

бФедеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Н.П.Чеснокова;
доктор медицинских наук,
доцент Т.Н. Глухова

Саратов, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. РОЛЬ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД И ПРЕРЫВАНИИ ГЕСТАЦИИ	25
1.1. Преждевременные роды: общая характеристика, оценка эпидемиологической ситуации, значение преждевременных родов в развитии перинатальной патологии и постнатальных осложнений у недоношенных детей.....	25
1.2. Этиологические факторы и факторы риска развития преждевременных родов.....	28
1.2.1. Роль социально-демографических факторов, предшествующей и сопутствующей соматической патологии, особенностей течения беременности в развитии преждевременных родов.....	28
1.2.2. Воспалительный процесс в урогенитальной сфере как важнейший фактор риска развития преждевременных родов.....	29
1.2.3. Закономерности изменений гормонального баланса в динамике гестационного процесса при физиологическом течении беременности и роль гормонального дисбаланса в патогенезе преждевременных родов.....	34
1.2.4. Значение изменений иммунного и цитокинового статусов в развитии преждевременных родов.....	42
1.3. Несостоятельность плодных оболочек как один из ведущих патогенетических факторов преждевременного излития околоплодных вод и досрочного прерывания беременности (современные концепции этиологии и патогенеза).....	50
1.4. Преждевременный разрыв плодных оболочек: современные принципы диагностики, оценки возможностей пролонгации беременности, определения сроков завершения гестации.....	60

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА БЕРЕМЕННЫХ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....67

2.1. Общая характеристика обследованного контингента беременных. Принципы рандомизации групп наблюдения.....67

2.2. Методы оценки общесоматического статуса пациенток до и в условиях пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.....72

2.3. Методы оценки акушерского статуса пациенток до и в условиях пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.....76

2.4. Методы исследования микробиоценоза содержимого влагалища и цервикального канала.....77

2.5. Методы исследования морфологии плодных оболочек, плаценты, плацентарного ложа.....79

2.6. Статистические методы анализа полученных результатов исследования....79

ГЛАВА 3. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ФАКТОРЫ РИСКА И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК.....80

3.1. Частота встречаемости преждевременных родов, связанных с преждевременным разрывом плодных оболочек, по данным ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области».....80

3.2. Этиологические факторы и факторы риска невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек.....83

3.2.1. Факторы риска невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек, по данным ретроспективного анализа акушерского и соматического анамнезов пациенток ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области».....83

3.2.2. Значение инфекционных патогенных факторов в формировании несостоятельности плодных оболочек и преждевременного излития околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недели (результаты собственных исследований по Саратовскому региону).....	88
3.2.3. Дезорганизация структуры плацентарного ложа, плаценты, плодных оболочек как ведущий патогенетический фактор дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности (сроки гестации 28 – 34 недели).....	96
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОГО И АКУШЕРСКОГО СТАТУСОВ БЕРЕМЕННЫХ В СООТВЕТСТВИИ С МОНИТОРИНГОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК ДО И В ДИНАМИКЕ ПРОЛОНГАЦИИ НЕДОНОШЕННОЙ ГЕСТАЦИИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК.....	109
4.1. Общий дизайн исследования по оценке показателей общесоматического и акушерского статусов пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек до и в процессе пролонгации беременности.....	109
4.2. Результаты динамического наблюдения за показателями общесоматического статуса пациенток до и в процессе пролонгации недоношенной беременности.....	112
4.3. Оценка показателей акушерского статуса и микробиоценоза влагалища пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности на основании традиционных методов обследования.....	124
4.3.1. Результаты микроскопического и бактериологического исследований вагинального отделяемого пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности.....	124
4.3.2. Результаты наружного и внутреннего акушерских исследований пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности.....	126

4.3.3. Результаты оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса по данным кардиотокографии, УЗИ, доплерометрии до и в процессе пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.....128

ГЛАВА 5. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО, ИММУННОГО, ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСОВ И КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ КАК ОБЪЕКТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ПРОЛОНГАЦИИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК.....135

5.1. Активация процессов липопероксидации как один из патогенетических факторов несостоятельности околоплодных мембран и проявлений синдрома системного воспалительного ответа до и в динамике пролонгации недоношенной беременности.....135

5.2. Показатели эндотелиальной дисфункции и коагуляционного гемостаза крови как объективные критерии развития синдрома системного воспалительного ответа до и в динамике пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек.....146

5.3. Иммунный статус матери на фоне пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.....157

5.3.1. Особенности изменений субпопуляционного состава лимфоцитов в крови матери в динамике пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек.....157

5.3.2. Динамика изменений показателей содержания иммуноглобулинов в крови матери в процессе пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.....162

5.4. Динамика показателей цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод как проявление развития реакций адаптации и повреждения

при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.....165

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ИСХОДОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ ПРОЛОНГАЦИИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК.....174

6.1. Анализ показаний к завершению пролонгации гестации и методов родоразрешения у пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.....175

6.2. Течение послеродового периода при выжидательной тактике ведения пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек.....182

6.3. Сравнительная оценка перинатальных исходов при активной и выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.....183

6.3.1. Значение пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, в формировании иммунологических механизмов защиты у новорожденных.....189

ГЛАВА 7. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ДО И В ДИНАМИКЕ ПРОЛОНГАЦИИ ГЕСТАЦИИ, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.....195

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....205

ВЫВОДЫ.....260

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....264

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....267

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....268

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире отмечается тенденция к возрастанию частоты преждевременных родов. Об этом свидетельствуют данные литературы, согласно которым 12,3% новорожденных в США рождаются недоношенными, 40 тысяч из них имеют массу при рождении менее 1200 г. В европейских странах глубоко недоношенными рождаются от 1,1% до 1,6% детей. В акушерских стационарах Российской Федерации ежегодно рождается более 300 тысяч детей с экстремально низкой массой тела (Токова З.З., Тетруашвили Н.К., Ан А.В., 2010; Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., 2011; Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и соавт., 2012; 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, рождении детей с тяжелой психоневрологической симптоматикой. 60-70% ранней неонатальной смертности и 65-75% младенческой смертности регистрируются в популяции недоношенных детей. Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Селина Н.В., Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д. и соавт., 2012; Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гончаренко А.С., 2015; Romero R., Nicolaidis K., Conde-Agudelo A. et al., 2012).

Следует отметить, что более 50% преждевременных родов начинаются с несвоевременного излития околоплодных вод на фоне чрезмерного истончения амниотической оболочки (Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., 2009; Савельева Г.Н., Шалина Р.И., Курцер М.А., 2012; Егорова А.Т., Руппель Н.И., Маисеенко Д.А. и соавт., 2015; Баев О.Р., Васильченко О.Н, Кан Н.Е., 2013; Князева Т.Н., 2016).

В связи с вышеизложенным проблемы этиологии и патогенеза невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек, остаются актуальными до настоящего времени.

Существуют различные представления относительно патогенеза невынашивания беременности, связанного с несостоятельностью плодных оболочек, что обусловлено гетерогенностью иницирующих механизмов развития указанной патологии гестации (Абрамченко В.В., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р., 2005; Баев О.Р., Васильченко О.Н, Кан Н.Е., 2013; Барановская Е.И., 2014; Караганова Е.Я., Карабанович Я.В., 2015; Марочко Т.Ю., Червов О.В. и соавт., 2016; Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова В. О., 2016; Rosenberg V. A., Buhimschi I. A., Dulay A. T. et al., 2012).

В соответствии с данными литературы наиболее значимыми факторами развития несостоятельности плодных оболочек являются внутриматочная инфекция или восходящее инфицирование околоплодных мембран (Сорокина О.В. и соавт., 2012; Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э. Ю. и соавт., 2013; Егорова А.Т., Руппель Н.И., Маисеенко Д.А. и соавт., 2015; Болотских В.М., 2015; Мустафьва А.Г., Кузьмин В.Н., 2015; Князева Т.П., 2016).

Согласно другим представлениям, иницирующими механизмами развития преждевременного разрыва плодных оболочек являются аутоиммунные процессы в системе «мать-плацента-плод» или различные формы генитальной и экстрагенитальной патологии другого генеза (Тюрина Н.А., Нарваткина М.А. 2016; Орлова В.С., Калашникова И.В., Набержнев Ю.И., и соавт., 2010; Селина Н.В., Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д. и соавт., 2012; Ковалева Т.А. и соавт., 2012; Bellad M.V. et al., 2012; Carroll S., Knowles S., 2013).

Оригинальной является точка зрения относительно роли наследственных факторов в развитии несостоятельности плодных оболочек, в частности, генетически обусловленной деградации коллагенов, приводящей к нарушениям структуры межклеточного вещества соединительной ткани (Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э. Ю. и соавт., 2013; Санникова М.В., 2013; Кунакова Р.В. и соавт., 2015; Romero R. et al., 2010).

