6±0,3
Эстрадиол, пмоль/л	982,4±32,1	912,7±16,2**	852,3±11,1***	989,1±34,3	332,4±17,9	156,1±11,9
Коэффициент пролактин / эстрадиол	3,87 ± 0,02	3,41 ± 0,01	3,44 ± 0,02	4,48 ± 0,02	13,53 ± 0,02	21,64 ± 0,02
Примечания: * – различия между группами достоверны в 1-е сутки послеродового периода при $p < 0,05$; ** – различия между группами достоверны на 3-и сутки послеродового периода при $p < 0,05$; *** – различия между группами достоверны на 5-е сутки послеродового периода при $p < 0,05$						

В динамике становления лактации в группе женщин с достаточной лактацией отмечается прогрессивное нарастание отношения пролактин / эстрадиол.

Таким образом, снижение уровня половых стероидов в послеродовом периоде и в дальнейшем при высокой секреции пролактина является пусковым механизмом в развитии секреции молока у женщин.

В день родов наблюдался высокий уровень секреции адренкортикотропного гормона и кортизола. Это можно объяснить усиленной секрецией стрессовых гормонов, поскольку сама родовая деятельность играет роль сильного стрессового фактора. Затем в норме наблюдается нормализация секреции этих гормонов. Уровень АКТГ в основной группе в 1-е сутки после родов составил $52,3 \pm 9,2$ нг/мл, в контрольной группе $56,8 \pm 9,6$ нг/мл. На 3-и сутки уровень АКТГ в группе женщин, перенесших послеродовые кровотечения, был $52,1 \pm 4,1$ нг/мл, и на 5-е сутки – $49,6 \pm 1,3$ нг/мл, в то время как в контрольной группе уровень АКТГ наблюдался на 3-и сутки – $36,4 \pm 4,5$ нг/мл, и на 5-е сутки $17,2 \pm 1,6$ нг/мл.

Уровень кортизола составил соответственно $1321,5 \pm 121,1$ нг/мл, $1320,1 \pm 102,4$ нг/мл, $1291,8 \pm 82,1$ нг/мл, в контрольной группе: $1339,5 \pm 125,9$ нг/мл, $889,6 \pm 105,6$ нг/мл, $551,8 \pm 82,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

Таким образом, в контрольной группе по сравнению с днем родов наблюдалось снижение уровня АКТГ к 5-му дню в 3,3 раза, а кортизола – в 2,4 раза. В основной же группе этого не происходит, уровень стрессовых гормонов в динамике первых пяти суток послеродового периода остается высоким. В то же время у женщин с достаточной лактацией отмечается постепенное снижение коэффициента АКТГ/кортизол, что объясняется повышением чувствительности коры надпочечников к адренокортикотропной стимуляции: в 1-е сутки 0,042, на 5-е сутки 0,031. В группе женщин с нарушенной лактацией наблюдается незначительное снижение коэффициента АКТГ/кортизол и он составляет на 1-е сутки – 0,038; на 3-и сутки – 0,037; на 5-е сутки – 0,036 ($p < 0,05$).

Немаловажную роль в становлении лактации играют гормоны гипофизарно-адренокортикальной системы. В группе женщин с достаточной лактацией к моменту завершения лактогенеза установилась высокая степень положительной корреляции между уровнем пролактина и АКТГ ($r = +0,7027$; $p < 0,05$), пролактина и кортизола ($r = +0,5223$; $p < 0,05$), что подтверждает участие этих гормонов в развитии лактогенеза. К моменту завершения лактогенеза в группе женщин с нарушенной лактацией наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем пролактина и АКТГ ($r = -0,6028$; $p < 0,05$), пролактина и кортизола ($r = -0,5213$; $p < 0,05$).

При изучении цитологического состава секрета МЖ при нарушенной лактации были выявлены характерные черты: мазок был беден молочно-жировыми шариками, клеточный состав секрета был скудным (Рисунок 2). Изучение агрегатного состояния показало полное отсутствие агрегации лейкоцитов. В 73 (35,4 %) случаях молочно-жировые шарики в мазке присутствовали в умеренном количестве, а соматические клетки и лейкоциты были единичными в поле зрения.

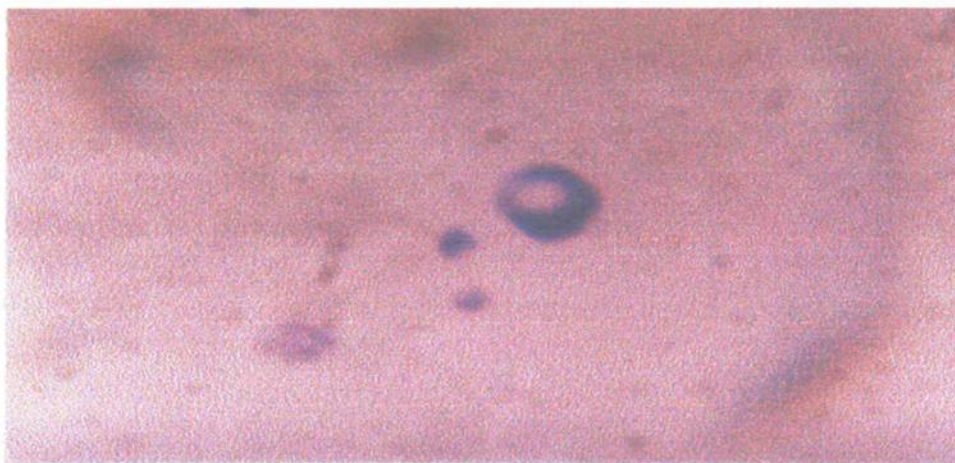


Рисунок 2 – Цитологическая картина секрета молочной железы
родильницы при нарушенной лактации.

В мазке мало молочно-жировых шариков.

Присутствуют единичные лейкоциты. Метиленовый синий. Об. 90 ок. 10

В случае, представленном на Рисунке 3, на третьи сутки после родов мазок характеризовался бедным клеточным составом (Рисунок 3).

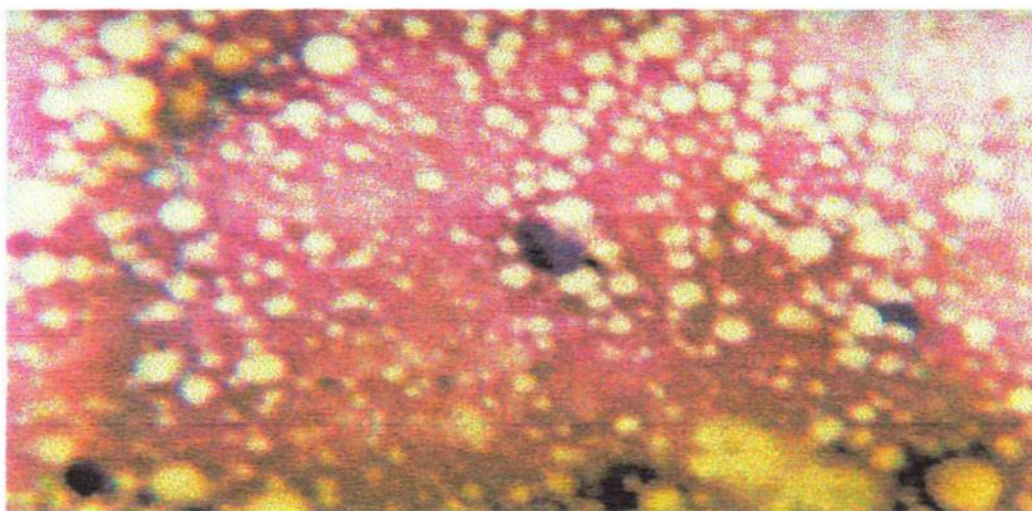


Рисунок 3 – Цитологическая картина секрета молочной железы
родильницы с нарушенной лактацией на 3-и сутки.

