

*На правах рукописи*

**ДЯТЛОВА ЛАРИСА ИВАНОВНА**

**НЕДОНОШЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ  
РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК: ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ  
РАЗВИТИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМИЗАЦИИ  
ПРОЛОНГАЦИИ ГЕСТАЦИИ**

14.03.03 Патологическая физиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Саратов-2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, доцент

**Чеснокова Нина Павловна,  
Глухова Татьяна Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Гуляева Инна Леонидовна** – доктор медицинских наук, доцент; ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедра патологической физиологии; заведующий кафедрой;

**Семинский Игорь Жанович** – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра патофизиологии и клинической лабораторной диагностики; заведующий кафедрой;

**Долгушина Валентина Федоровна** – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии; заведующий кафедрой

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится « » марта 2019 года в часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к.5 и на сайте организации: <http://www.sgmru.ru/sci/dissov>

Автореферат разослан « » 20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**А.И. Кодочигова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В последние десятилетия во всем мире отмечается тенденция к возрастанию частоты преждевременных родов. Так, в европейских странах глубоко недоношенными рождаются от 1,1 до 1,6% детей. В акушерских стационарах Российской Федерации ежегодно рождаются более 300 тысяч детей с экстремально низкой массой тела (Боровкова Л.В., Колобова С.О., 2016; Гаче В., Оленев А.С., Крючкова Д.И. и соавт., 2016; Driul L., Londero A.P., Adorati-Menegato A. et al., 2014).

Преждевременные роды занимают одно из лидирующих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. 60–70% ранней неонатальной смертности и 65–75% младенческой смертности регистрируются в популяции недоношенных детей (Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Тимохина Е.В. и соавт., 2016; Каюмова Д.Т., 2017; Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al., 2012).

Следует отметить, что более 50% преждевременных родов начинаются с несвоевременного излития околоплодных вод (Егорова Т.А., Руппель Н.И., Маисеенко Д.А. и соавт., 2015; Князева Т.Н., 2016; Доброхотова Ю.Э., Оленев А.С., Кузнецов П.А. и соавт., 2017; Тетруашвили Н.К., 2017). В связи этим проблемы этиологии и патогенеза невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), патогенетического обоснования новых принципов оптимизации выжидательной тактики ведения пациенток остаются актуальными до настоящего времени (Караганова Е.Я., Карабанович Я.В., 2015; Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова В.О., 2016; Rosenberg V.A., Buhimschi I. A., Dulay A.T. et al., 2012).

Как известно, выжидательная тактика ведения недоношенной беременности при ПРПО рекомендуется в ряде инструктивных документов Российской Федерации и методических руководств (методическое письмо Минздравсоцразвития России от 16.12.2011 г. №15-4/10/2-12700 «Преждевременные роды»; информационное письмо «Преждевременный разрыв плодных оболочек. Современные подходы к диагностике и лечению» Медиабюро «Status Praesens», 2011; клиническое руководство «Преждевременный разрыв плодных оболочек»

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», 2013 г.; протокол «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 2014).

В указанных регламентирующих документах определены критерии сроков возможной пролонгации недоношенной беременности и ее завершения на основании оценки функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, клеточного состава крови, термометрии, определения содержания в крови С-реактивного белка. Эти критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) были сформулированы еще в 1991 г. на Международном конгрессе торакальных хирургов в Чикаго и требуют значительного расширения в соответствии с современными данными литературы относительно закономерностей развития реакций адаптации и повреждения при формировании ССВО (Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2013; Междитова М.К., Тютюник В.Л., Кан Н.Е. и соавт, 2016; Van der Ham D.P. et al., 2012). Так, до настоящего момента в оценке динамических изменений структуры и функции маточно-плацентарного комплекса в условиях пролонгации недоношенной беременности на фоне ПРПО не используется мониторинг показателей активности В- и Т-систем лимфоцитов, цитокинового профиля крови, метаболического статуса беременной, коагуляционного потенциала крови и эндотелиальной дисфункции. Тем не менее указанные показатели объективно отражают степень выраженности ССВО при патологии различного генеза и широко применяются в практической медицине (Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Куприянова Н.Ю., 2016; Начаров П.В., Клячко Л.Л., Янов Ю.К., 2016; Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Сергеева А.В. и соавт., 2017; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Моррисон В.В. и соавт., 2017).

В связи с изложенным становится очевидным, что установление новых закономерностей метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод» не только значительно дополнит существующие представления о патогенезе невынашивания беременности, связанного с ПРПО,

но позволит сформулировать новые диагностические и прогностические критерии реактогенных изменений в организме матери и плода в условиях выжидательной тактики ведения беременных, а также определить оптимальные сроки пролонгации гестации.

**Степень научной разработанности темы.** Проблема невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, является чрезвычайно актуальной задачей акушерства в связи с высокой частотой встречаемости этой патологии гестации в России, и в частности в Саратовском регионе. Требуют дальнейшего разрешения вопросы установления патогенетической взаимосвязи этиологических факторов, факторов риска с характером метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод» при недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

Остается предметом дискуссий выбор тактики ведения указанной патологии гестации (активной или выжидательной), а при рекомендуемой отечественными инструктивными документами выжидательной тактике необходима оптимизация принципов пролонгации беременности (Савельева Г.Н., Шалина Р.И., Курцер М.А., 2012; Баев О.Р., 2013; Юлдашева Р.Ж., Мусабаева Н.О., Сапаралиева А.М., 2017).

Систематизация данных о факторах риска, этиологических факторах, патогенезе метаболических и функциональных расстройств при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, отсутствующая до настоящего времени, позволит сформулировать новые направления профилактики изучаемой патологии гестации, определить ряд объективных высокочувствительных предикторов формирования воспалительно-деструктивных изменений со стороны фетоплацентарного комплекса в динамике пролонгации гестации, а также установить сроки эффективной пролонгации гестации.

**Цель исследования:** установить значение этиологических факторов и факторов риска в патогенезе метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод» при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек; патогенетически

обосновать новые принципы оптимизации выжидательной тактики ведения беременных с указанной патологией гестации.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать частоту встречаемости в Саратовском регионе преждевременных родов, обусловленных несостоятельностью плодных оболочек при сроках гестации 22–34 недели. Установить характер и значение этиологических факторов и факторов риска в патогенезе указанной патологии беременности.

2. Проанализировать изменения общесоматического статуса пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек, по показателям традиционного клинико-лабораторного обследования, а также установить морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса до и в динамике пролонгации гестации по результатам ультразвукового исследования, доплерометрии, кардиотокографии, стереоультраскопии плаценты и плацентарного ложа для выявления объективных критериев развития реакций адаптации и дезадаптации, а также определения оптимальных сроков родоразрешения.

3. Установить характер и механизмы развития метаболических расстройств как проявлений синдрома системного воспалительного ответа у обследуемых пациенток до и в динамике пролонгации гестации на основе мониторинга показателей белкового спектра крови, состояния процессов липопероксидации, аутоинтоксикации, антирадикальной защиты клеток в системе «мать – плацента – плод» для выявления иницирующих и ведущих звеньев патогенеза невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. Патогенетически обосновать новые предикторы возможного развития воспалительно-деструктивного процесса в фетоплацентарном комплексе при выжидательной тактике ведения указанной патологии беременности в целях объективной оценки оптимальных сроков завершения гестации.

4. Определить характер эндотелиальной дисфункции и механизмы нарушений тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза

как проявлений синдрома системного воспалительного ответа до и в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, для патогенетического обоснования их диагностической и прогностической значимости в определении оптимальных сроков завершения гестации.

5. Установить закономерности реактогенных изменений иммунологических механизмов защиты в системе «мать – плацента – плод» до и в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, на основе мониторинга показателей общего содержания в крови матери лимфоцитов, их субпопуляционного состава (уровня  $CD3^{+4^{+}}$ ,  $CD3^{+8^{+}}$  – Т-лимфоцитов,  $CD19^{+}$  – В-лимфоцитов,  $CD16^{+56^{+}}$  – натуральных киллеров), а также уровня  $CD45^{+}/14^{+}$  – моноцитов и иммуноглобулинов (M, A, G).

6. Определить закономерности и патогенетическую значимость динамических сдвигов цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных мембран, по уровню содержания противовоспалительных (интерлейкинов 4, 10) и провоспалительных (интерлейкинов  $1\beta$ , 6, 8, фактора некроза опухоли альфа) цитокинов, а также интерлейкина-2; установить целесообразность мониторинга этих показателей в динамике пролонгации гестации как манифестирующих признаков развития синдрома системного воспалительного ответа для оптимизации выжидательной тактики ведения беременных.

7. Оценить эффективность традиционных методов выжидательной тактики ведения беременных с указанной патологией гестации, соответствующих нормативным документам, а также установить объективность и адекватность определения сроков пролонгации недоношенной беременности.

8. Разработать рекомендации по профилактике невынашивания беременности, обусловленного дородовым излитием околоплодных вод.

Патогенетически обосновать новые принципы оптимизации выжидательной тактики ведения недоношенной беременности.

**Научная новизна.** Сформулирована логически обоснованная концепция патогенеза изучаемой патологии гестации, согласно которой несостоятельность плодных оболочек и преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности – это лишь манифестирующие симптомы морфофункциональных нарушений всего фетоплацентарного комплекса, развивающихся на фоне глубоких метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод».