Одним из патогенетических факторов повреждения коллагена является и приобретенная активация матриксных металлопротеиназ, связанная

преимущественно с воспалительным процессом различной локализации или оксидантным стрессом (Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н. и соавт., 2017; Кореновский Ю.В., Синельникова Л.М., Фильчакова О.Н. и соавт., 2012; Рогова Л.Н. и соавт., 2011; Потеряева О.Н., 2010; Ярмолинская М. И., Молотков А. С., Денисова В. М., 2012; Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al., 2012).

Таким образом, отсутствие унифицированных представлений о типовых молекулярно-клеточных механизмах дестабилизации плодных оболочек при недоношенной беременности требует дальнейшего изучения этиологических факторов, факторов риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности и углубления современных представлений о патогенезе метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод» при указанной патологии гестации.

Остаются дискуссионными до настоящего времени и вопросы относительно тактики ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек (Барановская Е.И., Лосицкая О.А., 2014; Баев О.Р., 2013; Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б. и соавт., 2014; Сулеимова Э.С., Джардемалиева Н.Ж., Кабыл Б.К., 2015; Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al., 2011; Carroll S., Knowles S., et al., 2013).

Согласно ряду инструктивных документов, в акушерских стационарах Российской Федерации рекомендуется выжидательная тактика ведения пациенток при указанной патологии гестации (Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011г. №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 (Преждевременное излитие вод) ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова», 2013г.; протокол

«Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014).

Следует отметить, что выжидательная тактика ведения недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек имеет, безусловно, положительное значение, так как способствует формированию более зрелого в морфофункциональном отношении плода. В то же время пролонгация беременности при указанной патологии гестации сочетается в ряде случаев с риском развития гнойно-септических осложнений у матери и плода (Дмитриенко К.В., 2014; Караганова Е.Я., 2015; Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Копылова Ю.В., 2016; Полозкова Ю.В., 2014).

В вышеуказанных регламентирующих документах определены критерии определения сроков возможной пролонгации недоношенной беременности и ее завершения. Последние включают использование традиционных методов клиничко-лабораторной диагностики синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), в частности, оценку функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, клеточного состава крови, термометрию, определение содержания в крови С-реактивного белка. Эти критерии были сформулированы еще в 1991г. на Международном конгрессе торакальных хирургов (SCCM) в Чикаго (Ломова Н.А., 2012; Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2013; Van der Ham D.P., Vijgen S.M.C., Nijhuis J.G., 2012).

Однако до настоящего момента в оценке динамических изменений структуры и функции маточно-плацентарного комплекса в условиях пролонгации недоношенной беременности на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек не используется мониторинг показателей активности В- и Т- систем лимфоцитов, цитокинового профиля крови, метаболического статуса беременной, коагуляционного потенциала крови и эндотелиальной дисфункции в системе «мать-плацента-плод». Тем не менее, указанные показатели применяются для определения степени выраженности ССВО при патологии различного генеза (Дорошенко Т.М., Акалович С.Т., В.А. Бакерова и соавт.,

2016; Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Куприянова Н.Ю., 2016; Начаров П.В., Клячко Л.Л., Янов Ю.К., 2016).

В связи с вышеизложенным становится очевидным, что установление новых закономерностей метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод» значительно дополнит существующие представления о патогенезе невынашивания беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, 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 РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ

Решение проблемы невынашивания беременности, обусловленной преждевременным разрывом плодных оболочек, является чрезвычайно актуальной задачей акушерства в связи с высокой частотой встречаемости указанной патологии гестации и отсутствием систематизированных представлений относительно этиологических факторов и факторов риска развития несостоятельности околоплодных мембран при недоношенной беременности.

Требуют дальнейшего разрешения и вопросы установления патогенетической взаимосвязи этиологических факторов, факторов риска с характером метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод» при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, а также разработки принципов профилактики развития указанной патологии гестации.

Остается предметом дискуссий выбор тактики ведения указанной патологии гестации. В практическом акушерстве используются или активная, или выжидательная тактика ведения пациенток с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод. Несмотря на неоспоримые преимущества выжидательной тактики ведения беременных,

рекомендованной рядом инструктивных документов федерального значения, требуют дальнейшей оптимизации методы пролонгации беременности, направленные на предупреждение развития ряда тяжелых осложнений, в частности, хориоамнионита, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, декомпенсированного состояния плода и т.д.

Систематизация данных о факторах риска, этиологических факторах, патогенезе метаболических и функциональных расстройств при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек (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 УЗИ, 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 преждевременной 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, $CD16^+56^+$ - NK –клеток), а также уровня $CD45^+/14^+$ – моноцитов и иммуноглобулинов (Ig M, Ig A, IgG).

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 (IL-4, IL-10) и провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) цитокинов, а также IL-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

Результаты диссертационного исследования позволили заключить, что 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». Аргументация этого положения находит подтверждение в особенностях методического подхода в решении проблем этиологии и патогенеза изучаемой патологии гестации, логической последовательности и взаимосвязи комплексного клинико-лабораторного обследования пациенток с использованием традиционных и вновь рекомендуемых для практического акушерства диагностических и прогностических критериев развития невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек.

Катамнестический анализ историй родов, а также результаты собственных наблюдений значительного контингента пациенток (512) с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО, позволил определить особенности этиологических факторов и факторов риска формирования несостоятельности плодных оболочек, в частности, роль нарушения микробиоценоза содержимого влагалища, генитальных и экстрагенитальных заболеваний инфекционно-воспалительной природы, травматического повреждения эндометрия, многоводия, маловодия и ряда других факторов.

Впервые на основе комплексной оценки показателей общесоматического и акушерского статусов, функционального состояния плода у пациенток с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, с использованием современных методов диагностики и мониторинга показателей метаболического, цитокинового, иммунного статусов и эндотелиальной дисфункции значительно расширены представления о патогенезе несостоятельности плодных оболочек.

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, подтвержденной результатами исследований состояния процессов липопероксидации, антиоксидантных механизмов защиты

в системе «мать-плацента-плод», ультраструктуры фетоплацентарного комплекса с использованием сканирующей электронной микроскопии. Морфологические изменения в маточно-плацентарном комплексе закономерно сочетались с функциональными признаками внутриутробной гипоксии плода.

Инициация процессов липопероксидации развивается на фоне относительной недостаточности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови матери и околоплодных вод, о чем свидетельствовало развитие аутоинтоксикации, диспротеинемии, эндотелиальной дисфункции, нарушение тромбоцитарного звена гемостаза.

Свободнорадикальная дестабилизация клеточных мембран и межклеточного вещества сочетается с нарушениями иммунного статуса, признаками которых явились развитие лимфопении, дефицит $CD16^{+}56^{+}$ лимфоцитов и $CD19^{+}$ – В-лимфоцитов, дисрегуляция продукции IgG, IgA и IgM в крови матери.

Уже до пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, выявлены признаки антигенной стимуляции лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной систем, характеризующиеся снижением уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), повышением содержания в крови матери провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и IL-2.

Исходные показатели метаболического, иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза могут быть использованы для сравнительной оценки динамических изменений в системе «мать-плацента-плод» при выжидательной тактике ведения гестации и соответственно для оптимизации сроков ее эффективной пролонгации при указанной патологии беременности.

Определены следующие высокочувствительные критерии развития ССВО в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек: прогрессирующая активация процессов липопероксидации и соответственно возрастание показателей

содержания в крови и околоплодных водах малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, уровня Охystat; нарастание признаков аутоинтоксикации по содержанию в крови молекул средней массы; активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза по показателям содержания в крови тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), метаболитов оксида азота, варибельности тромбоцитов в объеме, ПВ, МНО, АЧТВ, ТВ; субпопуляционные сдвиги со стороны Т- и В- систем лимфоцитов у матери (снижение уровня CD3⁺4⁺ и возрастание уровня CD3⁺8⁺ –Т-лимфоцитов, падение содержания в крови IgG); прогрессирующее по мере увеличения сроков пролонгации возрастание содержания в крови и околоплодных водах провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и IL-2.

Многопрофильное обследование большого контингента пациенток с указанной патологией гестации позволило расширить современные представления об этиологии, факторах риска, а также определить новые прогностические критерии сроков завершения пролонгации гестации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В рамках диссертационного исследования установлены наиболее распространенные факторы риска невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек, что позволило дополнить существующие программы прегравидарной подготовки пациенток в условиях женской консультации, мероприятиями по санации очагов инфекции экстрагенитальной и генитальной локализации, лечению анемии, восстановлению менструально-овариального цикла, профилактике аборт, пропаганде методов контрацепции, социальной реабилитации.

Комплексные клиничко-лабораторные исследования изменений морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса, метаболического, иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-

сосудистого звена гемостаза свидетельствуют о необходимости проведения в течение гестации у беременных группы высокого риска по невынашиванию беременности, обусловленному преждевременным разрывом плодных оболочек, лечения фетоплацентарной недостаточности, включающего гормональную поддержку микронизированным прогестероном, назначение антиоксидантов, антианемической и антибактериальной терапии.

Мониторинг показателей метаболического, иммунного статусов, цитокинового профиля, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, позволяет повысить объективность традиционных критериев определения сроков завершения пролонгации гестации.