Секрет беден клеточным составом.

Метиленовый синий. Об. 90 ок. 10

В последующем, на 5-е сутки, отмечалось снижение количества молочно-жировых шариков, снижение количества лейкоцитов и соматических клеток в сравнении с контрольной группой (Рисунок 4).

При феномене агрегации лейкоцитов и достаточном выходе лейкоцитов суточный объем молока был в 2 раза больше, чем при отсутствии агрегации.

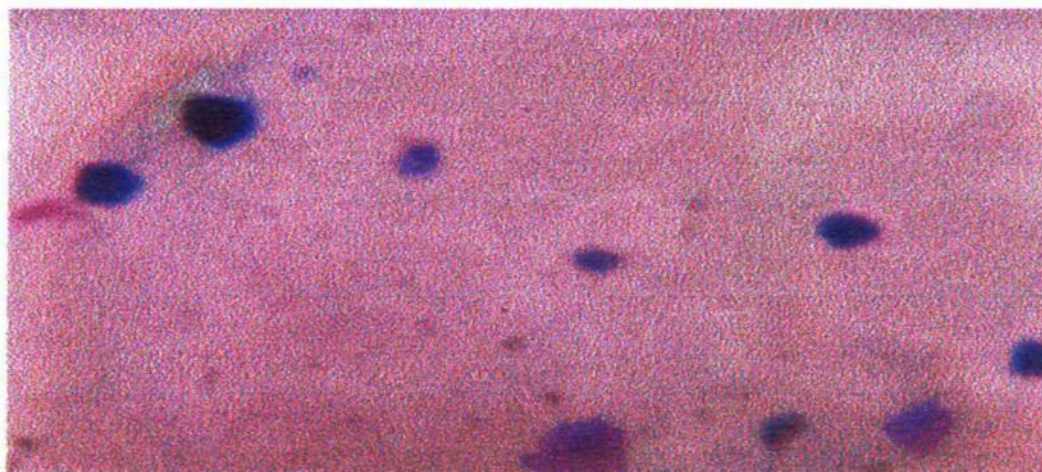


Рисунок 4 – Цитологическая картина секрета молочной железы здоровой родильницы на 5-е сутки.

Увеличение количества молочно-жировых шариков.
Метиленовый синий. Об. 90 ок. 10.

Проведенные исследования клеточного состояния секрета МЖ позволили выявить наличие трех морфологических типов мазков, которые отражают готовность МЖ к полноценной лактации. Первый морфологический тип мазка характерен для пациенток с достаточной лактацией, второй (переходный) встречается у пациенток как с достаточной лактацией, так и с нарушением ЛФ. Третий тип мазка встречался только у пациенток с секреторной недостаточностью МЖ.

У женщин с достаточной секреторной активностью молочных желез лейкоциты находились в состоянии агрегации, причем, этот феномен наблюдался при первом морфологическом типе мазка, когда выход лейкоцитов соответствует первым суткам послеродового периода. При феномене агрегации лейкоцитов и достаточном выходе лейкоцитов суточный объем молока был в 2 раза больше, чем при отсутствии агрегации.

Установлено, что у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, имеется снижение показателей миелопероксидазы и щелочной фосфатазы (средний цитохимический коэффициент (СЦК)). В первые сутки после родов большая часть лейкоцитов секрета МЖ не давала реакции на миелопероксидазу, в результате этого СЦК – $0,41 \pm 0,13 \%$, в контрольной группе – $0,82 \pm 0,28 \%$ ($p < 0,05$). Не отмечено увеличения СЦК в динамике при нарушении лактации. В 1-е сутки после родов СЦК щелочной фосфатазы составил $0,21 \pm 0,11 \%$, на 3-и сутки – $0,36 \pm 0,21 \%$, в контроле – $1,07 \pm 0,21 \%$ и $1,09 \pm 0,11 \%$ ($p < 0,05$). В группе женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, СЦК соответственно для миелопероксидазы составил на 1-е сутки – $0,43 \pm 0,11 \%$, на 3-и сутки – $0,46 \pm 0,12 \%$. СЦК для щелочной фосфатазы составил соответственно – $0,21 \pm 0,11 \%$ и $0,36 \pm 0,13 \%$, что значимо ниже в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Нами была выявлена параллель между активностью ферментов и секреторной активностью МЖ. Исследование активности щелочной фосфатазы лейкоцитов секрета МЖ показало, что у родильниц с достаточной лактацией она была в 3–4 раза выше, чем у родильниц с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения. Снижение активности щелочной фосфатазы лейкоцитов секрета МЖ следует рассматривать как следствие нарушенной гормональной регуляции процесса лактации.

Изучение моноцитарной активности у женщин с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, показало, что имеются существенные различия с контролем. При достаточной лактации уровень метаболических активных клеток был существенно выше ($71,0 \pm 2,4 \%$) по сравнению с женщинами с нарушенной лактацией ($52,2 \pm 3,2 \%$) ($p < 0,05$). В то же время имело место изменение фагоцитарной активности. Показатели фагоцитирующих моноцитов составили соответственно $12,1 \pm 1,1 \%$ и $7,2 \pm 2,2 \%$ ($p < 0,05$). Коэффициент функционально активных клеток составил при достаточной лактации $1,8 \pm 0,1$, а при нарушенной лактации – $1,4 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Таким образом, у женщин с нарушениями лактации на фоне послеродовых кровотечений наблюдался более низкий уровень метаболической и фагоцитарной активности моноцитов в сравнении с контролем.

При нарушении ЛФ отмечался рост концентрации свободных радикалов, что подтверждается повышением в секрете МЖ концентрации малонового диальдегида ($12,7 \pm 0,36$ мкмоль/л) по сравнению с группой с достаточной лактацией ($9,1 \pm 0,34$ мкмоль/л ($p < 0,05$)).

Также наблюдался достоверно более высокий уровень церулоплазмينا ($0,46 \pm 0,01$ г/л) по сравнению с женщинами с достаточной лактацией ($0,29 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,05$). Повышение уровня церулоплазмينا объясняется компенсаторной реакцией, так как его основной функцией является защита липидных мембран от перекисного окисления липидов.

Коэффициент церулоплазмин-трансферрин в исследуемых группах составил соответственно 0,16 и 0,09, что свидетельствует о повышении антиокислительной активности крови.