На основе катamnестического анализа историй родов, результатов собственных наблюдений значительного количества пациенток, в частности комплексной оценки показателей общесоматического и акушерского статусов, функционального состояния плода, показателей метаболического, цитокинового, иммунного статусов и эндотелиальной дисфункции, значительно расширены представления об этиологических факторах, факторах риска, патогенезе невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, закономерностях развития синдрома системного воспалительного ответа до и в динамике пролонгации гестации.

Установлено, что развитие несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности формируется на фоне активации свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток различной морфофункциональной организации, в том числе плацентарного ложа, плаценты, плодных оболочек при относительной недостаточности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови матери и околоплодных вод.

Свободнорадикальная дестабилизация клеточных мембран и межклеточного вещества в системе «мать – плацента – плод» закономерно сочетается с нарушениями метаболического, иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, динамические изменения которых при выжидательной тактике ведения



беременных с указанной патологией гестации могут быть использованы для оценки объективных сроков пролонгации гестации и ее завершения.

**Практическая значимость.** В рамках диссертационного исследования установлены наиболее распространенные факторы риска невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, что позволило дополнить существующие программы прегравидарной подготовки пациенток мероприятиями по санации очагов инфекции экстрагенитальной и генитальной локализации, лечению анемии, восстановлению менструально-овариального цикла, профилактике абортот, пропаганде методов контрацепции.

В течение последующей гестации пациенткам из группы высокого риска по невынашиванию беременности, обусловленного ПРПО, рекомендуется адекватная комплексная терапия, направленная на предотвращение развития фетоплацентарной недостаточности и формирование несостоятельности плодных оболочек.

Разработанные в процессе диссертационного исследования объективные высокочувствительные критерии развития ССВО на основе мониторинга показателей метаболического, иммунного статусов, цитокинового профиля, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, отражены в алгоритме диагностики и прогнозирования развития указанной патологии при сроках гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней.

**Связь с планом научного направления.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научного направления кафедры патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца и кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Недоношенная беременность при преждевременном разрыве плодных оболочек: факторы риска и механизмы развития, патогенетическое обоснование оптимизации пролонгации гестации», номер государственной регистрации АААА-А16-116111010007-9.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Высокая частота встречаемости преждевременных родов в Саратовском регионе при сроках гестации 22–34 недели (50,5–61,8% от общего числа преждевременных родов), инициируемых в 35,5–48% наблюдений дородовым излитием околоплодных вод, определяет актуальность решения проблем этиологии и патогенеза невынашивания беременности, обусловленного несостоятельностью плодных оболочек, а также оптимизации выжидательной тактики ведения указанной патологии гестации.

Наиболее значимыми этиологическими факторами и факторами риска невынашивания беременности, связанного с ПРПО, являются предшествующие или сопутствующие гестации экстрагенитальные и генитальные заболевания инфекционно-воспалительной природы, травматическое повреждение эндометрия, анемия, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, гормональный дисбаланс, дисбиоз влагалища, обуславливающие повреждение ультраструктуры всего маточно-плацентарного комплекса.

2. Оценка общесоматического статуса обследуемого контингента пациенток с использованием традиционных в акушерской практике методов диагностики не позволила выявить у 84% беременных выраженных функциональных расстройств со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыводящей систем до и в динамике пролонгации гестации. Между тем до начала пролонгации гестации отмечены реактогенные изменения клеточного состава периферической крови в виде анемии и лимфопении, а по мере пролонгации гестации выявлено развитие умеренного нейтрофильного лейкоцитоза, моноцитоза, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Перед завершением гестации у 16% пациенток наблюдались лихорадочная реакция и соответствующие изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

При исследовании акушерского статуса до пролонгации гестации обнаружены признаки гипоксии плода, снижение индекса амниотической жидкости и уменьшение толщины плаценты – признаки плацентарной

недостаточности. Проведенная впервые в акушерской практике оценка ультраструктуры последа и плацентарного ложа с использованием электронной микроскопии при изучаемой патологии гестации позволила обнаружить дистрофические изменения плацентарного ложа, повреждение щеточной каймы децидуальных клеток, симпласта и амниотического эпителия.

В период завершения гестации у всех пациенток прогрессировали признаки хронической гипоксии плода по данным кардиотокографии (КТГ) и доплерометрии.

3. К закономерным проявлениям метаболических расстройств при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, до и в динамике пролонгации гестации относятся развитие диспротеинемии, активация процессов липопероксидации в системе «мать – плацента – плод» на фоне усиления антиоксидантных механизмов защиты, не обеспечивающих адекватную стабилизацию биомембран клеток в условиях избыточного образования свободных радикалов, а также формирование синдромов цитолиза и аутоинтоксикации.

4. Объективными критериями развития ССВО при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, являются развитие эндотелиальной дисфункции, нарушений тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза в период завершения гестации, обнаруживающих параллелизм с интенсификацией процессов липопероксидации и аутоинтоксикации.

5. Характерными изменениями иммунного статуса матери при невынашивании беременности, обусловленного ПРПО, являлись снижение общего содержания в крови лимфоцитов, их субпопуляций (CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> – натуральных киллеров, CD19<sup>+</sup> – В-лимфоцитов), а также развитие дисиммуноглобулинемии. В период завершения гестации выявлена активация клеточно-опосредованных иммунных реакций. Мониторинг показателей иммунного статуса пациенток может быть использован для выявления объективных критериев определения сроков эффективной пролонгации недоношенной беременности.

6. При изучаемой патологии гестации до и в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, констатируется прогрессивное возрастание в крови матери и околоплодных водах уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) 1 $\beta$ , 6, 8, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ )) и IL-2, свидетельствующее об активации их индуцибельного синтеза в системе «мать – плацента – плод». Мониторинг показателей цитокинового профиля целесообразен для оценки развития реакций адаптации и дезадаптации и, соответственно, сроков эффективной пролонгации гестации.

7. Установлено, что применение выжидательной тактики по сравнению с активной тактикой ведения недоношенной беременности при ПРПО способствует ускорению морфофункционального развития лимфоидной ткани и активации клеточного звена иммунитета у новорожденных, а также обеспечивает снижение частоты развития таких осложнений, как внутрижелудочковые кровоизлияния и синдром дыхательных расстройств у детей в ранний неонатальный период.

Необходимость оптимизации выжидательной тактики ведения указанной патологии беременности, рекомендованной регламентирующими документами, связана с достаточно высокой частотой осложнений пролонгации гестации таких, как хориоамнионит, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острый дистресс-синдром плода и др.

8. В соответствии с выявленными факторами риска и этиологическими факторами невынашивания беременности, обусловленного дородовым излитием околоплодных вод, разработаны принципы прегравидарной подготовки пациенток и адекватной терапии в течение гестации, а также рекомендованы новые критерии оценки определения сроков эффективной пролонгации гестации, в частности показатели содержания в крови или в околоплодных водах малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, Oxystat, IL- 1 $\beta$ , IL- 6, IL- 2, TNF- $\alpha$ , молекул средней массы (МСМ), тромбоспондина.

**Общая характеристика и методы клинико-лабораторного обследования пациенток.** Диссертационное исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России на кафедре патологической физиологии им. А.А. Богомольца и кафедре акушерства и гинекологии, расположенной на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» (КПЦСО), в период с 2012 по 2017 г.

С целью изучения факторов риска, частоты встречаемости недоношенной беременности при ПРПО проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 512 пациенток с указанной патологией беременности при сроках гестации 22–34 недели.

Для решения поставленных в работе цели и задач была сформирована группа из 148 пациенток. Выбор тактики ведения недоношенной беременности при ПРПО оформлялся в виде информированного согласия пациентки. Критерием включения в группу наблюдения явилось преждевременное излитие околоплодных вод при сроке гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней. Средний период пролонгации беременности составил 10–14 суток. К критериям исключения отнесены такие формы патологии, как хориоамнионит, выраженное маловодие, начало родовой деятельности, преэклампсия / эклампсия, тяжелые формы экстрагенитальной патологии, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кровотечение при предлежании плаценты, декомпенсированные состояния плода, обозначенные рядом регламентирующих документов федерального значения. Группу сравнения составили пациентки с физиологическим течением беременности в аналогичные сроки гестации.

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы проведено комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток согласно стандартам выжидательной тактики ведения недоношенной гестации, осложненной ПРПО, а также исследование метаболического, иммунного и цитокинового статусов, коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза в динамике, т.е. при поступлении беременных в стационар, на 5–7-й день пролонгации беременности и в период завершения гестации.

*Оценка акушерского статуса* проводилась традиционными методами обследования. Диагноз ПРПО устанавливали на основании клинических данных и специальных методов исследования, в том числе кашлевой пробы, трехкратного проведения микроскопического исследования, тест-системы Amnisure (производитель AmnioSure LLC, США), определения индекса амниотической жидкости по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Оценка состояния плода осуществлялась по данным и доплерометрии (ультразвуковой аппарат Voluson e8 Expert (Великобритания, 2013)). Кардиотокографию (КТГ) проводили на аппарате Sonicaid Team Care фирмы Oxford Medical (Великобритания, 2011). Микробиоценоз влагалища оценивали по результатам микроскопического, бактериологического анализов, а также методом полимеразной цепной реакции (тест «Фемофлор», Россия).

*При оценке общесоматического статуса* использовали традиционные методы обследования состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыводящих систем. Исследование количественных и качественных показателей форменных элементов периферической крови проведено на гематологическом анализаторе BC-3000Plus фирмы Mindray (Китай, 2011). *Метаболический статус* оценивали по показателям содержания в крови общего билирубина, мочевины, протеинов (альбуминов и глобулинов), активности трасаминаз, используя традиционные спектрофотометрические методы исследований. Для определения концентрации С-реактивного белка в крови применяли СРБ-латекс-тест (ЗАО «ЭКОлаб», Россия).