Результаты анализа особенностей течения родового акта у пациенток из группы наблюдения свидетельствуют о необходимости использования в течение родов токолитической терапии с целью увеличения их продолжительности, что позволит существенно снизить риск акушерского травматизма у матери и плода.

На основании 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», позволяющий оптимизировать выжидательную тактику ведения гестации при сроках 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 ИДПО 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 СОЭ. Перед завершением гестации у 16% пациенток имели место лихорадочная реакция и соответствующие изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

При исследовании акушерского статуса до пролонгации гестации обнаружены признаки гипоксии плода, снижение ИАЖ 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 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 синдрома системного воспалительного ответа 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 ($CD16^{+}56^{+}$ - NK-клеток, $CD 19^{+}$ - 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 ПРПО, имеет место прогрессивное возрастание в крови матери и околоплодных водах уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) 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 раннем неонатальном периоде.

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-синдрома плода и др.

8. В соответствии с выявленными факторами риска и этиологическими факторами невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, разработаны принципы прегравидарной подготовки пациенток и адекватной терапии в течение гестации, а также рекомендованы новые критерии оценки определения сроков эффективной пролонгации гестации, такие, как показатели содержания в крови или в околоплодных водах МДА, ДК, Oxystat, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-2, TNF- α , МСМ, тромбоспондина.

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.

СООТВЕТСТВИЕ ПАСПОРТУ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, в частности пунктам 1, 2, 5, 8 и 9 паспорта специальности.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 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 «Энгельсский 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 государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, а

также на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», г.Саратов для студентов IV курса.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 62 печатные работы, в которых изложены основные результаты исследования, в том числе 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Главы собственных исследований отражены в содержании монографий «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).

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 «Здоровье детей: профилактика и терапия социально- значимых заболеваний» (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 ИДПО ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России в 2012–2018 гг., на совместном заседании проблемных комиссий по фундаментальным наукам и вопросам материнства и детства ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского».

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. Подготовка, 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, 14 рисунками и 18 снимками электронно-микроскопических изображений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. РОЛЬ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД И ПРЕРЫВАНИИ ГЕСТАЦИИ

1.1. Преждевременные роды: общая характеристика, оценка эпидемиологической ситуации, значение преждевременных родов в развитии перинатальной патологии и постнатальных осложнений у недоношенных детей

Как известно, преждевременными родами, согласно классификации ВОЗ, считаются роды, произошедшие с 22 до 37 полных недель беременности. В случае прерывания беременности в 22-27 недель гестации имеют место очень ранние преждевременные роды, при сроках гестации в 28-33 недель – ранние преждевременные роды, а при сроках гестации 34-37 недель - преждевременные роды. Эта классификация основана на отличительных особенностях этиологических факторов преждевременных родов, тактики их ведения и исходах гестации (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010). Согласно указанной классификации различают самопроизвольные и индуцированные преждевременные роды (Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., 2011; Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х., 2011).

Самопроизвольные преждевременные роды – это патологическое состояние, инициируемое разнообразными этиологическими факторами и факторами риска, в частности, врожденными или приобретенными изменениями в репродуктивной системе матери, внутриутробным инфицированием плода, патологическими изменениями в плаценте и т.д.

В ситуациях, требующих завершения недоношенной беременности по медицинским показаниям со стороны матери и/или плода, прибегают к индукции преждевременных родов.

Следует отметить, что в последние годы увеличилось количество женщин, входящих в группу риска по развитию преждевременных родов. Это

пациентки с рубцом на матке, различными видами экстрагенитальной и акушерской патологии.

Значительная роль в отсутствии тенденции к снижению количества преждевременных родов принадлежит широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку, стимуляция овуляции), в связи с чем возросло количество многоплодных беременностей, являющихся фактором риска преждевременного прерывания беременности (Пекарев О.Г., Оноприенко Н.В., Штукина П.Ю. и соавт., 2013; Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З., 2014; Hill J. A., Polgar K., Harlow B. L, Anderson D. J., 2011; Al-Riyami N., Al-Ruheili L, Al-Shezaw E. et al., 2013).

Несмотря на большое количество работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных совершенствованию лечебных мероприятий при угрозе прерывания беременности, частота преждевременных родов в развитых странах колеблется от 5 до 9%, в России – от 6 до 15% (Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Шалина Р.И. и соавт., 2013; Веропотвелян П.В., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П. и соавт., 2013). Причем частота преждевременных родов в последние 10 лет остается стабильно высокой и даже имеет тенденцию к увеличению (Porat S., Amsalem H., Shah PS., et al., 2012; Van der Eeyden J.L., Van Kuijk S.M., Van der Ham D.P., et al., 2013). В США частота преждевременных родов выросла на 35,1% в период с 1981 по 2009 г. и достигла 12,2% (Jaleel R., Khan A., 2013). Аналогичные данные относительно частоты рождения недоношенных детей представлены и в ряде европейских стран (Blencowe H. Et al., 2012). Для менее развитых стран характерна еще более высокая частота досрочного окончания беременности, в среднем она составляет 11-22% (Каррапато М. Р.Г., Феррейра М. Х.Р., Соза Ф.Р. и соавт. 2014).

Проблема преждевременного завершения беременности для медицины обусловлена тем фактом, что именно недоношенные дети определяют уровень перинатальной заболеваемости и младенческой смертности. Мертворождение

при преждевременных родах встречается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных родах; в популяции недоношенных детей отмечается до 60-70% ранней неонатальной и 65-75% детской смертности. Установлено, что 55-65% умерших на первом году жизни детей – это недоношенные дети (Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., 2011; Юлдашева Р.Ж., Мусабаева Н.О., Сапаралиева А.М. и соавт., 2017; Menon R., 2012; Lo W., Rai R., Nameed A. et al., 2012).

Осложнениями, способными привести к гибели недоношенного ребенка, являются респираторный дистресс-синдром, аномалии развития различных органов и систем, внутричерепные кровоизлияния, сепсис и т.д.

Высокая перинатальная заболеваемость среди недоношенных детей представляет собой не менее важную проблему, чем смертность. Г. М. Савельева и соавт. [2014] проследили состояние здоровья детей, родившихся в сроки беременности 22—27 недель, при этом к возрасту в 1 год жизни у 92,8% детей была выявлена сочетанная патология (бронхолегочная дисплазия, ретинопатия, задержка развития), у 35,7% детей развился детский церебральный паралич (Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б. и соавт., 2014).

По данным К. Costeloe [2012], при обследовании 576 детей, срок гестации которых при рождении составил менее 28 недель, было установлено, что показатели физического и психического развития соответствовали биологическому возрасту лишь у 70% детей. У выживших недоношенных детей нередко наблюдались легочная дисплазия, отклонения в неврологическом статусе в виде гидроцефалии, спастических параличей, потери слуха, нарушений зрения (Costeloe K., Henessy E., Haider S. et al., 2012)

Таким образом, преждевременные роды остаются серьезной проблемой современного акушерства ввиду высокого риска перинатальной патологии и постнатальных осложнений у недоношенных детей.

1.2. Этиологические факторы и факторы риска развития преждевременных родов

1.2.1. Роль социально-демографических факторов, предшествующей и сопутствующей соматической патологии, особенностей течения беременности в развитии преждевременных родов

Как известно, лишь у 30-50% пациенток преждевременные роды происходят без видимой причины. Значимыми факторами риска развития преждевременных родов являются социально-демографические, прегравидарные, а также осложнения в течение беременности (Князева Т.П., 2016).

К социально-демографическим факторам относятся низкое социально-экономическое положение, неблагоприятные условия труда, психоэмоциональный стресс, интенсивное курение, употребление наркотиков, возраст младше 17 и старше 34 лет (Марковская Т.В., Михалевич С.И., Якутовская С.Л. и соавт., 2015; Nabet C, N., Ancel P.Y., Saurel-Cubizolles M.J., 2007; Whitworth M., Quenby S., 2007).

Среди факторов риска развития повторных преждевременных родов отмечают преждевременные роды в анамнезе (один случай преждевременных родов в анамнезе увеличивает риск их повторного возникновения в 4 раза, два случая преждевременных родов – в 6 раз). Установлено, что привычное невынашивание, отягощенный акушерский анамнез, аномалии мочеполовой системы, приобретенные и врожденные тромбофилические нарушения, экстрагенитальные заболевания, низкий индекс массы тела, генетическая детерминированность низкого веса матери при рождении, аллельная принадлежность женщины по гену GPIIIA – это довольно распространенные факторы риска угрозы прерывания и невынашивания беременности (Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г. и соавт., 2014; Виноградова О.П., Бирючкова О.А., Бардаш Е.Г., 2015; Beeckman K., van De Putte S., Putman K., et al., 2009; Culic V., Konjevoda P., Mise K. et al., 2009; Jaleel R., Khan A., 2013).

Отсутствие прегравидарной подготовки ассоциировано с повышением риска развития преждевременных родов в 3,6 раза (Орлова В.С., Калашникова И.В., Набержнев Ю.И., и соавт., 2010; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010).