Оценка визуальных показателей объемных реограмм позволила выявить существенные различия между группами. Реографический индекс (РИ) в группе женщин с достаточной лактацией на 3-и сутки составил $1,12 \pm 0,05$, в основной группе $0,54 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Амплитудно-частотный показатель (АЧП) был также выше в группе с достаточной лактацией по сравнению с основной группой, соответственно: $1,32 \pm 0,05$ и $0,63 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). На 5-е сутки, соответственно: РИ- $1,21 \pm 0,05$ и $0,49 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$); АЧП- $1,44 \pm 0,05$ и $0,54 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

Доля родильниц в основной группе с нарушением лактации I степени составила 48,5 %; II степени – 28,2 %; III степени – 15,1 %; IV степени – 6,3 %. Агалактия встречалась в 1,9 %. Продолжительность лактации у женщин на фоне перенесенных послеродовых кровотечений зависит от степени нарушений

лактации. У женщин при послеродовых кровотечениях продолжительность лактации составила: при I степени нарушения лактации – $31,0 \pm 1,2$ нед.; соответственно при II степени – $24,0 \pm 3,3$ нед; при III степени – $3,1 \pm 0,7$ нед.; при IV степени – $4,0 \pm 1,2$ нед. Самая короткая продолжительность лактации наблюдались при нарушении лактации III степени – $3,1 \pm 0,7$ нед.

Средний уровень содержания белка в молоке в группе женщин с нарушенной лактацией в 1-е, 3-и и 5-е сутки был значимо ниже по сравнению с женщинами с достаточной лактацией. Как и в группе с достаточной лактацией, имела место динамика снижения содержания белка и фосфора в грудном молоке. Количество магния, цинка, кальция и железа в контрольной группе оставалось стабильным, содержание кальция и железа в основной группе в динамике снижалось, 5-м суткам различия с контролем были достоверными ($p < 0,05$).

Грудное вскармливание в подгруппе I женщин с нарушенной лактацией вследствие послеродовых кровотечений завершили до 3 месяцев 80 (38,9 %), до 6 месяцев 122 (59,2 %) женщин (Рисунок 5).

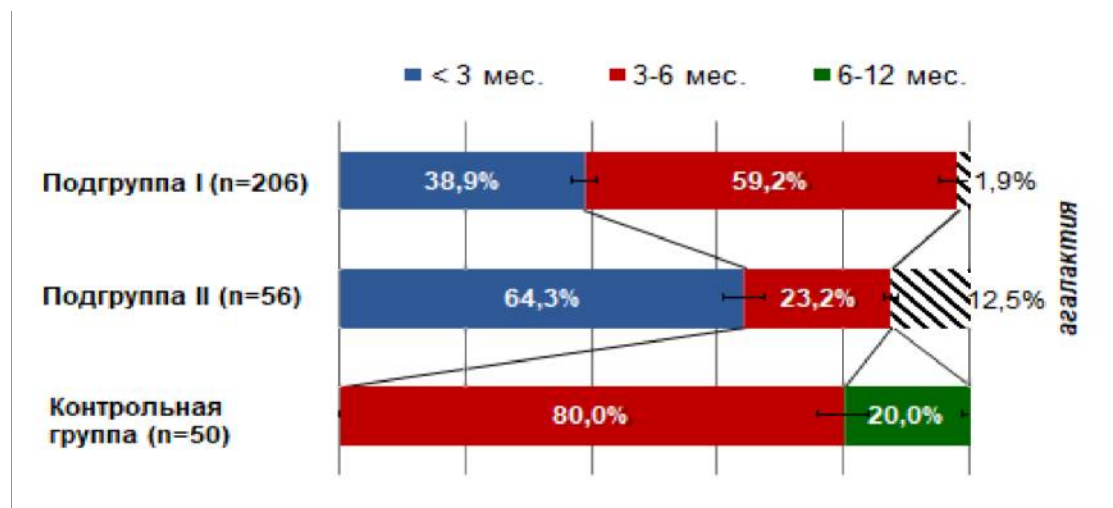


Рисунок 5 – Длительность грудного вскармливания в исследуемых группах

В подгруппе II (с COVID-19) кормили до 3-х месяцев – 36 (64,3 %), до 6-ти месяцев – 13 (23,2 %) женщин. Случаев ГВ более 6 месяцев в данной подгруппе не наблюдалось. В контрольной группе свыше 6 месяцев кормили 40 женщин (80,0 %) и свыше 12 месяцев – 10 (20,0 %).

Самой распространенной причиной прекращения ГВ в 170 (82,5 %) случаях оказалось отсутствие молока или его недостаточное количество, по мнению женщин. Также 17 (8,3 %) женщин завершили вскармливание в связи с выходом на работу, а 19 (9,2 %) женщин отметили, что завершили вскармливание в связи с приемом антибактериальных препаратов (Рисунок 6).

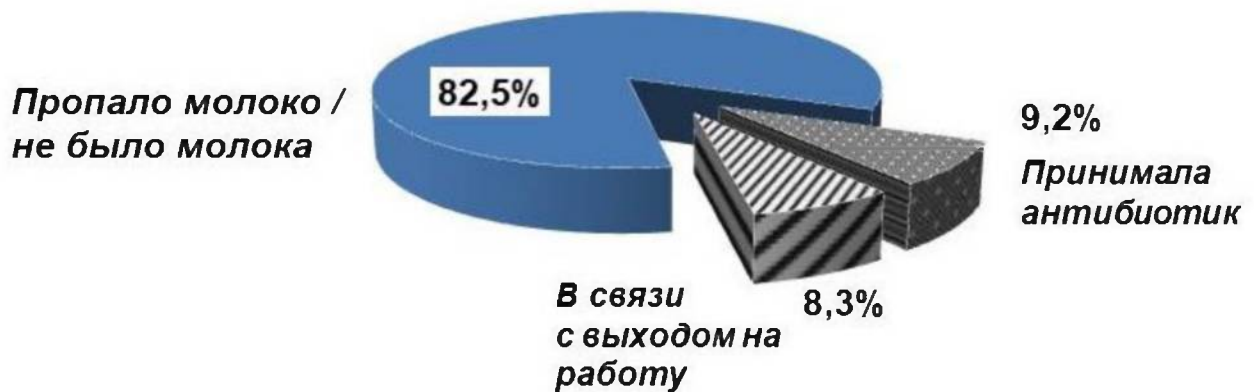


Рисунок 6 – Структура причин отказа от грудного вскармливания

Нами были выявлены значимые проблемы психологической адаптации у матерей с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения. Это, прежде всего, чувство вины, связанное с перенесенными послеродовыми кровотечениями, несоответствие произошедшего исхода их ожиданиям в 86,9 % случаев, неверие в успех по уходу за новорожденным у 69,6 %. Почти в половине случаев (43,5 %) отмечено отсутствие поддержки со стороны близких. Оторванность от семьи – в 100 % случаев. Недостаточность информации – в 92,2 % случаев. Отсутствие или неадекватность поддержки со стороны медработников – в 11,1 % случаев. Перегруженность сообщаемой информацией медицинскими терминами – в 100 %. У женщин с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, тревога встречалась у 100,0 % пациенток, тогда как в контроле лишь у 14,0 %. Причем тяжелая степень выраженности тревожного расстройства у пациенток с послеродовыми кровотечениями встречалась в 87,4 %, а средней степени в 12,6 %, в контроле же пациенток с тяжелой степенью тревоги не было. При объективной оценке уровня тревоги по шкале Гамильтона симптомы клинически значимой тревоги зарегистрированы у женщин с послеродовыми кровотечениями значительно чаще, средние баллы по этой шкале на 3-и сутки в 3,2 раза выше ($37,4 \pm 4,3$ баллов), чем у женщин с полноценной лактацией ($12,0 \pm 5,6$ баллов). Средний балл уровня депрессии по шкале Гамильтона в подгруппах основной группы был в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе: $16,6 \pm 0,5$, $16,9 \pm 0,8$ баллов и $9,6 \pm 0,3$ баллов соответственно ($p < 0,05$).