*Для оценки состояния процессов липопероксидации* определяли содержание МДА, ДК в крови матери и околоплодных водах, а также МСМ с использованием колориметрического и спектрофотометрического методов исследования. Количественное определение перекисей (Oxystat) проведено на иммуноферментном анализаторе Alfa Prime фирмы Meredith Diagnostics (реактивы фирмы Bender Medsystems, Австрия). Показатели общего антиоксидантного статуса (TAS), активности супероксиддисмутазы (СОД) и

содержания церулоплазмينا определены иммуноферментным методом с использованием реактивов Bender Medsystems, Австрия и Sentinel, Италия.

Для оценки *эндотелиальной дисфункции* определяли уровень тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии (sICAM-1) и метаболитов оксида азота в крови матери методом ИФА (анализатор MD-6000, производитель Meredith Diagnostics, Великобритания). Использованы реактивы фирм Siemens Healthare Diagnostics (Германия), RnD Systems (Великобритания), Bender MedSystems (Австрия). *Коагуляционный потенциал крови* исследован с помощью клоттингового метода на автоматическом коагулометре открытого типа CoaLAB 1000 (LABiTec, Германия).

Оценка показателей *клеточного звена иммунитета* проведена на основании анализа субпопуляционного состава лимфоцитов ( $CD3^{+4^{+}}$ ,  $CD3^{+8^{+}}$  – Т-лимфоцитов и их соотношения, уровня  $CD16^{+56^{+}}$  – NK-клеток,  $CD19^{+}$  – В-лимфоцитов и  $CD45^{+}/14^{+}$  – моноцитов крови) с использованием метода цитофлуориметрии на аппарате FACSCalibur фирмы Becton Dickinson (США) и моноклональных антител этой же фирмы. Содержание иммуноглобулинов классов (Ig) А, М и G определяли методом ИФА (реагенты ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10) в сыворотке крови и околоплодных водах определяли методом ИФА (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», Россия), анализатор MD-6000 (Meredith Diagnostics, Великобритания).

*Исследование морфологии* плодных оболочек, плаценты, плацентарного ложа проводили с помощью гистологического метода и метода сканирующей электронной микроскопии (микроскоп Hitachi S-450).

**Методы статистической обработки.** Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ Statistica (Версия 6.0, Statsoft, Inc); Microsoft Excel (Microsoft, 2013). Определялись критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической. Во всех приведенных в диссертационном исследовании таблицах использовали следующие знаки достоверности: р – рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологическим течением

беременности;  $r_1$  – рассчитано по отношению к показателям беременных с ПРПО при поступлении в стационар;  $r_2$  – по отношению к показателям беременных с ПРПО на 5–7-й день пролонгации гестации. Для вычисления коэффициентов корреляции использовали пакеты программ Excel и Statistika. При сильной корреляции коэффициент принимает значения  $r > 0,7$ ; средней –  $0,3 \leq r \leq 0,7$ ; слабой –  $r < 0,3$ .

**Личный вклад автора.** В рамках выполнения диссертационного исследования автор принимал непосредственное участие в проведении комплексного обследования, рандомизации групп наблюдения, определении тактики ведения и лечения, родоразрешения пациенток, интерпретации результатов исследования, изложении полученных фактических данных в материалах диссертационной работы, статьях, монографиях, подготовке докладов на научно-практических конференциях.

**Апробация работы.** Материалы диссертационного исследования доложены и / или представлены на следующих съездах, международных научно-практических конференциях, семинарах: V съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2013); VII Российском форуме с международным участием (Санкт-Петербург, 2013); XV Всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); X Международной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины» (Москва, 2013); Международной научно-практической конференции «Наука и современность» (Уфа, 2014); VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России» (Сочи, 2014); Областной научно-практической конференции «Противоречия современной фармакотерапии беременных: спорные и нерешенные проблемы» (Саратов, 2014); Российско-региональной научно-практической конференции с международным участием (Саратов, 2015); Международной научно-практической конференции «Инструменты и механизмы современного инновационного развития» (Казань, 2018); Международной научно-практической конференции «Современные концепции



развития науки» (Пермь, 2018); Международной научной конференции «Практикующий врач» (Италия, 2018).

Результаты работы представлены на совместных заседаниях кафедр патологической физиологии имени академика А.А. Богомольца и акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России в 2012–2018 гг., на совместном заседании проблемных комиссии по фундаментальным наукам и вопросам материнства и детства Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

**Внедрение результатов в практику.** На основании результатов собственных исследований сформулирован «Алгоритм диагностики и прогнозирования развития метаболических и функциональных расстройств в системе "мать – плацента – плод" в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек (сроки гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней)», внедренный в практику отделений патологии беременности ГУЗ «Перинатальный центр» г. Саратова и ГАУЗ «Энгельский перинатальный центр».

Результаты исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца для студентов III курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов, на циклах усовершенствования врачей по специальности «акушерство и гинекология» ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, а также на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз» (г. Саратов) для студентов IV курса.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 62 печатные работы, в которых изложены основные результаты исследования, в том числе 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Главы собственных исследований содержатся в монографиях «Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии

различного генеза» (изд. СГМУ, 2016), «Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии» (изд. СГМУ, 2017).

**Соответствие паспорту специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.03 Патологическая физиология. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1, 2, 5, 8 и 9 паспорта специальности «патологическая физиология».

**Степень достоверности результатов исследования.** Высокая достоверность результатов исследований обеспечена достаточным объемом и адекватным подбором групп наблюдения, использованием современных методов сбора и статистической обработки информации, сопоставимостью полученных результатов исследования с литературными данными. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 305 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, который включает в себя 249 отечественных и 97 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 32 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Результаты исследования и их обсуждение.**

*Эпидемиология, этиологические факторы и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности.* Как показали проведенные нами исследования, частота преждевременных родов в Саратовском регионе, по данным ГУЗ КПЦСО 2012–2016 г. составила от 10,3 до 13,2%, в том числе частота родов при сроке гестации 22–34 недели по отношению к общему количеству преждевременных

родов достигала 50,5–61,8%. В 35,5–48% прерывание было инициировано дородовым излитием околоплодных вод. В 87,7% наблюдений дородовое излитие вод приходилось на сроки от 28 до 34 недель гестации, что и определило целесообразность изучения патогенеза невынашивания беременности при ПРПО в эти сроки беременности.

Ретроспективный анализ 512 историй болезней пациенток с указанной патологией гестации позволил установить, что к группе повышенного риска невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, относятся пациентки с персистенцией инфекции в организме (хронический пиелонефрит (39% наблюдений), хронический бронхит (25%), хронический гастрит (49%), хронический тонзиллит (17%), кариес (95%), хронические гепатиты (7%), токсоплазмоз (8%)), а также страдающие анемией (65%), диспластическим поражением соединительной ткани (26%) и никотиновой зависимостью (87%).

Анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза обследуемых пациенток подтвердил значимость в генезе несостоятельности плодных оболочек воспалительных заболеваний генитального тракта: кольпита (70% наблюдений), аднексита и эндометрита (61%), фоновых заболеваний шейки матки (68%). К предикторным факторам развития несостоятельности плодных оболочек относится травматическое повреждение эндометрия при искусственных (72%) или самопроизвольных абортах (18%), диагностических выскабливаниях (15%), родах (98%), а также нарушения овариально-менструального цикла. У обследуемых пациенток течение данной беременности в 67% наблюдений осложнилась ранним токсикозом, в 45% – угрозой прерывания беременности, в 65% – анемией, в 25% – фетоплацентарной недостаточностью, в 25% – маловодием и в 8% – многоводием. Острая респираторная инфекция во время данной беременности имела у 38% пациенток. В 8% наблюдений беременность наступила при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

Для оценки значения воспалительного процесса в урогенитальном тракте и нарушения микробиоценоза влагалища в патогенезе невынашивания

беременности при ПРПО проведено микроскопическое и бактериологическое исследование вагинального содержимого, а также определение состава микроорганизмов цервико-вагинальной микрофлоры методом полимеразной цепной реакции. Установлено, что одним из этиологических факторов формирования несостоятельности плодных оболочек является нарушение микроэкологии влагалища, характеризующееся преобладанием в цервико-вагинальном отделяемом облигатных и факультативных анаэробов семейств *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli.*, *Enterococcus spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.* и другой условно-патогенной флоры.

При гистологическом исследовании препаратов последа выявлено истончение амниотического эпителия, увеличение стромального компонента ворсин по отношению к их сосудистому руслу. Изучение ультраструктуры плацентарного ложа и последа позволило установить морфологические признаки повреждения маточно-плацентарного комплекса, в том числе дистрофические изменения плацентарного ложа, повреждение щеточной каймы децидуальных клеток, симпласта и амниотического эпителия, а также компенсаторное формирование синцитиальных узлов и почек.

***Показатели общесоматического и акушерского статусов, характер метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод» до начала пролонгации гестации.*** Прежде всего было проведено комплексное обследование 148 пациенток, включенных в группу наблюдения, до начала пролонгации гестации. Оценка общесоматического статуса пациенток в момент поступления в стационар позволила выявить изменения состава периферической крови, характеризующиеся развитием лимфопении ( $p < 0,001$ ), нормохромной анемии ( $p < 0,001$ ) при отсутствии функциональных расстройств со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем.