К предикторным факторам развития преждевременных родов относится короткий интергравидарный промежуток - при его длительности менее 12 месяцев существенно повышается риск дородового излития вод, материнской смерти, кровотечения в 3-м триместре, послеродового эндометрита и анемии в сравнении с пациентками с интергравидарным промежутком 18–23 мес. (Сухих Г.Т., Вортанетова Н.В., Ходжиева З.С. и соавт., 2011; Болотских, В.М., 2011).

Имеют значение и осложнения течения данной беременности: многоплодная беременность (около 30% преждевременных родов), многоводие, маловодие, истмико-цервикальная недостаточность, кровотечение в дородовом периоде, патология плаценты (предлежание, отслойка), ПРПО, гипер- и гипотензия, преэклампсия, анемия, фетоплацентарная недостаточность, врожденные пороки развития плода, изосенсибилизация, тромбофилические нарушения, инфекции (бессимптомная бактериурия, носительство β -гемолитического стрептококка, хламидиоз, бактериальный вагиноз, хориодецидуальный воспалительный синдром) (Болотских В.М., 2011; Мартыненко П.Г., Волков В.Г., 2012; Венцковская И.Б., Белая В.В., Загородняя А.С., 2013; Кузибаева Р.Б., 2015; Лебедева А.В., Зотова О.А., Черняева В.И., 2017; Blencowe H. et al., , 2012).

1.2.2. Воспалительный процесс в урогенитальной сфере как важнейший фактор риска развития преждевременных родов

Установлено, что локальное воспаление хориона и децидуальной оболочки вблизи шейки матки, обусловленное в значительной части случаев персистенцией условно-патогенной микоплазменно-вирусной микрофлоры в эндометрии, служит ведущей причиной ранних преждевременных родов

(Подтетенев К.С., Оразмурадов А.А., Шишкин Е.А. и соавт., 2011; Лазарева Г.А., Ведощенко Т.В., 2013; Сулеимонова Э.С., Джардемалиева Н.Ж., Кабыл Б.К., 2015).

Убедительным доказательством значения воспалительного процесса инфекционной природы как фактора риска досрочного завершения беременности является высокая частота выявления хронического хориоамнионита у пациенток с преждевременными родами – в 34% наблюдений, а в случае преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности – в 39% наблюдений. В то же время установлено, что при своевременных родах через естественные родовые пути хронический хориоамнионит был выявлен лишь у 8% рожениц (Jarjoura K., Devine P.C., Perez-Delboy A. et al., 2005; Jahromi B., Poorarian S., Poorbarfehee S., 2008; Kacerovsky M., Pavlovsky M., Tošner J., 2009; Kishida T., Yamada H., Furuta I., 2013; Plunkett J., Borecki I., Morgan T., 2014).

В ряде исследований было выявлено, что прерывание беременности может быть следствием как тяжелого системного заболевания воспалительного генеза, так и бессимптомно протекающей урогенитальной инфекции (Ковалева Т.А., Чуйкова К.И., Евтушенко И.Д. и соавт., 2012; Сехин С.В., 2012; Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э. Ю. и соавт., 2013; Каримова У.А., Олимова Л.И., 2014; Макаров О.В., Бахарева И.В., 2004; Мустафьева А.Г., Кузьмин В.Н., 2015; Балан В.Е., 2017).

При наличии внутриматочной инфекции важная роль в запуске родовой деятельности принадлежит разнообразным инфекционным агентам и продуктам их жизнедеятельности, в частности, эндо- и экзотоксинам, ферментам патогенности возбудителей, про- и противовоспалительным цитокинам, медиаторам альтерации гуморального и клеточного происхождения (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., 2006; Венцковская И.Б., 2013; Виноградова О.П., 2014; Carroll S., Knowles S., 2013).

Несмотря на широкий спектр возбудителей, вызывающих невынашивание беременности, необходимо отметить ряд особенностей развития инфекций

урогенитальной сферы. Во-первых, как правило, имеет место латентное или стертое течение инфекционного процесса, что существенно затрудняет диагностику заболевания (особенно при внутриклеточной локализации хламидий, микоплазм, вирусов и др.) и не позволяет своевременно начать этиотропную терапию. Во-вторых, активация латентной персистирующей инфекции у беременной возможна при развитии вторичного иммунодефицитного состояния различного генеза (анемиях, гиповитаминозах, переутомлении, стрессовых ситуациях, декомпенсации экстрагенитального заболевания неинфекционной природы и др.) (Сорокина О.В., Шипицына Е.В., Болотских В.М. и соавт., 2012; Савельева Г.М., Шалина Р.И., О.Б. Панина, 2014; Князева Т.П., 2016; Vettore M.V., 2008; Jahromi B., Poorarian S., Poorbarfehee S., 2008; Bellad M.B., Bellad R.M., Phupong V. et al., 2012).

Исследования ряда авторов посвящены детализации представлений относительно биологических особенностей возбудителей – токсических, ферментных и факторов их патогенности (Чеснокова Н. П., Михайлов А. В., Салов И. А., 2003; Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Морозова О.Л., 2008).

Особого внимания заслуживают работы по поиску ассоциативной связи наличия β -гемолитического стрептококка во влагалищном отделяемом и риска наступления преждевременных родов. Так, в исследовании Т. Dechen, К. Sumit, Р. Ranabir [2010] в посевах вагинального отделяемого в сроке гестации менее 36 недель β -гемолитический стрептококк был обнаружен у 6,93% обследованных, причем у 29% пациенток с положительными результатами выделения данного возбудителя течение беременности осложнилось ПРПО, а у 64 % пациенток – преждевременными родами. Аналогичные данные получены рядом других исследователей (Jahromi B., Poorarian S., Poorbarfehee S., 2008; Dechen T., Sumit K., Ranabir P, 2010; DiGiulio D., Romero R., Kusanovic J., 2010; Buduneli N., Baylas H., Buduneli E., 2015).

Использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило определить наличие определенных микроорганизмов на плаценте и фетальных

оболочках при преждевременных родах (*Ureaplasma parvum*, *Fusobacterium spp*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma Hominis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus Crispatus*, *Escherichia coli*, *Peptoniphilus Lacrimalis*, *Corynebacterium amycolatum*, *Ureaplasma urealyticum*). В то же время следует отметить патогенетическую значимость корреляции определенных количественных и качественных сочетаний идентифицированных микроорганизмов с частотой гистологически подтвержденного хориоамнионита (Сорокина О.В., 2013; Базина М.И., Сыромятникова С.А., Егорова А.Т., 2013; Егорова А.Т., Руппель Н.И., Маисеенко Д.А. и соав., 2015).

Значение вирусных агентов в развитии преждевременных родов предстоит уточнить, однако факт широкого распространения инфицирования беременных вирусами может свидетельствовать о важной этиологической значимости указанных возбудителей в патогенезе ПРПО и преждевременных родов (Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., 2011; Каюмова Д.Т., 2017).

Как известно, основным источником инфицирования плодного яйца традиционно признается уrogenитальный тракт, расположенный в непосредственной близости от плодово-плацентарной системы. В то же время более чем у 20% женщин при преждевременных родах инфекционного генеза инфекционный агент в уrogenитальном тракте не обнаруживается и соответственно достаточно часто причина наступления преждевременных родов остается неизвестной (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Marisa I., Reuman E., Lohsoonthorn V., 2010; Kusanovic J., Romero R., Chaiworapongsa T., 2010).

Данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что очаги инфекции, инициирующие развитие инфекционного процесса в мочеполовой сфере, в значительной части случаев имеют отдаленную локализацию от уrogenитальной системы и находятся, в частности, в ротовой полости и в тканях периодонта. Периодонтальные пространства рассматриваются как источник инфекции, способной вызвать повреждение органов и систем, в том числе и

прерывание беременности (Козлов П.В., 2010; Триголос Н.Н., Михальченко В.Ф., Гавриков Л.К. и соавт., 2011). Согласно данным ряда исследований, в периодонтальном биотопе могут находиться одновременно до 10 различных видов микроорганизмов, подавляющее большинство из которых представлено грамотрицательными анаэробными палочками (Орлова В.С., Набережнев Ю.И., Калашникова И.В., 2010). Риск попадания указанных патогенов в системный кровоток достаточно высок, поскольку периодонтальные ткани имеют обильную васкуляризацию. В случае ослабления защитных механизмов концентрация микроорганизмов в крови может возрасти в десятки раз. При наличии периодонтита – источника постоянного поступления патогенной и условно-патогенной микрофлоры – организм отвечает системной воспалительной реакцией. Выраженность воспалительной реакции повышается у лиц, находящихся в иммуносупрессивном состоянии, к числу которых относится и беременность (Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. 2014; Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П и соавт., 2015).