С целью изучения структурных изменений в МЖ нами определялись УЗИ-морфотипы у обследованных женщин. Установлено, что все женщины контрольной группы – 50 (100,0 %) имели в послеродовом периоде «лактационный» морфотип, что свидетельствует об окончательном завершении морфофункциональной перестройки МЖ.

В послеродовом периоде в группе женщин с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения ($n = 206$), на 1-е сутки после родов,

морфотип «беременности» был представлен в 147 (71,4 %) наблюдений ($\chi^2 = 30,21$ при $p < 0,05$ по сравнению с группой с достаточной лактацией). На 3-и сутки морфотип «беременности с расширенными протоками» в 121 (58,7 %) ($\chi^2 = 44,43$ при $p < 0,05$) и морфотип «лактационный» представлен в 85 (41,3 %) случаев ($p < 0,05$ в сравнении с группой с достаточной лактацией).

У родильниц с послеродовыми кровотечениями отмечалось достоверное увеличение объема тела матки по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Объем матки у женщин нарушенной лактацией был в 1,6 раза больше ($7,1 \text{ см}^3$), чем у женщин с достаточной лактацией ($4,4 \text{ см}^3$). Субинволюция матки зарегистрирована в подгруппе I в 21,1 %, в подгруппе II в 53,3 %. В контрольной группе субинволюции не наблюдалось.

Установлена частота встречаемости нарушений лактации у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения и ассоциированные с коронавирусной инфекцией. В подгруппе II основной группы структура нарушений лактации по степеням выглядела следующим образом: I степень – у 5 (8,9 %), II степень – 16 (28,6 %), III степень – 18 (32,1 %), IV степень – 10 (17,9%) ($p < 0,05$). Имело место преобладание II и III степени. Агалактия встречалась у 7 (12,5%) родильниц. Продолжительность лактации в подгруппе II составила: при недостаточности лактации I степени – $24,6 \pm 2,4$ недель; при II степени – $21,3 \pm 2,7$ недели; III степени – $3,2 \pm 0,9$ недели; при IV степени – $3,0 \pm 1,1$ недели. Грудное вскармливание у пациенток с COVID-19 от 6 до 12 месяцев не наблюдалось.

У женщин с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения и COVID-19, наблюдается дефицит витаминов и минералов. Дефицит витамина А наблюдался у 21 (80,8 %) пациенток с ранними послеродовыми кровотечениями и у 24 (80,0 %) пациенток с поздними; дефицит витамина D соответственно у 22 (84,6 %) женщин и у 24 (80,8 %) ($p \leq 0,01$); дефицит витамина С – у 25 (96,1 %) и 27 (90,0 %); дефицит витамина B1 – у 20 (76,9 %) и у 23 (76,7 %); дефицит витамина B2 – у 24 (92,3 %) и у 20 (66,7 %); дефицит витамина B6 – у 16 (61,5 %) и у 27 (90,2 %); дефицит витамина B12 наблюдался в 100 % у всех женщин с послеродовыми кровотечениями; дефицит никотинамида был выявлен у 11 (42,3 %) и у 8 (26,7 %); дефицит пантотеновой кислоты регистрировался у 6 (23,1 %) и у 4 (13,3 %), соответственно, по сравнению с группой с достаточной лактацией $p < 0,05$; дефицит фолиевой кислоты отмечен у 21 (80,8 %) и у 17 (56,7 %) женщин с послеродовыми кровотечениями; дефицит йода у 20 (76,9 %) и у 24 (80,0 %) женщин по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Витамин Е был в пределах нормы во всех группах и дефицита его не наблюдалось.

На III этапе на основании полученных данных была разработана и внедрена комплексная патогенетически обоснованная программа организационных, диагностических и корригирующих мероприятий. Основные принципы разработанного комплексного подхода заключаются в следующем.

Организационные мероприятия

1. Родильницам, перенесшим послеродовые кровотечения, целесообразно проводить оценку степени риска нарушений лактационной функции по приведенной нами формуле, и раннюю диагностику (в первые сутки) нарушений ЛФ с использованием нижеописанного цитоморфологического метода как информативного и наиболее доступного для применения в практическом здравоохранении, и динамической оценкой УЗИ – морфологического типа МЖ.

2. На кафедрах последипломного обучения врачей-акушеров-гинекологов необходимо введение материалов данного исследования в курс обучения врачей интернов, ординаторов, а также слушателей циклов повышения квалификации, стажировки и профессиональной переподготовки по специальности «Акушерство и гинекология».

Ранняя диагностика нарушений лактации при помощи цитоморфологического метода выполняется следующим образом. В 1-е, 3-и и 5-е сутки послеродового периода готовятся мазки из капли молозива на предметном стекле, высыхание на открытом воздухе составляет около 6–7 часов, после чего производится фиксация мазков в парах 40 % формальдегида в течение 7–10 минут, промывание их в проточной воде в течение 1–1,5 минут, окраска 0,1 % водным раствором метиленового синего, экспозиция 30–45 секунд. Исследование проводится с помощью бинокулярного светового микроскопа «Микромед 3 вар. 2–20» с использованием масляной иммерсии. В первые сутки у родильниц с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, отмечаются следующие характерные изменения в мазке: мазок беден молочно-жировыми шариками, клеточный состав секрета скудный (редкие эпителиальные и малочисленные лейкоциты). На 5-е сутки увеличения количества молочно-жировых шариков не отмечается. Для женщин с нарушенной лактацией характерно отсутствие феномена агрегации лейкоцитов. Для недостаточного лактогенеза характерно преобладание «инертного» или «переходного» типа мазка. В норме преобладает «динамичный тип» мазка.

Также, с целью ранней диагностики нарушений ЛФ рекомендуется проводить динамическую оценку УЗИ – морфологического типа МЖ. В норме происходит смена УЗИ морфологического типа «беременности» на «лактационный». При нарушениях ЛФ присутствует УЗИ-морфотип «беременности с расширенными протоками».

Программа корректирующих мероприятий включает: восполнение дефицита белка путем организации сбалансированного 5-ти разового питания, богатого белками, витаминами и микроэлементами (для родильниц, перенесших во время беременности COVID-19, дополнительное назначение сертифицированных белковых коктейлей); компенсация дефицита витаминов и микроэлементов поливитаминовыми и минеральными комплексами, имеющими более высокое содержание по сравнению с аналогами железа; проведение

психологической адаптации для нормализации психоэмоциональный статуса; применение фиточая (равное содержание плодов фенхеля, аниса, тмина и листьев крапивы, заваривание 1 пакетик весом 1,5 грамма на 200 мл кипятка, настаивание 15 минут) 2 раза в день с целью увеличения продукции молока; проведение ультразвуковой терапии для улучшения микроциркуляции в молочных железах; ранняя диагностика и лечение субинволюции матки (окситоцином по стандартной методике).

Первый компонент корригирующих мероприятий включает проведение сеанса психологической адаптации квалифицированным психологом в 1-е сутки после родов после исследования уровня тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона. Родильницам, перенесшим во время беременности COVID-19, рекомендовано минимум 3 таких сеанса, а по индивидуальным показаниям (определяет психолог) и больше.

Если на 3-и сутки после родов лактация не появляется или остается неполноценной, добавляется фиточай для улучшения лактации 2 раза в день и ультразвуковая терапия (так как она улучшает микроциркуляцию, питание тканей, обменные процессы).