При оценке показателей акушерского статуса пациенток с ПРПО до начала пролонгации гестации установлено, что размеры матки соответствовали срокам беременности, по данным токографии матка находилась в состоянии

нормального тонуса, степень зрелости шейки матки по шкале Bishop составляла  $3,2 \pm 0,5$  балла. Результаты исследования кардиотокограмм свидетельствовали о снижении вариабельности сердечного ритма, в том числе об уменьшении амплитуды ударов ( $p < 0,05$ ) и количества осцилляций в минуту ( $p < 0,05$ ). Последние согласно общепринятым представлениям являются признаками нарушения функционального состояния плода, характерным для внутриутробной гипоксии (Robert Peter J. et al., 2015). По данным доплерометрии величины индексов резистентности маточных артерий, артерий пуповины и скорость кровотока в среднемозговой артерии плода находились в пределах референсных значений. При УЗИ выявлено снижение индекса амниотической жидкости ( $p < 0,05$ ) и уменьшение толщины плаценты ( $p < 0,05$ ), что является одним из признаков фетоплацентарной недостаточности. При микроскопическом и бактериологическом исследовании вагинального содержимого у обследуемого контингента беременных не выявлено патологической микрофлоры и проявлений воспалительного процесса инфекционной природы в родовых путях.

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы далее проведены более детальные исследования метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод».

При оценке метаболического статуса беременных установлено, что еще до начала пролонгации гестации имелась диспротеинемия за счет снижения уровня альбуминов ( $p < 0,05$ ) и возрастания уровня  $\alpha_1$  ( $p < 0,02$ ),  $\alpha_2$  ( $p < 0,02$ ),  $\beta$  ( $p < 0,05$ ) глобулиновых фракций крови.

Как указывалось ранее, среди факторов риска развития невынашивания беременности при ПРПО выявлено доминирующее значение воспалительно-деструктивных процессов генитальной и экстрагенитальной локализации, гипоксических состояний, нарушений гормонального баланса. Это определило целесообразность установления значения оксидативного стресса и, в частности, активации липопероксидации в патогенезе изучаемой патологии гестации. Проведенные нами далее исследования позволили обнаружить уже до начала

продолжения гестации резкое возрастание содержания в крови матери уровня ДК, МДА, Oxystat и МСМ по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении беременности (табл. 1). При определении антиоксидантного статуса в крови матери было обнаружено повышение показателя TAS, активности СОД и уровня церулоплазмينا по сравнению аналогичными значениями при физиологическом течении беременности (табл. 1).

Результаты исследования функциональной активности эндотелия у беременных с ПРПО до начала продолжения гестации свидетельствовали о нарастании уровня в крови тромбоспондина ( $p < 0,001$ ) и sICAM-1 ( $p < 0,02$ ) при одновременном снижении содержания метаболитов оксида азота ( $p < 0,001$ ) по сравнению с физиологической нормой. При этом обнаружена средняя положительная корреляция между показателем Oxystat и уровнем тромбоспондина ( $r = +0,49$ ;  $p < 0,05$ ) в крови матери, сильная положительная корреляция между показателем Oxystat и содержанием sICAM-1 ( $r = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ) в крови матери, а также сильная отрицательная корреляция между показателем Oxystat и содержанием метаболитов азота в крови матери ( $r = -0,82$ ;  $p < 0,05$ ).

При изучении состояния тромбоцитарного звена гемостаза у обследуемых беременных с ПРПО до начала продолжения гестации обнаружено увеличение показателя варибельности распределения тромбоцитов по объему ( $p < 0,02$ ), а также коэффициента больших тромбоцитов ( $p < 0,01$ ). В то же время изменений коагуляционного гемостаза не было выявлено.

Как известно, активация процессов липопероксидации индуцирует расстройства не только тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, но и иммунного, цитокинового статусов (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Петров Р.В., Хаитов Р.М., 2010; Ярилин А.А., 2010). Результаты исследований иммунного статуса матери показали, что невынашивание беременности, обусловленное ПРПО, формируется на фоне лимфопении, падения абсолютного и относительного содержания CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>-лимфоцитов (NK-клеток) ( $p < 0,001$ ), CD19<sup>+</sup> – В-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ),

Таблица 1

**Динамика показателя Охустат, содержания продуктов липопероксидации, молекул средней массы и активности антиоксидантной системы в крови матери и околоплодных водах при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, в процессе пролонгации гестации**

Группы наблюдения	Физиологическое течение беременности		До начала пролонгации гестации		5–7-е сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10–14-е сутки)	
	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p <sub>1</sub>	M ± m	p <sub>2</sub>
<b>Показатели в крови</b>								
Уровень МСМ, ед. опт. пл.	0,24 ± 0,021	p < 0,001	0,42 ± 0,023	p < 0,001	0,44 ± 0,021	p <sub>1</sub> > 0,5	0,56 ± 0,030	p <sub>2</sub> < 0,001
Показатели Охустат, мкмоль/л	146,8 ± 15,14	p < 0,001	598,6 ± 50,21	p < 0,001	625,2 ± 52,22	p <sub>1</sub> > 0,5	845,7 ± 72,21	p <sub>2</sub> < 0,05
ДК, мкмоль/мл	16,9 ± 1,44	p < 0,001	29,9 ± 3,16	p < 0,001	30,1 ± 3,103	p <sub>1</sub> > 0,5	39,1 ± 3,55	p <sub>2</sub> < 0,05
МДА, нмоль/мл	4,1 ± 0,41	p < 0,001	7,8 ± 0,52	p < 0,001	8,2 ± 0,69	p <sub>1</sub> > 0,5	9,4 ± 0,56	p <sub>2</sub> < 0,05
TAS, мкмоль/л	1,4 ± 0,13	p < 0,02	2,2 ± 0,14	p < 0,02	2,1 ± 0,15	p <sub>1</sub> > 0,5	2,1 ± 0,15	p <sub>2</sub> > 0,5
Активность СОД, ус. ед./мл	141,3 ± 14,11	p < 0,02	209,9 ± 20,04	p < 0,02	206,1 ± 20,01	p <sub>1</sub> > 0,5	201,7 ± 18,04	p <sub>2</sub> > 0,5
Содержание церулоплазмينا, мг/л	326,3 ± 30,15	p < 0,001	589,8 ± 40,31	p < 0,001	582,1 ± 42,52	p <sub>1</sub> > 0,5	566,9 ± 42,50	p <sub>2</sub> > 0,5
<b>Показатели в околоплодных водах</b>								
Показатели Охустат, мкмоль/л	–	–	763,1 ± 61,51	–	790,2 ± 62,22	p <sub>1</sub> > 0,5	984,7 ± 61,21	p <sub>2</sub> < 0,05
ДК, мкмоль/мл	–	–	56,4 ± 4,62	–	56,9 ± 4,03	p <sub>1</sub> > 0,5	69,1 ± 4,21	p <sub>2</sub> < 0,05
МДА, нмоль/мл	–	–	8,2 ± 0,77	–	8,4 ± 0,61	p <sub>1</sub> > 0,5	10,8 ± 0,72	p <sub>2</sub> < 0,05
TAS, мкмоль/л	–	–	3,4 ± 0,25	–	3,3 ± 0,21	p <sub>1</sub> > 0,5	3,2 ± 0,16	p <sub>2</sub> > 0,5
Активность СОД, ус. ед./мл	–	–	302,5 ± 18,11	–	310,2 ± 15,02	p <sub>1</sub> > 0,5	321,7 ± 19,14	p <sub>2</sub> > 0,5
Содержание церулоплазмينا, мг/л	–	–	1047,1 ± 80,13	–	980,1 ± 70,05	p <sub>1</sub> > 0,5	976,2 ± 77,53	p <sub>2</sub> > 0,5

Примечание: n – в группе пациенток с неосложненной беременностью 60, p – в группе пациенток с ПРПО 64, p – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности, p<sub>1</sub> – рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар, p<sub>2</sub> – по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5–7-й день пролонгации гестации.

снижения уровня Ig M ( $p < 0,05$ ) и возрастания содержания в крови Ig G ( $p < 0,05$ ) и Ig A ( $p < 0,001$ ) по сравнению с аналогичными показателями при физиологическом течении беременности.

При изучении цитокинового профиля крови у пациенток с указанной патологией гестации было выявлено преобладание провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и IL-2 – при одновременном снижении содержания противовоспалительных IL-4 и IL-10 по сравнению с таковыми показателями в группе пациенток с физиологическим течением беременности (табл. 2). При этом была установлена сильная положительная корреляция между показателем Oxystat и содержанием TNF- $\alpha$  в крови матери ( $r = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ), а также средняя положительная корреляция между показателями уровня ДК и IL-6 ( $r = +0,55$ ;  $p < 0,05$ ) в крови матери.

***Влияние пролонгации гестации на изучаемые параметры акушерского и общесоматического статусов, характер метаболических и функциональных расстройств в системе «мать – плацента – плод».*** Как оказалось, на 5–7-й дни наблюдения и лечения пациенток с ПРПО исследуемые параметры акушерского статуса и микробиоценоза влагалища не отличались от таковых до начала пролонгации беременности.