В исследованиях ряда авторов было показано, что болезнь пародонта как источник инфекции является значимым фактором риска преждевременного родоразрешения и рождения маловесных новорожденных. У матерей, страдающих периодонтитом, риск ранних преждевременных родов выше в 8 - 11 раз (Борисенко, Л. Г., 2014; Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Копылова Ю.В., 2016; Carranza F. A., 2006; Buduneli N., Baylas H., Buduneli E., 2015). Важно отметить результаты когортных исследований, в которых показано, что пародонтальная болезнь предшествует осложнениям беременности, а не является ее следствием (Holbrook, W.P., 2004; Buduneli, N., 2005; Russell S., 2006; Whitworth M., Quenby S., 2008).

Анализируя приведенные выше данные литературы, можно заключить, что инициировать начало родовой деятельности при недоношенной беременности могут различные инфекционные патогенные агенты и их сочетания, в том числе β -гемолитический стрептококк, хламидии, гарднереллы, уреаплазмы,

микоплазмы, эшерихии, клебсиеллы, трихомонады и др. Причем факторами риска инфицирования урогенитальной системы могут быть периодонтальные инфекции, асимптомная бактериурия, которые, по данным многочисленных когортных исследований, являются триггером преждевременного прерывания беременности через активацию цитокинового каскада.

1.2.3. Закономерности изменений гормонального баланса в динамике гестационного процесса при физиологическом течении беременности и роль гормонального дисбаланса в патогенезе преждевременных родов

Важную роль в обеспечении физиологического течения беременности играют адекватные динамические изменения нейрогормональной регуляции в системе «мать-плацента-плод» в процессе развития гестации.

При беременности фетоплацентарный комплекс синтезирует практически все известные гормоны. Выработка плацентарных гормонов осуществляется децидуальной тканью, синцитиотрофобластом и цитотрофобластом (Сидельникова В.М., 2005; Айламазян Э.К., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., 2012). Каждый из гормонов, продуцируемый плацентой, по биологическим и иммунологическим свойствам соответствует гипофизарному или гипоталамическому гормону, а также известным стероидным половым гормонам. Однако суточная секреция плацентарных гормонов в 10-1000 раз превышает суточную экспрессию гормонов классическими эндокринными железами. Данное положение позволяет считать, что именно гормоны фетоплацентарного комплекса осуществляют регуляцию гестационного процесса и родов (Дюсембин Х.Д., Смирнова А.Г., Куанышбекова Г.А. и соавт., 2006; Довжикова И.В., 2014; Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al., 2011; Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G., 2012).

По данным литературы, фетоплацентарная недостаточность, при которой снижается продукция различных белков и гормонов, играет важную роль в риске развития различных гестационных осложнений и преждевременных

родов (Богданович Р.Н., Бередовая Т.А., Лукьянов П.А., 2005; Довжикова И.В., 2014; Ерофеев Б.Б., Иозефсон С.А., Ерофеева Л.Г., 2009).

Одним из показателей функционального состояния фетоплацентарного комплекса является уровень плацентарного лактогена в крови беременной женщины (Renzo G. C., Rouga L.C., 2007). Синтез гормона начинается с момента имплантации; его уровень увеличивается параллельно с массой плаценты, достигая максимума в 32 недели беременности. Ежедневная продукция плацентарного лактогена в конце гестации составляет более 1г (Богданович Р.Н., Берестовая Т.А., Лукьянов П.А., 2005). По биологическим, химическим и иммунологическим свойствам плацентарный лактоген близок к гормону роста передней доли гипофиза и пролактину, обладает лактотропной, соматотропной и лютеотропной активностью.

Как известно, роль плацентарного лактогена заключается в регуляции углеводного и липидного обменов. Гормон стимулирует выделение инсулина, оптимизирует утилизацию глюкозы в организме матери, сохраняя ее для плода, способствует накоплению жира, обеспечивает увеличение содержания в плазме свободных жирных кислот, создавая необходимый энергетический резерв (Сидельникова В.М., Сухих Г.К., 2010). Уровень плацентарного лактогена в крови беременных женщин является показателем функционального состояния фетоплацентарного комплекса.

Установлено, что у пациенток с угрожающими преждевременными родами отмечен более низкий уровень плацентарного лактогена в крови по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью (Тришкин А.Г., 2012; Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., 2010; Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G., 2012).

Другим гормоном, синтезируемым плацентой и децидуальной тканью, имеющим прямое отношение к регуляции сократительной деятельности матки, является пролактин. Во время беременности существуют три основных источника пролактина: материнский, децидуальный и плодовой. Децидуальный

пролактин стимулирует синтез прогестерона в плаценте и к концу беременности уменьшает синтез простагландина $F_{2\alpha}$, тормозит спонтанную и вызванную окситоцином сократительную деятельность миометрия, что, возможно, обусловлено его способностью активировать синтез прогестероновых рецепторов в миометрии, в связи с чем его можно причислить к ингибиторам родовой деятельности (Сидельникова В.М., 2009).

Значение плацентарного пролактина в невынашивании беременности находится в стадии изучения. Однако плацентарный пролактин сходен по своей химической структуре с материнским. Гиперпролактинемия является одной из причин бесплодия, нарушения менструально-овариального цикла, галактореи, аменореи, дисгормональных заболеваний молочных желез, гирсутного синдрома и остеопороза. Невынашивание беременности связывают с андрогенным эффектом избытка пролактина (Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., 2010).

Способностью тормозить сократительную активность миометрия обладает синтезируемый в плаценте и плодных оболочках пептидный гормон релаксин. Изучение биологических эффектов релаксина позволило высказать мнение о его способности ускорять «созревание» шейки матки и расслаблять гладкую мускулатуру миометрия (Радзинский В.Е. и соавт., 2004). Установлено, что при повышенном содержании релаксина в крови матери формируется истмико-цервикальная недостаточность шейки матки, которая в 13-20% наблюдений является причиной привычных выкидышей во втором триместре беременности (Флоренсов В.В., Баряева О.Е., 2010).

По данным многочисленных исследований, наиболее важными гормонами, влияющими на развитие беременности, являются прогестерон и эстрогены, обладающие многообразными функциями (Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., 2011). В то же время важная роль отводится динамическим изменениям соотношения прогестерона и эстрогенов. По мнению Е.А. Чернухи [2005], чем ниже прогестерон-эстрогеновый индекс накануне родов, тем выше готовность организма к родам (Чернуха Е.А., 2001).

На начальных этапах развития беременности основным источником прогестерона является желтое тело яичника. Постепенно, к 7-8-й неделям беременности, прогестерон в основном синтезируется в плаценте. Под действием этого гормона происходит децидуальная трансформация эндометрия, обеспечивающая имплантацию плодного яйца. Прогестерон подавляет сократительную активность матки и способствует поддержанию тонуса ее истмико-цервикального отдела, создавая опору для растущего плодного яйца (Gonzalez J.M., Romero R., Girardi G., 2013).

Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор обеспечивает иммунологическую толерантность организма матери к развивающемуся эмбриону и локальный гемостаз в эндометрии (Сидельникова В.М., 2009; Скачкова О.В., Быстрицкая Т.С., Жуковец И.В., 2014).

В связи с вышеизложенным очевидно, что при снижении продукции прогестерона и соответственно подавлении его антагонизирующего эффекта в отношении эстрогенов значительно возрастает риск невынашивания беременности. Так, при изучении содержания прогестерона в крови пациенток с угрожающими преждевременными родами был выявлен значительно более низкий уровень указанного гормона в крови, что свидетельствовало о снижении гормонопродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса, наличии хронической плацентарной недостаточности (Николаева Л.Б., Тимошук Г.И., Тришкин А.Г., 2004; Дюсембин Х.Д., Смирнова А.Г., Куанышбекова Г.А. и соавт., 2006; Ерофеев Б.Б., Иозефсон С.А., Ерофеева Л.Г., 2010; Al-Riyami N., Al-Ruheili L, Al-Shezaw E. et al., 2013; Van der Eeyden J.L., Van Kuijk S.M., Van der Ham D.P. et al., 2013).

Касаясь молекулярно-клеточных механизмов нарушений сократительной деятельности матки и развития преждевременных родов в условиях дефицита прогестерона, следует отметить, что возникает ограничение тормозных влияний прогестерона на сократимость миоцитов, опосредованных при участии β_2 -адренорецепторов и ряда метаболитов АТФ. Кроме того, недостаточность антагонизирующего действия прогестерона на индукцию рецепторов

эстрадиола, проявляемого через нетранскрипционный механизм, может обусловить повышение эстрогенчувствительной зависимости миометрия к катехоламинам и простагландину $F_{2\alpha}$ (Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., 2011; Gonzalez J.M., Romero R., Girardi G., 2013).

Дефицит прогестерона в организме беременной является одним из патогенетических факторов развития относительной гиперэстрогении, но в то же время, согласно данным литературы, возникает резкое усиление продукции эстрогенов фетоплацентарным комплексом (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010). Очевидно, что реализация биологических эффектов прогестерона в период гестации в значительной мере зависит от уровня продукции эстрогенов.