Рекомендуется в обязательном порядке выполнять раннюю диагностику субинволюции матки (УЗИ матки на 3-и сутки послеродового периода проводить 100 % родильниц, перенесших послеродовые кровотечения) и ее своевременное лечение по стандартной схеме.

Ультразвуковая терапия назначается с 3-х суток послеродового периода 1 раз в день от 3 до 7 сеансов.

Все компоненты разработанной методики являются безопасными для здоровья матери и ребенка, их изолированное стимулирующее влияние на лактацию изучено, однако важно, что применение этих компонентов в едином комплексе ранее не проводилось. Организационные и диагностические мероприятия предложены нами впервые.

У пациенток с нарушенной лактацией вследствие перенесенных послеродовых кровотечений без COVID-19, получавших коррекцию лечебных мероприятий по разработанной методике (подгруппа O1), на 5-е сутки послеродового периода зарегистрирован достоверно более низкий уровень тревоги ($20,2 \pm 5,1$ баллов по шкале Гамильтона) в сравнении с пациентками, получавшими традиционное лечение (подгруппа C1) – $37,4 \pm 4,3$ баллов ($p < 0,05$). Уровень тревоги в подгруппе женщин с нарушенной лактацией вследствие перенесенных послеродовых кровотечений с COVID-19, получавших коррекцию лечебных мероприятий по разработанной методике (O2), составил на 5-е сутки в среднем $27,8 \pm 5,3$ баллов, в то время как в подгруппе C2 (получавших лечение по традиционной методике) соответственно, $42,1 \pm 4,1$ баллов ($p < 0,05$). В подгруппе с достаточной лактацией тревога отмечалась на незначительном уровне ($12,0 \pm 5,6$ баллов). Доля пациенток с нарушенной лактацией после перенесенных послеродовых кровотечений с отсутствием тревоги в подгруппе пациенток O1 (получавших

разработанный комплекс корригирующих мероприятий) на пятые сутки составляла 33,0 %, в то время как в подгруппе С1 (получавших традиционное лечение) пациенток с отсутствием тревоги не наблюдалось. Доля пациенток с отсутствием тревоги в подгруппе пациенток О2, перенесших послеродовые кровотечения и COVID-19, и получавших разработанное нами лечения, к 5-м суткам увеличилась в 2,7 раза и составила 30,8 %, в то время как в подгруппе С2 (получавших традиционное лечение) пациенток с отсутствием тревоги не наблюдалось ($p < 0,05$). В подгруппе О1 основной группы доля рожениц со средней степенью тревоги составила 48,1 %, а в подгруппе получавших традиционное лечение (С1) – 45,0 %. В подгруппе О1 значительно меньше доля рожениц с проявлениями тревоги тяжелой степени: 18,9 % в подгруппе О1, и 55,0 % в подгруппе С1 ($p < 0,05$). В подгруппе О2 основной группы в большинстве у пациенток определялась средняя степень тревоги (42,3 %), и в подгруппе сравнения С2 соответственно у 60,0 %.

Эффективность комплексной программы нарушений лактации оценивалась методологическими стандартами эффективности доказательной медицины. Применение только психологической адаптации оправдано на ранних сроках лактации, когда уровень пролактина достигает максимальных значений. Поэтому, если на 3-и сутки после родов лактация оставалась неполноценной, то добавляли фиточай, и ультразвуковую терапию.

Проведенные исследования показали, что у женщин с послеродовыми кровотечениями с нарушенной лактацией под влиянием использованной терапии наблюдалось снижение напряженности перекисного окисления липидов: снижение уровня малонового диальдегида с $12,7 \pm 0,36$ мкмоль/л при недостаточной лактации до $9,1 \pm 0,34$ мкмоль/л при нормализации ЛФ ($p < 0,05$).

У пациенток с нарушенной ЛФ вследствие перенесенных послеродовых кровотечений, получавших разработанный комплекс корригирующих мероприятий (подгруппа О1) объем секреции молока был больше в 1,6 раза ($94,0 \pm 12,0$ мл/сут) по сравнению с подгруппой С1, получавших традиционное лечение ($59,0 \pm 10,1$ мл/сут, $p < 0,05$) на 3-и сутки после родов. На 6-е сутки после родов объем секреции молока увеличился и был больше в 2,1 раза в подгруппе О1 по сравнению с третьими сутками после родов и в 2,2 раза по сравнению с подгруппой С1.

В подгруппе О1 (в которой применялся разработанный комплекс корригирующих мероприятий) грудью кормили детей до 6 месяцев 75,5 % женщин, в подгруппе же С1 (традиционное лечение) – 62,0 %, ($p < 0,05$). Среди рожениц с нарушенной лактацией вследствие послеродовых кровотечений, перенесших COVID-19 (подгруппа О2), кормили до 6 месяцев – 57,7 %, в подгруппе С2 – 26,7 %, $p < 0,05$.

Отмечено удлинение периода ГВ в среднем на $3,8 \pm 0,7$ недель у рожениц с послеродовыми кровотечениями при применении разработанной нами методики, а при перенесенном во время беременности COVID-19 на

2,5 ± 0,9 недель. Снижение частоты нарушений лактации отмечено на 48,4 % и на 42,2 % соответственно.

Комплексная программа коррекции нарушений лактации позволяет воздействовать на основные звенья патогенеза нарушений лактации, значительно улучшая показатели лактации у женщин с таким действующим фактором высокого риска как послеродовые кровотечения, является доступным для современных учреждений родовспоможения, безопасным для диады «мать-новорожденный» и может быть рекомендована для широкого применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения лактационной функции – важная медико-социальная проблема, тесно связанная с демографическими показателями и оказывающая влияние на состояние здоровья матери и ребенка. Послеродовые кровотечения, осложненный акушерский и соматический анамнез, инфекции, в первую очередь новая коронавирусная инфекция, а также нарушения психологической адаптации в послеродовом периоде неблагоприятно сказываются на становлении ЛФ, в конечном итоге реализуясь низкими показателями грудного вскармливания. Приоритетами в решении данной проблемы является профилактическая направленность и ранняя диагностика и коррекция нарушений ЛФ, так как именно проведение корригирующих мероприятий в первые несколько суток послеродового периода оказывают решающее влияние на становление лактации и отдаленные показатели грудного вскармливания.

Полученные в ходе данного исследования результаты подтвердили рабочую гипотезу о том, что у рожениц с послеродовыми кровотечениями выше частота нарушений лактации, и дали основания для разработки и внедрения патогенетически обоснованной программы прогнозирования, ранней диагностики и своевременной коррекции нарушений лактационной функции у данной категории. Внедрение разработанной программы организационных, диагностических и корригирующих мероприятий в практическое здравоохранение позволило снизить частоту нарушений лактации у рожениц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе после COVID-19, на 48,4 % и на 42,2 % соответственно; и привело к улучшению качественных и количественных показателей ГВ: увеличению объема секреции молока в 1,6 раза на 3-и сутки после родов, по сравнению с подгруппой, получавшей традиционное лечение и в 2,1 раза к 6-м суткам; удлинению периода грудного вскармливания в среднем на 3,8 ± 0,7 недель у рожениц с послеродовыми кровотечениями, а при перенесенном во время беременности COVID-19 на 2,5 ± 0,9 недель.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе предложено новое решение актуальной научно-практической проблемы современного акушерства – снижение частоты нарушений лактации у родильниц с послеродовыми кровотечениями, в том числе после COVID-19. На основании изучения основных аспектов патогенеза, дифференцированных подходов к ранней диагностике и коррекции нарушений лактационной функции у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе после COVID-19, разработана и внедрена научно обоснованная программа организационных, диагностических и корригирующих мероприятий нарушений лактационной функции у данной категории.