Оставались без изменений многие показатели общесоматического и метаболического статусов. Отмечены лишь реактогенные изменения со стороны клеточного состава периферической крови в виде нейтрофильного лейкоцитоза ( $p < 0,001$ ) со сдвигом влево, моноцитоза ( $p < 0,05$ ), а также ускорение СОЭ ( $p < 0,05$ ) и возрастание содержания в крови матери С-реактивного белка ( $p < 0,05$ ) по отношению к таковым показателям при физиологическом течении беременности. В то же время сохранялись стабильно высокими в крови матери показатели Oxystat, содержания ДК, МДА, МСМ, ТАС, церулоплазмينا, активности СОД, как и в предыдущий период наблюдения (табл. 1). Содержание в околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации и уровень активности антиоксидантной системы не отличались от показателей до начала пролонгации гестации.



Таблица 2

**Динамика показателей содержания цитокинов в крови матери и околоплодных водах при недоношенной беременности, осложненной ПРЮ, в процессе пролонгации гестации**

Группы наблюдения	Физиологическое течение беременности	До начала пролонгации гестации		5–7-е сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10–14-е сутки)	
		M ± m	p	M ± m	p <sub>1</sub>	M ± m	p <sub>2</sub>
<b>В крови, пг/мл</b>							
IL-6	0,1 ± 0,01	0,9 ± 0,05	p < 0,001	4,2 ± 0,41	p <sub>1</sub> < 0,001	7,5 ± 0,67	p <sub>2</sub> < 0,001
IL-1β	0 ± 0	0,1 ± 0,02		0,3 ± 0,04	p <sub>1</sub> < 0,001	1,2 ± 0,17	p <sub>2</sub> < 0,001
IL-8	4,9 ± 1,21	42,4 ± 2,89	p < 0,001	47,7 ± 4,48	p <sub>1</sub> > 0,5	58,6 ± 5,23	p <sub>2</sub> > 0,5
TNF-a	0,02 ± 0,002	1,06 ± 0,107	p < 0,001	2,6 ± 0,111	p <sub>1</sub> < 0,001	4,56 ± 0,385	p <sub>2</sub> < 0,001
IL-2	0,07 ± 0,012	1,3 ± 0,076	p < 0,001	10,4 ± 1,123	p <sub>1</sub> < 0,001	26,6 ± 2,25	p <sub>2</sub> < 0,001
IL-4	5,4 ± 0,231	3,7 ± 0,26	p < 0,01	3,3 ± 0,28	p <sub>1</sub> > 0,5	2,9 ± 0,13	p <sub>2</sub> > 0,5
IL-10	3,3 ± 0,27	1,8 ± 0,16	p < 0,001	1,7 ± 0,13	p <sub>1</sub> > 0,5	1,4 ± 0,14	p <sub>2</sub> > 0,5
<b>В околоплодных водах, пг/мл</b>							
IL-6	–	1,3 ± 0,08	–	5,2 ± 0,46	p <sub>1</sub> < 0,001	9,8 ± 0,80	p <sub>2</sub> < 0,001
IL-1β	–	0,2 ± 0,03	–	0,4 ± 0,03	p <sub>1</sub> < 0,001	1,9 ± 0,2	p <sub>2</sub> < 0,001
IL-8	–	58,1 ± 4,4	–	69,0 ± 4,2	p <sub>1</sub> > 0,5	75,6 ± 7,2	p <sub>2</sub> > 0,5
TNF-a	–	1,26 ± 0,082	–	3,32 ± 0,401	p <sub>1</sub> < 0,001	5,72 ± 0,504	p <sub>2</sub> < 0,001
IL-2	–	1,51 ± 0,12	–	3,6 ± 0,42	p <sub>1</sub> < 0,001	6,4 ± 0,40	p <sub>2</sub> < 0,001
IL-4	–	4,6 ± 0,12	–	3,2 ± 0,20	p <sub>1</sub> < 0,05	3,9 ± 0,32	p <sub>2</sub> > 0,5
IL-10	–	4,8 ± 0,2	–	2,6 ± 0,20	p <sub>1</sub> < 0,05	2,5 ± 0,10	p <sub>2</sub> > 0,5

Примечание: n – в группе пациенток с неосложненной беременностью при сроках гестации 28–33,6 нед, 43, n – в группе пациенток с ПРЮ 50, p – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p<sub>1</sub> – рассчитано по отношению к показателям беременных с родовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар; p<sub>2</sub> – по отношению к показателям беременных с родовым излитием околоплодных вод на 5–7 дни пролонгации гестации.

Выявленный нами факт активации процессов липопероксидации и аутоинтоксикации сочетался с нарастанием признаков эндотелиальной дисфункции. Так, отмечалось увеличение содержания в крови матери sICAM-1 ( $p_1 < 0,02$ ) с одновременным падением уровня метаболитов оксида азота ( $p_1 < 0,05$ ). Содержание в крови матери тромбоспондина и тромбомодулина соответствовали показателям до начала пролонгации гестации. Одновременно установлены тромбоцитопения ( $p < 0,05$ ) на фоне сохраняющихся повышенных значений вариабельности тромбоцитов по объему ( $p < 0,02$ ) и коэффициента больших тромбоцитов ( $p < 0,01$ ), а также увеличение содержания в крови матери фибриногена ( $p < 0,05$ ) при отсутствии изменений таких показателей, как протромбиновое время (ПВ) ( $p > 0,5$ ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) ( $p > 0,5$ ), тромбиновое время (ТВ) ( $p > 0,5$ ), международное нормализованное отношение (МНО) ( $p > 0,5$ ) по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении беременности.

При исследовании параметров иммунограммы в данный период наблюдения обнаружено возрастание содержания в крови матери CD45<sup>+</sup>/14<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ) при повышенном содержании в крови Ig G ( $p < 0,05$ ) и Ig A ( $p < 0,001$ ).

На 5–7-е сутки наблюдения усиливались признаки дисбаланса в крови матери про- и противовоспалительных цитокинов, о чем свидетельствовало дальнейшее нарастание уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , а также IL-2 по отношению к таковым показателям до начала пролонгации гестации и к физиологической норме (табл. 2). В то же время сохранялся стабильно высокий уровень IL-8 в крови (табл. 2).

Одной из задач нашего исследования явилось определение спектра аналогичных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) в околоплодных водах в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, и сопоставление их уровня с цитокиновым профилем крови матери.

В данный период наблюдения выявлено возрастание содержания в околоплодных водах провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , а также IL-2

по сравнению с периодом начала пролонгации, что свидетельствует о параллелизме и взаимосвязи цитокинового баланса матери и плода в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО (табл. 2).

Дальнейшие исследования проведены на 10–14-е сутки пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО. При изучении акушерского статуса в период завершения гестации установлено, что у 68 (45,9%) беременных из группы наблюдения по данным токографии, а также наружного акушерского исследования выявлено повышение сократительной активности матки. Степень зрелости шейки матки по шкале Bishop соответствовала «созревающей шейке матки», что свидетельствовало о преиндукционной подготовке родовых путей к родам. В соответствии с результатами КТГ и доплерометрии у 145 (98%) пациенток прогрессировали признаки хронической внутриутробной гипоксии, на что указывало возрастание величин индекса резистентности маточных артерий ( $p < 0,01$ ) и артерий пуповины ( $p_1 < 0,05$ ). Одновременно у трех (2,02%) беременных по данным КТГ обнаружен «немой» ритм частоты сердечных сокращений плода, что потребовало экстренного родоразрешения. В то же время по результатам УЗИ отмечено резкое снижение индекса амниотической жидкости ( $p_1 < 0,001$ ). У 16 (10,8%) пациенток индекс амниотической жидкости составил менее 30 мм, что явилось показанием для родоразрешения. В период завершения гестации у 31 (20,9%) беременной обнаружены лабораторные признаки инфекции половых путей.

При оценке соматического статуса установлено, что у 124 (83,8%) пациенток показатели термометрии, сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем оставались без изменений. Однако у 24 (16,2%) беременных имелось развитие лихорадочной реакции, сопровождавшаяся тахикардией, тахипное. В период завершения гестации отмечены развитие гипохромной анемии ( $p < 0,001$ ), эозинофилии ( $p_2 < 0,01$ ) при сохраняющейся лимфопении и умеренном нейтрофильном лейкоцитозе со сдвигом влево. Одновременно выявлено резкое повышение уровня С-реактивного белка ( $p_2 < 0,001$ ), активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы

( $p_2 < 0,001$ ), максимальное возрастание уровня ДК, МДА, МСМ и показателя Oxystat как в крови матери, так и в околоплодных водах по отношению к периоду начала и 5–7-м суткам пролонгации гестации (табл. 1).

Касаясь характера развития эндотелиальной дисфункции, следует отметить, что в данный период наблюдения обнаружено прогрессирующее возрастание содержания в крови матери тромбоспондина ( $p_2 < 0,05$ ), тромбомодулина ( $p < 0,05$ ), sICAM-1 ( $p_1 < 0,001$ ), уменьшение уровня метаболитов оксида азота ( $p_2 < 0,001$ ). В то же время отмечено увеличение показателя вариабельности распределения тромбоцитов по объему ( $p_2 < 0,05$ ) и коэффициента больших тромбоцитов ( $p_2 < 0,05$ ) на фоне тромбоцитопении и укорочения ТВ и ПВ ( $p < 0,001$ ), АЧТВ ( $p < 0,02$ ), снижения МНО ( $p < 0,001$ ) при стабильно высоком содержании фибриногена в крови.