Касаясь биологической роли эстрогенов в обеспечении физиологического течения беременности, следует остановиться на данных литературы (Назаренко Т.А., Корсак В.С., 2017). Эстрогены участвуют в регуляции биохимических процессов в миометрии, вызывают пролиферацию эндометрия, необходимую для имплантации эмбриона. В последующем эстрогены обеспечивают нормальный рост и развитие матки во время беременности, влияют на ее сократительную активность, стимулируют ангиогенез в фетоплацентарном комплексе, увеличивают активность ферментных систем, способствуют повышению энергетического обмена (Айламазян Э. К., Серов В. Н, Радзинский В. Е., Савельева Г.М., 2012; Довжикова И.В., 2014; Jaleel R., Khan A., 2013).

Превалирующим эстрогеном при развитии беременности является эстриол. Большая часть циркулирующего в крови беременных эстриола (90%) образуется из андрогеновых предшественников плодового происхождения, 10% эстриола синтезируется в надпочечниках матери. Эстриол продуцируется благодаря уникальному биосинтетическому процессу, который демонстрирует взаимосвязь плода, плаценты и организма матери. Исходным материалом является дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭАС), образующийся в фетальной зоне надпочечников плода. В последующем неконъюгированный ДГЭАС в плаценте ароматизируется в эстриол (Довжикова И.В., 2014).

Уровни основных эстрогенов (эстрадиола, эстрона, эстриола) при физиологически протекающей беременности прогрессивно увеличиваются. После 34 недель гестации содержание в крови эстрадиола и эстрона остается стабильным, а уровень эстрадиола за 2-4 недели до родов значительно возрастает (Ерофеев Б.Б., Иозефсон С.А., Ерофеева Л.Г., 2010; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010). Установлено, что эстрогены подавляют активность окситоциназы, продуцируемую трофобластом, предохраняя тем самым эндогенный окситоцин от разрушения (Хазипов Р.Н., Гиниатуллин Р.А., 2011).

Эстрогены способствуют созреванию шейки матки, подготовке родовых путей к родам и играют несомненную роль в повышении возбудимости матки. Воздействие эстрогенов на миометрий опосредуется через специфические рецепторные системы, представленные мембранными, плазматическими и ядерными рецепторами эстрогенов (Циркин В.И., Анисимов К.Ю, Хлыбова С.В., 2014). Эстрогены обладают перmissiveм действием на эффект катехоламинов, ускоряя синтез α -адренорецепторов, а также рецепцию простагландинов $F_{2\alpha}$. Повышение уровня эстрогенов в организме беременной в условиях нормы и патологии коррелирует с началом родовой деятельности, в связи с чем тест на содержание эстриола в слюне был официально утвержден в США в качестве маркера для прогнозирования возможности преждевременных родов (Елизарова Н.Н., Артымук В.Н., Поленок Е.Г. и соавт., 2016; Dumasia K, Kumar A, Kadam L, Balasinor N., 2015).

Известно, что секрецию неконъюгированных эстрогенов обеспечивает кортизол путем активации ферментных системы плаценты (Pere G.J., Albrecht E.D., 1998).

Во время гестации отмечается увеличение продукции кортизола. В то же время одним из активаторов секреции кортизола является кортикотропный релизинг фактор, опосредующий свой эффект за счет гиперпродукции АКТГ. Установлено, что при физиологическом и патологическом течении беременности в момент развития родовой деятельности возникает так называемый «третичный гиперкортицизм» (Репина М.А., 2017).

По данным многоцентровых рандомизированных исследований, по уровню кортикотропного релизинг-гормона в конце беременности можно прогнозировать время начала как срочных, так и преждевременных родов (Carole R., 2009). Кортикотропный релизинг – гормон усиливает выработку окситоцина, который в свою очередь является мощным активатором сократительной деятельности матки (Carole R., 2009). Развитие гиперкортицизма при наступлении родов носит центрогенный характер, а уже через несколько часов после родов концентрация свободного и общего кортикотропин-релизинг гормонов в крови снижается до следовых значений (Арутюнян Т.Г., Линде В.А., Эльжорукаева Ж.А., 2013).

На основании этих данных было предложено считать кортикотропин-релизинг гормон своеобразным биологическим часовым механизмом, определяющим время начала родовой деятельности (Vodstrcil L.A., 2010).

Как известно, железами-эффе́кторами, обеспечивающими реализацию действия кортикотропного релизинг гормона и АКТГ, являются надпочечники матери и плода. Значительную часть кортизола при беременности секретируют надпочечники плода.

Как известно, надпочечники плода человека достигают к середине беременности размеров почки плода за счет развития фетальной внутренней зоны, связанной с метаболизмом половых стероидов и составляющей до 85% всей железы. После рождения ребенка эта зона подвергается атрезии примерно к году жизни. Часть надпочечника плода составляет дефинитивную («взрослую») зону и связана с продукцией кортизола.

Кортизол необходим для удовлетворения возрастающих метаболических потребностей организма беременной путем активации углеводного синтеза и липолиза. Этот гормон контролирует транспорт глюкозы через плаценту. Кортизол имеет значение в формировании ферментных систем печени, эпителия тонкого кишечника, клеток легких плода, способствуя развитию альвеолярного эпителия и секреции сурфактанта (Гаврилова А.А., Парыгина А.Н., 2018). Полагают, что кортизол участвует в смене фетального

(HbF) на взрослый тип гемоглобина (HbA). Концентрация кортизола в крови плода и амниотической жидкости возрастает в последние недели беременности (Дюсембин Х.Д., Смирнова А.Г., Куанышбекова Г.А. и совт., 2006; Довжикова И.В., 2014).

Было установлено, что увеличение в пуповинной крови содержания кортизола коррелирует с началом родовой деятельности (Чернуха Е.А., 2001). Плодовый кортизол, проникая в околоплодные воды, децидуальную оболочку, блокирует рецепторы прогестерона, снижая биологическую активность прогестерона, тем самым стимулируя активность эстрогенов и простагландинов (Скачкова О.В., Быстрицкая Т.С., Жуковец И.В., 2014).

Важнейшим регулятором сократительной способности матки является окситоцин – нейтропептид, продуцируемый паравентрикулярными ядрами гипоталамуса и освобождаемый в системный кровоток нейрогипофизом матери. Помимо окситоцина материнского происхождения, важная роль в инициации родовой деятельности принадлежит окситоцину плодового происхождения (Benedetto M, De Cicco F, Rossiello F. et al., 1990).

Касаясь биологической значимости окситоцина, необходимо отметить, что он оказывает выраженное стимулирующее действие на сократительную деятельность матки, взаимодействуя с рецепторными белками плазматических мембран миометрия. Это сопровождается созданием уровня поляризации мембран, оптимального для перемещения внутриклеточного кальция. Кроме специфического пути влияния окситоцина на миометрий, известна его способность усиливать синтез простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ (Тюрина А.А., Ящук А.Г., Нафтулович Р.А., Хуснутдинов Ш.М., 2016).

Таким образом, функциональная активность миометрия зависит от системного синтеза гормонов, осуществляемого в организме матери и фетоплацентарном комплексе. Изменение характера гормональных влияний на сократительную способность миометрия неизбежно ведет к ее дисрегуляции и является патогенетическим фактором развития угрожающих преждевременных родов.

1.2.4. Значение изменений иммунного и цитокинового статусов в развитии преждевременных родов

В течение нескольких десятилетий пристальное внимание исследователей уделяется проблеме иммунологических взаимоотношений в системе мать-плацента- плод в условиях физиологического течения беременности и при различных видах патологии, приводящих к прерыванию беременности.

В настоящее время отсутствует единая общепризнанная концепция иммунологической толерантности матери к антигенам плода и иммунологических аспектов невынашивания беременности (Тапильская Н.И., 2002; Kichimoto T., 2006; Li T., Wang H., He S., 2006).

Касаясь возможности формирования иммунных механизмов прерывания беременности, следует отметить, что плод несет не только материнские, но и отцовские гены, в частности, гены гистосовместимости первого и второго классов (МСН I и МСН II), а кодируемые ими белки экспрессируются на мембранах практически всех ядродержащих клеток организма (Петров Р.В., Хаитов Р.М., 2010).

Тем не менее в условиях физиологического течения беременности не возникает развития трансплантационного иммунитета и отторжения плода в связи с наличием гистогематического барьера (трофобласта) и особенностями иммунологического статуса матери и плода. Это связано со слабой экспрессией МНС антигенов I и II типов на поверхности трофобласта, в связи с чем не формируется феномен «двойного распознавания» антигенов плода, экспрессируемых на поверхности клеток вне связи с антигенами гистосовместимости (Ярилин А.А., 2010).

На клетках трофобласта, эндотелии сосудов в ворсинах хориона, эпителиальных клетках эмбриональных сосудов, активированных моноцитах периферической крови, в амниотической жидкости присутствуют неполиморфные молекулы HLA -I класса, например HLA-G класса Ib (Цепокина А.В., Шабалдин А.В., Литвинова Н.А., Шмулевич С.А., 2016; Wongsurawat T., Nakkuntod J., Charoenwongse P. et al., 2006). Как известно, IL-

10, продуцируемый плацентой, оказывает стимулирующий эффект на транскрипцию HLA-G антигена на клетках трофобласта и поддерживает стабильный уровень экспрессии этих антигенов на моноцитах периферической крови. Последнее препятствует развитию иммунного ответа матери против антигенов плода (Тапильская Н. И., 2002; Kichimoto T., 2006).