1. При проведении ретроспективного клинико-статистического анализа 2000 историй родов у родильниц с нарушенной лактацией установлено достоверное влияние послеродовых кровотечений как ведущего фактора, неблагоприятно влияющего на лактацию (30,8 %). Кроме того, выявлены следующие основные факторы риска развития нарушений лактационной функции: возраст старше 30 лет у 32,3 % (в контроле 16,0 %); ожирение у 31,2 % (в контроле 8,0 %); сердечно-сосудистые заболевания у 29,2 % (в контроле 22,0 %); самопроизвольные выкидыши на ранних (26,9 %) и поздних сроках беременности (26,0 %) (в контроле 12,4 % и 2,2 % соответственно); искусственные аборты у 33,4 % (в контроле 30,0 %); осложнения в предыдущих родах 13,7 % (в контроле 5,6 %); служащие 32,3 % (в контроле 16,0 %).

2. Доказана прогностическая значимость показателей основного лактогенного гормона – пролактина, гормонов гипофизарно-гонадной, гипофизарно-адренокортикальной систем в развитии недостаточности лактационной функции:

А) в отличие от контрольной группы, у родильниц с послеродовыми кровотечениями не происходит повышения уровня пролактина в динамике первых 5-ти суток послеродового периода. У здоровых родильниц контрольной группы (без нарушений лактации) в динамике этих суток происходит снижение ЛГ и ФСГ, АКТГ и кортизола, чего не происходит при нарушении лактации;

Б) в основной группе выявлен ряд корреляционных взаимосвязей между гормонами, участвующими в процессе лактогенеза: высокая положительная корреляция между уровнями ЛГ и эстрадиола ($r = +0,7845$; $p < 0,05$) и умеренная корреляция между ФСГ и эстрадиолом ($r = +0,4569$; $p < 0,05$), уровнями пролактина и эстрадиола ($r = -0,5475$; $p < 0,05$); положительная корреляция между уровнем пролактина и АКТГ ($r = +0,7027$; $p < 0,05$), пролактина и кортизола ($r = +0,5223$; $p < 0,05$).

3. Доказано, что у женщин с послеродовыми кровотечениями имеются неблагоприятные особенности морфологических типов молочных желез, более выраженные в подгруппе пациенток, перенесших COVID-19 во время беременности:

А) у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, не происходит

структурная дифференцировка ткани молочной железы (маммогенез незавершен): в подгруппе I основной группы доказано достоверное преобладание морфотипа «беременности с расширенными протоками» на 5-е сутки послеродового периода у 52,9 %, в подгруппе пациенток, перенесших COVID-19, у 89,3 %, в контроле же у 100,0 % родильниц морфотип «лактационный» ($p < 0,05$);

Б) «Переходный» тип мазка секрета молочных желез на 5-е сутки преобладал в подгруппе родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, у 43,8 %, в подгруппе родильниц, перенесших послеродовые кровотечения после COVID-19, – у 39,3 % родильниц; инертный тип мазка, соответственно, у 36,7 % и 60,7 %. В контрольной группе у 100 % родильниц имел место «динамичный» тип мазка.

4. Установлено, что у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, имеется снижение показателей миелопероксидазы и щелочной фосфатазы СЦК. В первые сутки после родов большая часть лейкоцитов секрета МЖ не давала реакции на миелопероксидазу, в результате этого СЦК – $0,41 \pm 0,13$ %, в контрольной группе – $0,82 \pm 0,28$ % ($p < 0,05$). Не отмечено увеличения СЦК в динамике при нарушении лактации. В 1-е сутки после родов СЦК щелочной фосфатазы составил $0,21 \pm 0,11$ %, на 3-и сутки – $0,36 \pm 0,21$ %, в контроле – $1,07 \pm 0,21$ % и $1,09 \pm 0,11$ % ($p < 0,05$). В группе женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, СЦК соответственно для миелопероксидазы составил на 1-е сутки – $0,43 \pm 0,11$ %, на 3-и сутки – $0,46 \pm 0,12$ %. СЦК для щелочной фосфатазы составил соответственно – $0,21 \pm 0,11$ % и $0,36 \pm 0,13$ % (с контролем $p < 0,05$).

5. У пациенток, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе COVID-19, в сравнении с условно здоровыми родильницами выявлен дефицит железосвязывающих белков, витаминов С, D, В₁₂ в сыворотке крови. У женщин с нарушенной лактацией наблюдался высокий уровень церулоплазмينا: $0,46 \pm 0,01$ г/л, в контроле $0,29 \pm 0,03$ г/л. Коэффициент церулоплазмин-трансферрин составил соответственно 0,16 и 0,09, что свидетельствует о повышении антиокислительной активности крови. Уровень лактоферрина у женщин с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, был ниже, чем в контроле, соответственно $5,87 \pm 0,5$ г/л и $9,7 \pm 0,6$ г/л. Более выраженный дефицит витаминов наблюдался в группе родильниц, перенесших COVID-19 во время беременности по сравнению с группой без COVID-19: витамина С соответственно у 92,9 % и у 66,0 %. Дефицит витамина D составил соответственно 82,1 % и 55,3 %. Дефицит витамина В₁₂ наблюдался в 100 % у всех женщин с послеродовыми кровотечениями.

6. При проведении реографии у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, установлены нарушения тонуса сосудов и затруднение притока крови: малый угол подъема систолической волны и замедленный ее подъем, а также изменение высоты подъема основной волны реограмм. Реографический индекс в группе женщин с нарушенной лактацией на 3-и сутки после родов

составил $0,54 \pm 0,02$, в контроле – $1,12 \pm 0,05$. Амплитудно-частотный показатель был также выше в группе с достаточной лактацией по сравнению с группой с нарушенной лактацией и составил соответственно $1,32 \pm 0,05$ и $0,63 \pm 0,04$.

7. Установлены нарушения психоэмоционального статуса у родильниц с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения, в том числе после коронавирусной инфекции. Средний балл уровня депрессии по шкале Гамильтона в подгруппах основной группы был в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе: $16,6 \pm 0,5$, $16,9 \pm 0,8$ баллов и $9,6 \pm 0,3$ баллов соответственно ($p < 0,05$). Симптомы клинически значимой тревоги зарегистрированы у женщин с послеродовыми кровотечениями значительно чаще – средние баллы по шкале Гамильтона на 3-и сутки в 3,2 раза выше ($37,4 \pm 4,3$ баллов), чем у женщин с полноценной лактацией ($12,0 \pm 5,6$ баллов).

8. У родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, установлены различия показателей лактационной функции в сравнении с контролем: на 5-е сутки послеродового периода выявлено снижение объема молока в сравнении с контролем в 1,8 раза ($p < 0,05$) в подгруппе без COVID-19 и в 2,3 раза в подгруппе после перенесенного COVID-19. Доля родильниц в подгруппах основной группы с нарушением лактации I степени составила – 48,5 % и 8,9 %; II степени – 28,2 % и 28,6 %; III степени – 15,1 % и 32,1 %; IV степени – 6,3 % и 17,9 %. Агалактия имела место в 1,9 % и 12,5 % соответственно (различие с контролем достоверно для обеих подгрупп, $p < 0,05$). Продолжительность лактации у женщин на фоне перенесенных послеродовых кровотечений зависит от степени нарушений лактации. Самая короткая продолжительность лактации наблюдались при нарушении лактации III степени – $3,1 \pm 0,7$ нед и $3,2 \pm 0,9$ нед. У родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, преобладала недостаточность лактации I степени, а в подгруппе после перенесенного COVID-19 преобладала недостаточность лактации III степени.