Активация процессов свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток сочеталась с выраженными изменениями иммунного и цитокинового статусов. Так, на фоне сохраняющейся лимфопении выявлены изменения субпопуляционного состава лимфоцитов в виде возрастания в крови матери уровня CD3+8+ – Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), CD45+/14+ ( $p_1 < 0,05$ ). Содержание IgA оставалось стабильно высоким ( $p_2 > 0,5$ ), уровень IgG снижался ( $p_2 < 0,001$ ), а уровень IgM ( $p_2 > 0,5$ ) не изменялся на протяжении всех периодов наблюдения. При исследовании цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод накануне завершения гестации обнаружено прогрессирующее возрастание уровней IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  при стабильно высоком содержании IL-8 (табл. 2). При этом была установлена средняя положительная корреляция между показателем Oxystat и содержанием IL-6 в крови матери ( $r = +0,52; p < 0,05$ ), а также сильная корреляция между МДА и IL-2 ( $r = +0,81; p < 0,05$ ), свидетельствующие о высокой патогенетической значимости свободно-радикальной дестабилизации биомембран клеток и липидных компонентов биологических жидкостей в активации индуцибельного синтеза цитокинов. Показатели уровня противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 в крови матери и в

околоплодных водах оставались стабильно низкими по сравнению с физиологической нормой (табл. 2).

Таким образом, показатели цитокинового профиля крови и околоплодных вод могут быть использованы не только в качестве объективных и высокочувствительных критериев оценки функциональной активности иммунной системы матери и плода, но и как проявления развития ССВО, прогрессирующие по мере пролонгации гестации.

***Оценка эффективности традиционных методов выжидательной тактики ведения беременных.*** Как указывалось ранее, средний показатель продолжительности пролонгации гестации составил 10–14 суток.

Анализ показаний к завершению пролонгации гестации у 148 пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась ПРПО, свидетельствовал о том, что в 25,0% наблюдений родоразрешение предопределили местные и системные проявления хориоамнионита. В 45,94% наблюдений завершение гестации было связано с развитием родовой деятельности, а в 10,81% наблюдений причиной прекращения пролонгации беременности явилось выраженное маловодие (индекс амниотической жидкости менее 30 мм). Показанием к завершению гестации в 2,02% наблюдений стала преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и, наконец, у 2,02% пациенток показанием для экстренного родоразрешения был острый дистресс-синдром плода. Только в 14,18% случаев причиной завершения гестации послужило достижение срока беременности 34 недели.

Анализ особенностей течения родов через естественные родовые пути у пациенток с изучаемой патологией гестации свидетельствовал об укорочении общей продолжительности родов (в 54,3%). Обращает на себя внимание высокий процент (43,9%) оперативного родоразрешения, в том числе в 76,9% наблюдений операция «кесарево сечение» выполнена в экстренном порядке. Течение послеродового периода в 12,4% наблюдений осложнилось субинволюцией матки.

Как известно, главным критерием эффективности пролонгирования недоношенной беременности в условиях длительного безводного промежутка являются перинатальные исходы. В связи с этим проведен сравнительный анализ перинатальных исходов у 148 детей, рожденных при применении выжидательной тактики ведения беременности при ПРПО, и у 181 ребенка, рожденного при использовании активной тактики ведения указанной патологии гестации в аналогичные сроки беременности.

Установлено, что пролонгирование беременности в сроки 28 недель – 33 недели и 6 дней гестации при ПРПО способствует снижению у недоношенных детей частоты развития и тяжести синдрома дыхательных расстройств по сравнению с активной тактикой ведения с 13,23 до 5,05%, уменьшению применения длительной искусственной вентиляции легких с 26,46 до 19,19%, частоты встречаемости внутрижелудочковых кровоизлияний с 14,05 до 8,08%.

Следует отметить, что применение выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при ПРПО способствует и ускорению морфофункционального развития лимфоидной ткани и активации клеточно-опосредованных иммунных реакций. Так, у детей, рожденных после пролонгации гестации, выявлена активация гуморальных В-зависимых иммунных реакций и антителозависимого цитолиза при участии CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), некоторое возрастание уровня CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup> – Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная оценка перинатальных исходов при активной и выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложнившейся ПРПО, показала, что по ряду показателей пролонгация недоношенной беременности является наиболее оправданной. В то же время установлено, что использование выжидательной тактики ведения беременных с ПРПО сопряжено с высоким риском осложнений и urgentных акушерских ситуаций, что требует оптимизации принципов пролонгации гестации.

Проведенные исследования общесоматического, акушерского статусов пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась ПРПО, а также установление закономерностей метаболического, иммунного, цитокинового

статусов, коагуляционного потенциала крови в период до начала и в процессе пролонгации гестации позволили значительно расширить существующие представления о патогенезе невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, на молекулярно-клеточном, органном и системном уровнях, а также сформулировать новые патогенетически обоснованные критерии выявления развития воспалительно-деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе и ССВО в динамике пролонгации недоношенной беременности.

Таким образом, несмотря на чрезвычайную гетерогенность и разнородность этиологических факторов и факторов риска ПРПО при недоношенной беременности, одним из ведущих механизмов формирования несостоятельности плодных оболочек является активация процессов свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток и межклеточного вещества различных органов и тканей, в том числе плацентарного ложа, плаценты, плодных оболочек, проявляющаяся чрезвычайным возрастанием содержания в крови матери показателей Oxystat, МД, ДК, обладающих выраженным универсальным цитопатогенным действием.

Усиление свободнорадикального окисления в системе «мать – плацента – плод» возникает на фоне активации антиоксидантных систем, о чем свидетельствует увеличение активности СОД, показателей TAS и содержания церулоплазмينا в крови матери. Однако активация антиоксидантной системы оказывается относительно недостаточной в связи с чрезмерным усилением свободнорадикальной деградациии биомембран клеток и межклеточных структур, на что указывает выраженная аутоинтоксикация, подтверждающаяся возрастанием содержания в крови матери молекул средней массы, включающих в себя, в частности, продукты липопероксидации.

Одно из проявлений дезорганизации биосистем на фоне чрезмерного накопления продуктов липопероксидации – развитие эндотелиальной дисфункции при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, о чем свидетельствуют уменьшение уровня метаболитов оксида азота и возрастание содержания в крови матери тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии.

Об активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза свидетельствует увеличение показателя вариабельности распределения тромбоцитов по объему и коэффициента больших тромбоцитов.

Развитие процессов аутоинтоксикации и свободнорадикальной дестабилизации клеточных мембран и межклеточного вещества сочетается с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и нарушениями иммунного статуса, признаками которых являются лимфопения, дефицит CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>-лимфоцитов и CD19<sup>+</sup> – В-лимфоцитов, дисрегуляция продукции IgG, IgA и IgM в крови матери.

Об усилении антигенной стимуляции лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной систем в условиях активации свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток до и в динамике пролонгации гестации свидетельствуют и выявленные нами изменения цитокинового профиля матери, в частности, нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Нарастание уровня провоспалительных цитокинов обеспечивает не только регуляцию межклеточного взаимодействия в моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной системах, интенсификацию иммунного ответа, но и развитие ССВО с характерными изменениями клеточного состава крови, гормонального и метаболического статусов, в том числе и с выявленной нами диспротеинемией.

На основании нового методического подхода к решению вопросов этиологии и патогенеза метаболических и функциональных расстройств при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, сформулированы новые высокочувствительные критерии формирования реакций дезадаптации, которые включают показатели липопероксидации, аутоинтоксикации, цитокинового профиля крови, в том числе показатели Oxystat, TNF- $\alpha$ , MCM. Сдвиги уровня этих показателей в крови матери и околоплодных водах опережают возрастание содержания в крови острофазных белков, развитие температурной реакции, нейтрофильного лейкоцитоза – традиционных критериев развития ССВО в акушерской практике.



## **ВЫВОДЫ:**

1. Проблемы этиологии, патогенеза и совершенствования методов ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек при сроках гестации 22–34 недели, актуальны в Саратовском регионе, поскольку частота преждевременных родов в указанные сроки гестации, инициированных в 35,5–48% наблюдений дородовым излитием околоплодных вод, составляет 50,5–61,8%.

Факторами риска и этиологическими факторами, наиболее значимыми в патогенезе невынашивания беременности при преждевременном излитии околоплодных вод, являются предшествующие или сопутствующие беременности заболевания инфекционно-воспалительной природы экстрагенитальной и / или генитальной локализации, дисбиоз влагалища, общесоматические расстройства неинфекционного происхождения (анемия, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, гормональный дисбаланс).

2. При анализе общесоматического статуса пациенток с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в динамике пролонгации гестации не выявлено изменений традиционно используемых в акушерской практике показателей функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительных систем. В то же время до начала пролонгации беременности отмечено развитие лимфопении и анемии. Использование впервые в акушерской практике сканирующей электронной микроскопии позволило установить глубокие нарушения ультраструктуры плодных оболочек, плаценты и плацентарного ложа, сочетающиеся с нарушениями функциональной активности фетоплацентарного комплекса.

Патогенетически значимыми критериями развития синдрома системного воспалительного ответа в процессе пролонгации беременности являются нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз, тромбоцитопения, ускорение скорости оседания эритроцитов на фоне стабильной анемии, лимфопении. В 16% наблюдений в период завершения гестации отмечена лихорадочная реакция.