9. Разработанная программа прогнозирования, ранней диагностики и коррекции нарушений становления лактации у женщин с послеродовыми кровотечениями является патогенетически обоснованной, ее практическое применение приводит к увеличению объема секреции молока в 1,6 раза на 3-и сутки после родов, по сравнению с подгруппой, получавшей традиционное лечение и в 2,1 раза к 6-м суткам; удлинению периода грудного вскармливания в среднем на $3,8 \pm 0,7$ недель у родильниц с послеродовыми кровотечениями, а при перенесенном во время беременности COVID-19 на $2,5 \pm 0,9$ недель. Снижение частоты нарушений лактации отмечено на 48,4 % и на 42,2 % соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, следует относить к группе высокого риска нарушения становления лактационной функции.

2. Диагностику лактационной функции молочных желез в послеродовом периоде рекомендуется проводить с учетом цитологического состава молозива, динамической оценкой УЗИ – морфологического типа МЖ. В норме преобладает «динамичный» тип мазка, смена УЗИ морфологического типа «беременности» на «лактационный». Для недостаточного лактогенеза характерно преобладание «инертного» или «переходного» типа мазка, УЗИ-морфотип «беременности с расширенными протоками».

3. Для прогнозирования ранних нарушений лактации рекомендуется применять формулу прогноза нарушений лактации у родильниц с послеродовыми кровотечениями, позволяющую еще в родильном зале выделить группу риска по развитию нарушений лактации и проводить раннюю диагностику. Прогностический индекс S вычисляют по формуле:

$$S=4326X1+0,1714X2+0,3432X3-1,0674X4-0,6325X5+1,4371X6-0,2215X7-0,1841X8++1,51372, \text{ где}$$

X1 – возраст: старше 30 лет, то X1 = 1, если нет, то X1 = 0;

X2 – послеродовые кровотечения: если пациентка повторнородящая, то X2 = 1, если нет, то X2 = 0;

X3 – ожирение: если да, то X3 = 1, если нет, то X3 = 0;

X4 – сердечно-сосудистые заболевания: если да, то X4 = 1, если нет, то X4 = 0;

X5 – нарушения лактации: если пациентка повторнородящая, то X5 = 1, если нет, то X5 = 0;

X6 – самопроизвольные выкидыши: если пациентка повторнобеременная, то X6 = 1, если нет, то X5 = 0;

X7 – искусственные аборты: если да, то X7 = 1, если нет, то X7 = 0;

X8 – осложнения в предыдущих родах: если да, то X8 = 1, если нет, то X8 = 0.

При значении полученного индекса S менее нуля прогнозируют высокий риск развития нарушений лактации у женщин с послеродовыми кровотечениями, а если значение S больше или равно нулю, то делают заключение об отсутствии данного риска.

4. С целью коррекции нарушений лактации у родильниц, перенесших послеродовые кровотечения, необходимо в ранние сутки послеродового периода проводить следующие корректирующие мероприятия:

а) восполнение дефицита белка, витаминов и микроэлементов (сбалансированное 5-разовое питание, поливитаминно-минеральные комплексы, для перенесших COVID-19 во время беременности дополнительно белковые коктейли 1 раз в сутки);

б) проведение психологического тестирования и сеансов психологической адаптации для нормализации психоэмоционального статуса (лечебные сеансы с психологом до достижения клинического эффекта);

в) ранняя диагностика (3-и сутки) и лечение субинволюции матки (по стандартной схеме);

г) применение фиточая (равное содержание плодов фенхеля, аниса, тмина и листьев крапивы, заваривание 1 пакетик весом 1,5 грамма на 200 мл кипятка, настаивание 15 минут) 2 раза в день для увеличения объема молока;

д) проведение ультразвуковой терапии для улучшения микроциркуляции в молочных железах до достижения достаточной лактации, 3–7 процедур.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Высокая частота послеродовых кровотечений и связанных с ними нарушений лактационной функции делают данную проблему актуальной и значимой. Перспективным является дальнейшее всестороннее изучение патогенетических взаимосвязей психологического статуса родильниц и его влияния на пролонгацию ГВ.

Выявленная связь между послеродовыми кровотечениями и нарушением становления лактации делает актуальными дальнейшие исследования по уточнению механизмов развития нарушений лактогенеза.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР, в которых изложены основные научные результаты диссертации (статьи):

1. **Морозова, Н. И.** Секреторная активность молочных желез у женщин с послеродовыми кровотечениями. / **Н. И. Морозова** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, №3. – С. 30–33.
2. **Морозова, Н. И.** Психологические аспекты лактогенеза у женщин с послеродовыми кровотечениями. / **Н. И. Морозова** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, №2. – С. 21–25.
3. **Морозова, Н. И.** Мониторинг лактации у женщин с COVID-19 при патологическом течении послеродового периода. / **Н. И. Морозова** // Университетская клиника. – 2021. – № 2 (39). – С. 100–105.
4. **Морозова, Н. И.** Предикторы нарушений лактогенеза. / **Н. И. Морозова** // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, №1. – С. 145–150.
5. **Морозова, Н. И.** Ценность цитологического исследования секрета молочных желез в ранней диагностике нарушений лактации. / **Н. И. Морозова** // Новообразование. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 93–96.
6. **Морозова, Н. И.** Изменения качественного состава грудного молока у родильниц с послеродовыми кровотечениями при нарушенной лактации / **Н. И. Морозова** // Университетская клиника . – 2022. – №3 (44). – С. 67–70.
7. **Морозова, Н. И.** Перекисное окисление липидов при нарушениях лактации у родильниц с послеродовыми кровотечениями. / **Н. И. Морозова** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, №1. – С. 25–28.
8. **Морозова, Н. И.** Характеристика клеточного ответа у женщин с нарушенной лактацией и послеродовыми кровотечениями. / **Н. И. Морозова**// Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 31, №3. – С. 233–236.
9. **Морозова, Н. И.** Особенности лактации и грудное вскармливание у пациенток с COVID-19 / **Н. И. Морозова** // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 31, №3. – С. 217–222.
10. **Морозова, Н. И.** Лактационная функция и качественный состав грудного молока у родильниц с послеродовыми кровотечениями. / **Н. И. Морозова** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, №3. – С. 20–23.

Другие публикации по теме диссертации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР (статьи, литературные обзоры):

11. Современные принципы грудного вскармливания (обзор литературы) / В. Э. Люлько, С. А. Ласачко, Н. А. Морозова, **Н. И. Морозова**, Т. И. Холодняк // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С.100–106. *(Диссертантом собрана часть клинического материала и сделаны выводы).*

Публикации в нерецензуемых изданиях (статьи):

12. Допплерография маточных сосудов у родильниц с интраоперационными факторами риска по развитию осложнений в послеродовом периоде / Н. А. Морозова, А. А. Железная, Э. Б. Яковлева, **Н. И. Морозова** // Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики: сборник научных трудов / ред. И. Р. Швиренко, Н. А. Добровольская. – Донецк: ДонНМУ им. М. Горького, 2017. – Том III, Выпуск 2 (5). – С. 273–277. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, сформулированы выводы исследования).*

13. Морозова, Н. А. Лактация у женщин на фоне преэклампсии беременности / Н. А. Морозова, А. А. Железная, **Н. И. Морозова** // Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики. – Сборник научных трудов. – 2017. – Т. III. – Выпуск №1 (4). – С. 48–53. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

14. Нейромедиаторно-гормональные особенности становления лактационной функции у женщин / Н. А. Морозова, С. А. Ласачко, А. А. Железная, Э. Б. Яковлева, **Н. И. Морозова** // East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). – 2019. – Part.1, №11 (51). – С. 22–27. *(Диссертант провела клиническое исследование, обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования).*

15. **Морозова, Н. И.** Оценка лактационной функции и качественного состава грудного молока у женщин в послеродовом периоде / **Н. И. Морозова**, Н. А. Морозова, Т. В. Мосейчук // Проблемные вопросы педагогики и медицины. – Сборник научных трудов памяти профессора Е. М. Витебского. – 2021. – Выпуск XVI. – С. 119–123. *(Диссертант разрабатывала концепцию и дизайн исследования, проводила поиск, анализ и обобщение литературных данных, собирала клинко-anamнестические и лабораторные данные женщин; выполняла математическую обработку результатов).*

16. **Морозова, Н. И.** Нарушения лактации как следствие послеродовых кровотечений / **Н. И. Морозова**, А. А. Железная, Н. А. Морозова // Материалы Международной научно-практической конференции «Каспий и глобальные вызовы», 23–24 мая 2022 г. – Сборник научных трудов. Астраханский государственный университет. – 2022. – С. 337–341. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

Тезисы:

17. **Морозова, Н. И.** Активность показателей ферментов лейкоцитов молозива у пациенток с нарушениями лактации. / **Н. И. Морозова** // Материалы V Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать ... болезнь», 11–12 ноября 2021. – Университетская клиника. – Приложение II. – 2021. – С. 322–323.

18. Кровоснабжение молочных желез в послеоперационном периоде / Н. А. Морозова, А. А. Железная, **Н. И. Морозова**, В. В. Вустенко, Ю. Г. Сенчакова // Материалы конгресса «XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине», 21–24 января 2019. – Москва, 2019. – С. 102–103. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

19. Соматотропин как маркер лактационной функции / Н. А. Морозова, А. А. Железная, **Н. И. Морозова**, В. Н. Таций, Ю. Г. Сенчакова // Материалы конгресса «XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине», 21–24 января 2019. – Москва, 2019. – С. 101–102. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

20. **Морозова, Н. И.** Особенности состава грудного молока у женщин с послеродовыми кровотечениями / **Н. И. Морозова**, Н. А. Морозова, С. А. Ласачко // Материалы конгресса «XV Международный конгресс по репродуктивной медицине», 19–21 января 2021. – Москва, 2021. – С. 13–14. *(Диссертантом собран клинический материал исследования, проведена статистическая обработка данных исследования, сформулированы выводы).*

21. **Морозова, Н. И.** Послеродовые кровотечения как причина изменения энергетического состава грудного молока / **Н. И. Морозова**, А. А. Железная, Н. А. Морозова // Материалы конгресса «XV Международный конгресс по репродуктивной медицине», 19–21 января 2021. – Москва, 2021. – С. 15–16. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

22. **Морозова, Н. И.** Лактационная функция и белковый состав грудного молока у женщин с послеродовыми кровотечениями. / **Н. И. Морозова**, Н. А. Морозова, А. А. Железная, С. Н. Ельская // Материалы IV Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать ... болезнь», 12–13 ноября 2020. – Университетская клиника (Приложение). – 2020. – №2. – С. 357–358. *(Диссертант самостоятельно собрала клинический материал, обработку данных).*

23. **Морозова, Н. И.** Энергетический состав грудного молока у женщин с послеродовыми кровотечениями. / **Н. И. Морозова**, Н. А. Морозова, В. Н. Таций // Материалы IV Международного медицинского форума «Наука побеждать ... болезнь», 12–13 ноября 2020. – Университетская клиника. – 2020. – №2. – С. 358–359. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты, сформулированы выводы).*

24. Ретроспективный анализ течения послеродового периода у женщин с COVID-19 / **Н. И. Морозова**, А. А. Железная, Н. А. Морозова, Э. Б. Яковлева, В. А. Хоменко // Материалы Республиканских научно-практических конференций с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии». – Университетская клиника. 2021. – Приложение I. – С. 103. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

25. **Морозова, Н. И.** Особенности становления лактации у юных первородящих / **Н. И. Морозова**, А. А. Железная, Н. А. Морозова // Материалы V Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать ... болезнь», 11–12 ноября 2021. – Университетская клиника. – 2021. – Приложение II. – С. 323–324. *(Диссертант собрала лабораторные и инструментальные данные обследования женщин, выполнила математическую обработку результатов).*

26. **Морозова, Н. И.** Профилактика послеродовых кровотечений у женщин с нарушениями лактации / **Н. И. Морозова** // Материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» 29–30 июня 2020 г. – М, 2020 – С. 52–53. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

27. **Морозова, Н. И.** Стресс при послеродовых кровотечениях как маркер нарушений лактации. / **Н. И. Морозова**, Н. А. Морозова, А. А. Миньковская // Материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя», 29–30 июня 2020 г. – М, 2020. – С. 54–55. *(Диссертант провела клиническое исследование, обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования).*

28. **Морозова, Н. И.** Активность ферментов лейкоцитов молозива у женщин с нарушениями лактации. / **Н. И. Морозова** // Материалы II Международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса». – Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Приложение. – С. 21–22.

29. Реография молочных желез в послеродовом периоде / **Н. И. Морозова**, А. А. Железная, Н. А. Морозова, С. Н. Ельская // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 132. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

30. **Морозова, Н. И.** Лактация у женщин с послеродовыми кровотечениями/ **Н. И. Морозова**, Н. А. Морозова // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи». – Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 122. *(Диссертант*

провела клиническое исследование, обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования).

Публикации в других изданиях:

31. Осложнения и заболевания послеродового периода / О. Н. Долгошапка, С. В. Чермных, Э. Б. Яковлева, Т. В. Джоджуа, Н. А. Морозова, **Н. И. Морозова**, В. Н. Таций // Руководство по перинатологии: в 2 томах / ред. Д. О. Иванова. – Т 1. – 2 изд., испр. и доп. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – Гл. 23. – С. 437–495. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

32. Модель оказания медицинской помощи во время беременности, родов и послеродовом периоде на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19: Методические рекомендации / А. А. Железная, **Н. И. Морозова**, Э. Б. Яковлева [и др.] – Донецк, 2021. – 70 с. *(Диссертантом собран клинический материал, обобщены результаты).*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ	–	адренкортикотропный гормон
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрасфераза
АЧП	–	амплитудно-частотный показатель
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
ГВ	–	грудное вскармливание
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон
ЛФ	–	лактационная функция
МДА	–	малоновый диальдегид
МЖ	–	молочная железа
МНО	–	международное нормализованное отношение
ПВ	–	протромбиновое время
ПРЛ	–	пролактин
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РИ	–	реографический индекс
СЦК	–	средний цитохимический коэффициент
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФСГ	–	фолликулостимулирующий гормон