Одновременно нарастали признаки хронической внутриутробной гипоксии плода, о чем свидетельствовали повышение индексов сосудистой резистентности маточных артерий, артерий пуповины, прогрессивное снижение индекса амниотической жидкости

3. Установлено, что невынашивание беременности, обусловленное преждевременным разрывом плодных оболочек, закономерно сочетается с формированием метаболических расстройств, свойственных синдрому системного воспалительного ответа, в виде диспротеинемии, активации процессов липопероксидации и усиления антиоксидантных механизмов защиты в системе «мать – плацента – плод», объективными критериями которых являются возрастание в крови матери показателя Oxystat, уровней малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, увеличение активности супероксиддисмутазы, показателей общего антиоксидантного статуса и содержания церулоплазмина.

К информативным показателям влияния пролонгации беременности на метаболический статус пациенток с указанной патологией гестации относятся возрастание уровня острофазных белков в крови пациенток, относительная недостаточность антиоксидантных механизмов защиты на фоне прогрессирующего увеличения в крови матери и в околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации (малонового диальдегида и диеновых конъюгатов), показателя Oxystat при одновременном усилении аутоинтоксикации и развитии синдрома цитолиза.

4. При недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, установлены характер и механизмы развития эндотелиальной дисфункции, нарушений тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, усиливающихся по мере пролонгации гестации. К манифестирующим признакам указанных гемостатических расстройств относятся увеличение значений вариабельности тромбоцитов в объеме на фоне тромбоцитопении, уменьшение уровня в крови матери метаболитов оксида азота, повышение содержания тромбомодулина,

тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии-1. Показатели эндотелиальной дисфункции являются предикторами расстройств коагуляционного потенциала крови у обследуемого контингента беременных, обнаруживаемых лишь в период завершения гестации.

5. Установлены закономерности изменений иммунного статуса пациенток с изучаемой патологией беременности, характеризующихся уже до начала пролонгации гестации недостаточностью клеточного и гуморального звеньев иммунологических механизмов защиты, о чем свидетельствовали развитие лимфопении за счет дефицита содержания в крови матери  $CD16^+56^+$  лимфоцитов и  $CD19^+$  – В-лимфоцитов, а также дисиммуноглобулинемия.

В динамике выжидательной тактики ведения гестации имели место активация клеточно-опосредованных механизмов защиты в системе «мать – плацента – плод» за счет возрастания уровня в крови матери  $CD3^+8^+$  – Т-лимфоцитов и  $CD45^+/14^+$ , а также сохраняющаяся дисиммуноглобулинемия, обусловленная, в частности, резким падением содержания иммуноглобулинов класса G перед родоразрешением.

6. Объективными критериями развития синдрома системного воспалительного ответа при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, являются резкое увеличение содержания в крови матери провоспалительных цитокинов (интерлейкинов  $1\beta$ , 6, 8, фактора некроза опухоли альфа) и интерлейкина-2 при одновременном падении уровня противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 4, 10). По мере пролонгации гестации возникает прогрессивное снижение содержания в крови матери и околоплодных водах интерлейкинов 4, 10 и возрастание уровней интерлейкинов  $1\beta$ , 6, фактора некроза опухоли альфа, а также интерлейкина-2. Указанный факт свидетельствует о целесообразности мониторинга показателей содержания про- и провоспалительных цитокинов в крови матери и околоплодных водах для оптимизации сроков выжидательной тактики ведения беременных.

7. Сравнительная оценка перинатальных исходов при активной и выжидательной тактике ведения пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек, свидетельствовала о положительном влиянии пролонгации гестации на формирование иммунологического статуса у недоношенных детей, а также снижение частоты развития и степени тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний, синдрома дыхательных расстройств и, соответственно, необходимости применения длительной искусственной вентиляции легких у новорожденных. К числу негативных последствий пролонгации гестации необходимо отнести высокий процент развития осложнений течения беременности и родов, таких как хориоамнионит, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острый дистресс-синдром плода. Последнее диктует необходимость оптимизации выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек.

8. Для снижения риска преждевременных родов, обусловленных преждевременным разрывом плодных оболочек, необходимо внедрить в акушерскую практику прегравидарную подготовку и профилактические мероприятия в течение гестации, направленные на устранение факторов риска дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности.

Для оптимизации пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, целесообразно использовать мониторинг показателей состояния процессов липопероксидации (по содержанию в крови и в околоплодных водах малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, показателю Oxystat), аутоинтоксикации (по уровню в крови молекул средней массы), цитокинового статуса (по содержанию в крови и в околоплодных водах интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 2, фактора некроза опухоли альфа), активации вазоконстрикторной и тромбогенной активности сосудистой стенки (по содержанию в крови тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии-1, метаболитов оксида азота).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. При амбулаторном или стационарном наблюдении пациенток необходимо анализ анамнестических и катamnестических данных для выявления факторов риска развития вышеуказанной патологии гестации.
2. При выявлении факторов риска невынашивания беременности, обусловленного преждевременными разрывом плодных оболочек, у обследуемых пациенток в условиях женской консультации необходимо провести курс прегравидарной подготовки пациенток, включающий лечение анемии, санацию очагов инфекции экстрагенитальной и генитальной локализации, восстановление менструально-овариального цикла.
3. Пациенткам группы высокого риска по невынашиванию беременности, обусловленному преждевременным разрывом плодных оболочек, в течение гестации необходимо провести курс лечебных мероприятий, направленных на предупреждение развития симптомов фетоплацентарной недостаточности, включающий в том числе назначение гестагенов, антиоксидантов, антианемической и в случае необходимости – антибактериальной терапии.
4. При решении вопроса о пролонгации гестации необходимо оценить не только общесоматический и акушерский статусы пациенток в соответствии с общепринятыми традиционными клинико-лабораторными методами диагностики, но и определить исходные (до начала пролонгации недоношенной беременности) показатели метаболического, цитокинового, иммунного статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционных звеньев гемостаза.
5. С целью оптимизации выжидательной тактики ведения пациенток с указанной патологией гестации целесообразно использовать «Алгоритм диагностики и прогнозирования развития метаболических и функциональных расстройств в системе "мать – плацента – плод" в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек», включающий новые высокоинформативные критерии развития синдрома системного воспалительного ответа.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

1. О роли нарушений баланса цитокинов в патогенезе преждевременного отхождения околоплодных вод, их диагностическое и прогностическое значение / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №5 (2). – С. 271–275
2. Дисбаланс цитокинов периферической крови как фактор риска преждевременного излития околоплодных вод / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 2. [Http://science-education.ru/ru/article/view?id=8889](http://science-education.ru/ru/article/view?id=8889).
3. Закономерности изменений цитокинового профиля при преждевременном разрыве околоплодных мембран, их патогенетическая значимость /Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2013. – № 2. – С. 224–229.
4. Системная активация процессов липопероксидации как фактор риска преждевременного отхождения околоплодных вод и угрозы прерывания беременности / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9 (ч.1). – С. 28–31.
5. Активация антирадикальных механизмов защиты в системе «мать – плацента – плод» как прогностический критерий дородового излития околоплодных вод / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 3. [Http://www.science-education.ru/109-9520](http://www.science-education.ru/109-9520)
6. Молекулярно – клеточные механизмы дестабилизации околоплодных оболочек и дородового отхождения околоплодных вод / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2013. – № 4. – С. 644–648.
7. Патогенетическая значимость нарушений метаболического и цитокинового гомеостаза в развитии несостоятельности околоплодных оболочек / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Цитокины и воспаление*. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 16–22.
8. . Закономерности изменений иммунного статуса матери и ребенка при пролонгации беременности, осложненной преждевременным отхождением околоплодных вод / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2014. – Т. LXIII, № 2. – С. 35–41.
9. Закономерности системных метаболических расстройств при дородовом излитии околоплодных вод, их значение как объективных критериев возможности пролонгации

беременности при указанной патологии / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова // Лечащий врач. – 2015. – №1. – С. 75–78.

10. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, Т.Н. Глухова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – № 3 (63). – С. 41–45.

11. Ведение беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова, О.С. Панина // Акуш. и гинекол. – 2014. – № 2. – С. 74–79.

12. Патогенетическая взаимосвязь изменений ультраструктуры плодных оболочек и интенсивности накопления продуктов липопероксидации в околоплодных водах при пролонгации недоношенной беременности на фоне родового излития вод / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. [Http: www.science-education.ru/120-15487](http://www.science-education.ru/120-15487)

13. Патогенетическое обоснование дополнительных критериев возможности эффективной пролонгации беременности при родовом излитии околоплодных вод / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 159–166.

14. Закономерности изменений коагуляционного потенциала крови при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных мембран / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 50–53.

15. Оценка состояния здоровья недоношенных детей в зависимости от длительности безводного промежутка / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. XVII. Спец. вып. – С. 26.

16. Патогенетическая значимость нарушений иммунного статуса у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18), № 1. – С. 75–76.

17. Цитокиновый дисбаланс в развитии преждевременного разрыва плодных оболочек / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9 (18), № 1. – С.72–74. 18. Особенности изменений ультраструктуры плаценты и амниотической оболочки при хориоамнионите, их диагностическое значение / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова, М.Н. Бизенкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. [Http://science-education.ru/ru/article/view?id=21577](http://science-education.ru/ru/article/view?id=21577)

19. Особенности ультраструктуры плацентарного ложа и плаценты при беременности, осложненной хориоамнионитом / Л.И. Дятлова, В.Н. Герасимов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 181–189.

20. Динамические изменения иммунного статуса матери при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. [Http://science-education.ru/ru/article/view?id=28041](http://science-education.ru/ru/article/view?id=28041)

21. Сравнительная оценка исходов родов при активной и выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек /. Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. [Http://www.science-education.u/article/view?id=28189](http://www.science-education.u/article/view?id=28189).

#### Монографии

22. Современные концепции этиологии и патогенеза несостоятельности околоплодных оболочек и их роль в раннем дородовом излитии околоплодных вод / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова // Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза / под. общ. ред. В.И. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2016. – С. 289–324.

23. Значение воспалительного процесса в урогенитальной сфере в патогенезе преждевременных родов / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова // Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии / под. общ. ред. В.И. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, – 2017. – С. 326–336.

#### Работы, опубликованные в других журналах

24. Тактика ведения беременных при цитомегаловирусной инфекции / М.Б. Захарова, Л.И. Дятлова, И.В. Неумолотова // Современные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. трудов. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2003. – С. 84–87.

25. Влияние эутериоидного зоба на течение беременности и родов / И.Н. Быстрыкова, Л.И. Дятлова // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 3. – С. 34.

26. Распространенность патологии околоплодных вод среди беременных Саратовской области / Л.И. Дятлова, Е.Р. Малыбаева // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 51–52.

27. Критерии УЗИ инволюции матки после операции кесарева сечения / И.А. Стражников, Л.И. Дятлова // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 11. – С. 54–55.



28. Особенности сократительной деятельности матки в III периоде родов и раннем послеродовом / И.А. Салов, Л.И. Дятлова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 12. – С. 44–45.

29. О значении эстриола и дегидроэпиандростерона сульфата в патогенезе аномалий сократительной деятельности матки / И.А. Салов, Л.И. Дятлова, Р.В. Подгорная, Е.М. Рамазанова, Е.М. Ларионова // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10. – С. 75–78.

30. Ультразвуковые исследования динамики изменения толщины миометрия различных отделов матки накануне срочных родов, в родах и в раннем послеродовом периоде / Л.И. Дятлова, Н.Е. Яннаева. // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 114–115.

31. Патогенетическое обоснование новых принципов прогнозирования дородового излития околоплодных вод / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова, Л.В. Абросимова, Л.Р. Темирова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 5 (2). – С. 57–61.

32. Цитокиновый баланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова // Научная дискуссия: вопросы медицины: мат. X Междунар. науч.-практ. конф. – М., 2013. – С. 14–20.

33. Закономерности качественных и количественных изменений клеточного состава периферической крови при беременности, осложненной преждевременным отхождением околоплодных вод // Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова // Наука и современность: мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2014. – С. 165–169.

34. Влияние на беременность и недоношенных новорожденных воспаления плаценты / Б.Г. Тебелев, Л.И. Дятлова, Л.В. Абросимова, Е.В. Донгузова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 5 (2). – С. 78–80.

35. Особенности продукции провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // V съезд акуш.-гин. России: мат. форума. – М., 2013. – С. 62–63.

36. Значение цитокинового дисбаланса в развитии несостоятельности околоплодных оболочек / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // V съезд акуш.-гин. России: мат. форума. – М., 2013. – С. 63–64.

37. Системная активация процессов липопероксидации как фактор риска преждевременного разрыва околоплодных мембран, ее диагностическое и прогностическое значение / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // V съезд акуш.-гин. России: мат. форума. – М., 2013. – С. 64–65.

38. Состояние антиоксидантной системы крови и околоплодных вод при беременности, осложненной преждевременным разрывом околоплодных мембран / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова // V съезд акуш.-гин. России: мат. форума. – М., 2013. – С. 131–132.

39. Особенности метаболического и цитокинового гомеостаза при беременности, осложненной преждевременным разрывом околоплодных мембран / Т.Н. Глухова, А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина // V съезд акуш.-гин. России: мат. форума. – М., 2013. – С. 43–44.

40. Стереоультраструктура плодных оболочек при нормальной беременности и при беременности, осложненной длительным безводным промежутком / Л.И. Дятлова // Международный журнал экспериментального образования. 2014. – № 5. – С. 76–77.

41. Стереоультраструктура плаценты при нормальной беременности и при беременности, осложненной длительным безводным промежутком / Л.И. Дятлова // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 5. – С. 43–44.

42. Особенности продукции противовоспалительных и провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, Т.Е. Занорина // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 115–116.

43. Междисциплинарный анализ и решение проблем патогенеза, диагностики преждевременного излития околоплодных вод и возможности пролонгирования гестации при указанной патологии / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Глухова, Л.И. Дятлова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 10. – С. 39 – 40.

44. Оправдан ли риск сохранения беременности при дородовом излитии околоплодных вод? / А.А. Михайлов, Л.И. Дятлова, О.А. Мишина // Репродуктивный потенциал России: мат. VII Общерос. науч.-практ. семинар. – Сочи, 2014. – С. 65.

45. Иммунный статус матери при пролонгации беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / Н.П. Чеснокова, Л.И. Дятлова, Е.В. Понукалина // Мать и дитя: мат. XV Всерос. форума. – М., 2014. – С. 207–208.

46. Новые диагностические критерии прогнозирования дородового излития околоплодных вод / Н.П. Чеснокова, Л.И. Дятлова, Е.В. Понукалина // Мать и дитя: мат. XV Всерос. форума. – М., 2014. – С. 208–209.

47. Ведение недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, Т.Н. Глухова // Мать и дитя: мат. XV Всерос. форума. – М., 2014. – С. 125–126.

48. Особенности качественных и количественных изменений клеточного состава периферической крови при беременности, осложненной преждевременным отхождением

околоплодных вод / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова // *Мать и дитя: Мат. XV Всерос. форума.* – М., 2014. – С. 126–127.

49. Эндотелиальная дисфункция и нарушения коагуляционного потенциала крови в механизмах развития преждевременного разрыва плодных оболочек / Т.Н. Глухова, Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова // *Мать и дитя: мат. XV Всерос. форума.* – М., 2014. – С.43–44.

50. Прогностическое значение системных метаболических расстройств при преждевременном излитии околоплодных вод / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина // *Мать и дитя: мат. XV Всерос. форума.* – М., 2014. – С. 58.

51. Состояние здоровья недоношенных детей при пролонгировании беременности на фоне преждевременного излития околоплодных вод / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, Д.В. Лаврова, О.С. Панина, Ю.В. Холкина // *Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний: мат. VII Рос. форума с междунар. уч. СПб., 2013.* – С. 132–135.

52. Влияние длительного безводного промежутка на ультраструктуру околоплодных мембран / Л.И. Дятлова // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2015. – № 2. – С. 33–38.

53. Стереоультраструктура плацентарного ложа при нормальной беременности и при беременности, осложненной длительным безводным промежутком / Л.И. Дятлова // *Успехи современного естествознания.* – 2015. – № 2. – С. 30–33.

54. Особенности микробиоценоза влагалища при преждевременном разрыве околоплодных мембран при сроках гестации 22–34 недели / Л.И. Дятлова // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2015. – № 3. – С. 502–506.

55. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при беременности 22–34 недели / Л.И. Дятлова // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2015. – № 4. – С. 318–322.

56. Определение тактики ведения беременности при дородовом излитии околоплодных вод / Л.И. Дятлова // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2015. – № 3. – С. 507–508.

57. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. / Л.И. Дятлова, Е.И. Ермолаева, Т.Н. Глухова // *Международный научный журнал «Инновационная наука».* – 2015. – № 11. – С. 218–221.

58. Допплерометрическая оценка гемодинамических показателей в системе мать-плацента-плод, оценка состояния плода методом кардиотокографии у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности

/ Л.И. Дятлова, М.Л. Чехонацкая, Н.П. Чеснокова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 2. – С. 185–189.

59. Особенности иммунного статуса матери в динамике пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве околоплодных мембран / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова // Инструменты и механизмы современного инновационного развития: мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Казань., 2018. – С. 152–155.

60. Характер изменений В-зависимых иммунных реакций в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова // Современные концепции развития науки: мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Пермь, 2018. – С. 120–123.

61. Значение мониторинга уровня цитокинов в крови матери для определения срока завершения недоношенной беременности, осложненной родовым излитием вод / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова // Современные проблемы науки и образования – 2018. – № 3. – С. 37.

62. Способ определения сроков завершения пролонгации гестации при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова, Т.Н. Глухова // Современные проблемы науки и образования – 2018. – № 3. – С. 38.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
 ДК – диеновые конъюгаты  
 ИФА – иммуноферментный анализ  
 КПЦСО – клинический перинатальный центр Саратовской области  
 КТГ – кардиотокография  
 МДА – малоновый диальдегид  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 МСМ – молекулы средней массы  
 ПВ – протромбиновое время  
 ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек  
 СОД – супероксиддисмутаза  
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
 ССВО – синдром системного воспалительного ответа  
 ТВ – тромбиновое время  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 Ig – иммуноглобулин  
 IL – интерлейкин  
 НК - клетки – натуральные киллеры  
 sICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии  
 TAS – общий антиоксидантный статус  
 TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

Научное издание

**Дятлова Лариса Ивановна**

Недоношенная беременность при преждевременном разрыве  
плодных оболочек: факторы риска и механизмы развития,  
патогенетическое обоснование оптимизации пролонгации гестации

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Подписано к печати 14.12.2018г.

Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл.-п. л. 2,0.

Тираж 100 экз. Гарнитура Таймс.

Заказ № 0788-24

Отпечатано в типографии «Техно-декор» по адресу:  
4100012, г. Саратов, ул. Московская, 160, тел. + 7 (8452) 77-08-48