Установлено, что первая линия защиты матери против антигенов плода осуществляется не только моноцитарно-макрофагальной системой, но и NK-лимфоцитами, обеспечивающими антителозависимый цитолиз клеток, несущих генетически чужеродную информацию. Материнские NK-клетки блокируются в результате взаимодействия HLA-G антигена с киллингообразующими рецепторами этих клеток, в частности CD94/NKG2A (Батрак Н. В., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., 2014). В то же время HLA-G антигены индуцируют апоптоз цитотоксических клеток, способствуя росту плода.

Индукция апоптоза антигенстимулированных Т-лимфоцитов иммунной системы матери обусловлена экспрессией Fas-молекул на мембранах этих клеток. Трофобласт экспрессирует Fas-лиганд и тем самым создает иммунологическую защиту: материнские иммунные клетки, экспрессирующие Fas, подвергаются апоптозу на границе плаценты с децидуа. Fas-лиганд является гомологом фактора некроза опухоли (TNF α) (Coleman S.J., 2013). Еще один защитный механизм, используемый трофобластом – это экспрессия комплемент-регулирующих протеинов: CD46, CD56, CD59 (Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Волков А.Е. и соавт., 2015; Kudryavtsev I.V., 2014).

Наряду с вышеуказанными механизмами иммунологической толерантности матери против антигенов плода, формирующимися в трофобласте и в миометрии, следует отметить защитную роль изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови матери в виде увеличения уровня супрессирующих CD4⁺ CD25⁺ FoxP₃ регуляторных Т-клеток (Ломунова М.А., Талеев В.Ю., 2007).

В процессе гестации в тканях матки резко изменяется и субпопуляционный состав лимфоцитов, эмигрирующих в миометрий, в

частности, возрастает уровень γ/δ Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-10 и трансформирующий фактор роста (TGF β), супрессирующих реакции иммунной системы матери против антигенов плода (Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тыринова Т.В. и соавт., 2012). Максимальное подавление иммунных реакций матери против антигенов плода под влиянием регуляторных CD4⁺ CD25⁺ FoxP₃ Т-лимфоцитов приходится на 2-й триместр беременности, причем уровень регуляторных лимфоцитов возрастает не только в крови, но и в децидуальной оболочке (Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Неокессарийский А.А. и соавт., 2006).

Важная модулирующая роль в развитии иммунологической толерантности матери против антигенов плода принадлежит цитокинам, продуцируемым преимущественно клетками лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной систем маточно-плацентарного комплекса, а также клетками других органов и тканей матери. Установлено, что плацента и некоторые репродуктивные ткани способны синтезировать широкий спектр цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкины, трансформирующий фактор роста β , колониестимулирующие факторы, интерфероны α и β). Цитокины плаценты обладают чрезвычайно высокой активностью и принимают непосредственное участие в механизмах, обеспечивающих физиологический уровень сосуществования генетически чужеродных организмов матери и плода при беременности (Тапильская Н.И., 2002; Зубжицкая Л. Б., Кошелева Н. Г., Семенов В. В., 2005; Scott N. M., Nodyl N. A., Murphy V. E. et al., 2009). Так, плацента продуцирует интерфероны 1-го типа - INF α и INF β , оказывающие преимущественно иммуносупрессорные эффекты (Талеев В.Ю., Ломунова М. А., Зайченко И.Е., 2006; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Мельникова В. Ф., Аксенов О.А., Воронина Т.А. и соавт., 2013). В то же время известно, что INF α усиливает продукцию желтым телом прогестерона и одновременно блокирует процессы синтеза PGF_{2 α} , что определяет успешное развитие беременности, INF α

выступает индуктором хориального гонадотропина в период беременности (Сухих Г. Т., Ванько Л. В., 2003).

Среди цитокинов плаценты наиболее важная роль отводится фактору некроза опухолей (TNF- α), основными продуцентами которого являются мононуклеарные фагоциты и лимфоидные клетки, а у беременных женщин и плацента (Тапильская Н.И., 2002; Павлов О.В., Сельков С.А., Лалаян Д.В. и соавт., 2000; Ломунова М.А., Талеев В.Ю., 2007). При воздействии на иммунокомпетентные клетки организма матери и плода TNF α индуцирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, онкогенов, молекул адгезии; стимулирует продукцию IL-1 и IL-6, колониестимулирующего фактора (CSF) и P γ E₂ (Соколов Д.И., Лесничая М.В., Селютин А.В. и соавт., 2009; El-Salahy M., Ahmed M. I., El-Gharieb A., et al., 2011; Lachmeijer, A.M., Dekker G.A., Pals, G. et al., 2012). TNF- α способен также оказывать и супрессивные эффекты на клетки иммунной системы, повышая резистентность клеток амниона к литическим эффектам NK- клеток (Белоцкий С.М., Авталион Р.Р., 2008; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

Касаясь значимости IL-1, важно отметить, что в минимальных концентрациях этот иммунорегуляторный пептид присутствует в тканях плаценты и децидуа, обеспечивая имплантацию и нормальное течение беременности. По-видимому, присутствие IL-1 необходимо для роста и развития плаценты (Yagel S, Pleyush K. et al., 1989). В тоже время необходимо отметить избирательную активацию рилизинг-факторами под влиянием IL-1 процессов синтеза и секреции ряда белковопептидных и стероидных гормонов, в частности хорионического гонадотропина синцитиотрофобластом, а также подавление продукции пролактина. Установлено, что IL-1 продуцируется главным образом макрофагальными клетками в стадии их активации и играет ключевую роль в становлении гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета. Являясь важнейшим гуморальным индуктором иммунного ответа, обеспечивает подавление иммунорезистентности матери против антигенов плода. IL -1 является важнейшим монокином, без которого невозможны

процессы генерации эффекторных и регуляторных клеток иммунной системы, поскольку цитокин контролирует процессы антигензависимой дифференцировки иммунокомпетентных клеток (Соколов Д.И., Лесничая М.В., Селютин А.В. и др., 2009; Xia Y., Yamagata K., Krukoﬀ T.L., 2006). Установлено, что IL-1 индуцирует продукцию IL-2 активированными Т-лимфоцитами, а также усиливает секрецию CSF и В-клеточного фактора роста (Павлов О. Н., Сельков Л.А., Лалаян Д. В., Аржанова О. Н., 2000). Таким образом, IL-1 является мощным иммунорегулирующим фактором.

Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что недостаточность продукции лимфоидной тканью, макрофагальными элементами, плацентой цитокинов с иммуносупрессивной направленностью действия (TGF- β , INF 1-го типа, CSF, IL-2, IL-6, IL-10, IL-15) или усиление продукции цитокинов с иммуностимулирующим (TNF- α , IL-1) эффектом могут обеспечить срыв иммунологической толерантности лимфоидной системы матери по отношению к антигенам плода.

В литературе имеются лишь единичные исследования относительно роли субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови матери и его нарушениях при срыве иммунологической толерантности матери против антигенов плода при преждевременном прерывании беременности.

Установлено, что спонтанное прерывание беременности на ранних сроках сопровождается возрастанием количества CD56⁺ лимфоцитов, экспрессирующих CD161 молекулы, тогда как уровень децидуальных CD56⁺NKG2A⁺ клеток значительно снижается по сравнению с аналогичными показателями женщин с физиологически протекающей беременностью. Развитие спонтанного аборта в 1-м триместре сопровождается увеличением пула функционально активных периферических CD56⁺ ЕК (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2003).

Отличительной чертой децидуальных CD56⁺ лимфоцитов при самопроизвольном прерывании беременности является снижение экспрессии на поверхности НК-клеток ингибирующих рецепторов. Такая ситуация позволяет говорить о нарушении соотношения активирующих и ингибирующих

рецепторов и активации NK-клеток в плаценте при самопроизвольном прерывании беременности. Одновременное повышение экспрессии децидуальными клетками рецепторов, определяющих развитие цитолитической активности, может вести к активации цитотоксических реакций материнской иммунной системы в отношении антигенов плодового происхождения и лежать в основе механизмов досрочного прерывания беременности на ранних сроках гестации (Amu S., Nahn-Zoric M., Malik A. et al., 2006).

Ряд исследователей рассматривают преждевременные роды как тяжелое осложнение беременности, в развитии и реализации которого принимает участие Th1- клеточный ответ на антигены трофобласта в эндометрии и следующий за ним каскад местных патологических реакций, приводящих к досрочному прерыванию беременности (Kämmerer U., Kruse A., Barrientos G. et al., 2008).

До настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о характере изменений цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод при недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод. Не установлена и патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов в срыве иммунологической толерантности матери против антигенов плода и развитии досрочного прерывания беременности. Так, в работах Н.К. Тетруашвили [2017] изучен цитокиновый профиль крови и цервикальной слизи у пациенток с угрожающим прерыванием беременности в 1-м триместре. В 1-м триместре при угрозе прерывания беременности с явлениями отслойки ветвистого хориона было выявлено преобладание провоспалительных цитокинов — TNF α , INF γ , IL1 β , IL-6 над регуляторными цитокинами — IL-4 и IL-10. Особенно информативным в плане диагностики угрозы преждевременных родов был уровень TNF α , средние значения уровня которого в крови женщин с прервавшейся беременностью более чем в 20 раз превышали такие показатели в группе пациенток с неосложненной беременностью. Среднее содержание INF γ в крови женщин, беременность которых прервалась, значительно превышало показатели пациенток с физиологически протекающей беременностью (Тетруашвили Н.К., 2017).

Касаясь биологических эффектов других провоспалительных цитокинов на иммунологические механизмы защиты матери от антигенов плода, следует отметить их супрессивное действие на синтез хорионического гонадотропина и стимулирующее влияние на цитотоксические NK-клетки и фагоцитарную активность макрофагов.

В.Н. Верясов и соавторы [2010] в своем исследовании выявили в эндометрии женщин с привычным невынашиванием значительное увеличение количества децидуальных NK-клеток, коррелирующее с возрастанием уровня NK-клеток в периферической крови, что может оказывать прямое повреждающее действие на трофобласт и, таким образом, играть роль в патогенезе привычного невынашивания (Верясов В. Н., Ванько Л. В., Сухих Г.Т., 2010). Напротив, при физиологически протекающей беременности провоспалительные цитокины в крови практически не определялись или отмечены их следовые значения (Газиева И. А., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и соавт., 2013; Darrah P.A., Hegde S.T., Patel D.T. et al., 2010).

Д.Д. Нефедова и соавторы [2013] показали, что развитие угрозы прерывания беременности в 1-м триместре сопряжено с достоверным повышением уровня в крови трансформирующего фактора роста β (TGF- β) по сравнению с таковым показателем у женщин с физиологическим течением беременности (Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А., 2013). Авторы связывают негативное влияние повышенного уровня TGF- β при угрозе прерывания беременности с его способностью индуцировать гибель клеток децидуальной оболочки и трофобласта.

Угроза прерывания беременности в 1-м триместре может быть ассоциирована с усиленной выработкой интерферонов, которые оказывают как прямое, так и опосредованное антипролиферативное действие через угнетение миграции, пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток, стимулированных факторами роста. Так, концентрация INF γ у женщин с самопроизвольным абортom превышала аналогичный показатель женщин с физиологически протекающей беременностью в 10,7 раза. Одновременно у

пациенток с угрожающим прерыванием беременности обнаружен дефицит продукции ИЛ-2, который является мощным эндогенным иммуностимулятором, направляющим активированную клетку по пути пролиферации (Боровкова Л.В., Колобова С.О., 2016).

Исследования баланса провоспалительных и регуляторных цитокинов во 2-м и 3-м триместрах беременности находятся в стадии изучения. В литературе имеются лишь разрозненные сведения относительно баланса провоспалительных и регуляторных цитокинов в крови пациенток с угрожающим прерыванием беременности в указанные периоды гестации.

В соответствии с данными литературы имеются указания на возможность использования показателей уровня провоспалительных цитокинов в крови беременных в 3-м триместре для прогнозирования возможности наступления преждевременных родов.

В. М. Сидельниковой и Г.Т. Сухих [2010] было установлено, что после выявления высокого уровня провоспалительных цитокинов в крови беременных через 2—5 недель наступали преждевременные роды, в то время как при нормальном уровне цитокинов в эти же сроки беременности все роды были своевременными (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т 2010).

Ряд авторов отмечают патогенетическое значение индуцированного синтеза ИЛ-1 в прерывании беременности. Экзогенное введение ИЛ-1 α является причиной гибели плодов. ИЛ-1 инициирует целый каскад дополнительных провоспалительных цитокинов, частности TNF α , который может способствовать потере беременности. И, наконец, установлено, что ИЛ-1 активирует продукцию простагландинов – важнейших стимуляторов сократительной деятельности матки (Lachmeijer, A.M., Dekker, G.A., Pals, G. et al., 2012).

Цитокиновый профиль крови и его роль в ПРПО при недоношенной беременности остаются до настоящего времени в значительной мере не изученными, что и определило одну из задач данного диссертационного исследования.

1.3. Несостоятельность плодных оболочек как один из ведущих патогенетических факторов преждевременного излития околоплодных вод и досрочного прерывания беременности (современные концепции этиологии и патогенеза)

Преждевременным называется разрыв плодных оболочек до начала родовой деятельности независимо от срока беременности, клинически проявляющийся излитием околоплодных вод. Популяционная частота ПРПО составляет от 0,7 до 19%, однако в структуре причин преждевременных родов эта патология достигает 35 - 60% (Савельева Г.М., Шалина Р.И., М.А. Курцер М.А. и соавт., 2012; Князева Т.П., 2016). ПРПО имеет место в 2–4% наблюдений при одноплодной и 7–20% при многоплодной беременности (Plunkett J., Borecki I., Morgan T., 2014).

С точки зрения морфологии околоплодные оболочки состоят из амниона, гладкого хориона – плодных мембран и эндометрия, преобразованного во время беременности в децидуальную ткань. Децидуальная ткань расположена между хорионом и мышцами матки. Внеплацентарная часть ее образуется из капсулярной и париетальной децидуальной ткани. При доношенной беременности в децидуальной оболочке различают соединительную зону, аваскулярное, капиллярное и лакунарное ложе. Децидуальные клетки выполняют исключительно важную роль в синтезе и регуляции состава межклеточного матрикса (синтезируют коллагены I, III и IV типов, протеогликаны, фибронектин, гепаринсульфат, ламинины, интегрины), а также участвуют в синтезе пролактина (Клеменов А.В., Алексеева О.П., Востокова А.А. и соавт., 2003; Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К. и соавт., 2015).

Касаясь особенностей структуры околоплодных мембран, следует отметить, что гладкий хорион формируется из ворсинчатого хориона в результате редуцирования ворсинчатых образований. Сетчатая структура его представлена коллагеном III типа [Parry S, Strauss J., 1998]. Функциональная активность гладкого хориона сохраняется до конца беременности. В нем происходит синтез

хорионического гонадотропина, АКТГ, пролактина и простагландинов. В хориальной пластинке отсутствуют групповые антигены плода (Мустафина Л.Р., Хон Е.В., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю., 2011).

В свою очередь амнион состоит из трех слоев: наружного, внутреннего и базальной мембраны. Толщина амниона не более 0,5 мм. Наружный слой амниотической мембраны называется губчатым и представлен мезенхимальными фибробластами. Губчатый слой тесно связан с тканью гладкого хориона и представлен коллагеном I, II и V типов. За счет большого содержания муцина в губчатом слое амнион легко отделяется от хориона (Baradaran-Rafii A, Arjmand B, Javadi M., 2007; Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, 2008). Губчатый слой прочно соединен с базальной мембраной.

Базальная мембрана обеспечивает целостность амниотической мембраны за счет присутствия коллагена IV типа, богата содержанием гепаринсульфатов, которые служат препятствием для проникновения крупных молекул из амниотической жидкости (Akashi T, Miyagi T, Ando N. et al., 1999).

Внутренний слой амниона, фиксированный на базальной мембране, соприкасается с амниотической жидкостью и представлен кубическим эпителием, апикальная поверхность которого снабжена щеточной каймой.

Амниотический эпителий участвует в метаболизме околоплодных вод, иммунологических реакциях, осуществляет параплацентарный обмен веществ, поддерживая постоянное значение pH – 7,1 и гомеостаз плода (Crescimanno C., 1993; Muhlhauser J., Crescimanno C., Rajaniemi H. et al., 1994). Эпителиальные клетки амниона содержат липиды, протеины, мукополисахариды, фосфорные соединения. В амнионе найдены ферменты, определяющие обмен стероидных гормонов (андростендиол, тестостерон), а также простагландинов (Кузнецов Р.А., 2008).

Плодные мембраны являются не только барьером между матерью и плодом, но и обладают многогранными функциями: защитной, трофической, дыхательной, выделительной, обеспечивающими полноценное развитие плода.

Прочность плодных мембран обеспечивается в основном за счет соединительнотканного матрикса, представленного коллагеном I, III, IV, V и VI типов. Повреждение соединительнотканного матрикса плодных мембран закономерно ведет к нарушению их целостности.

Изучение механизмов разрыва плодных мембран на тканевом и клеточном уровнях позволило выявить характерные изменения структуры плодных оболочек в зоне их разрыва, обусловленные нарушением целостности соединения между амнионом и хорионом, а также истончением слоя цитотрофобласта и децидуальной оболочки (Орлова В.С., Калашникова И.В., Набержнев Ю.И., Лысый Н.И., 2010).

В соответствии с данными литературы, этиологические факторы и патогенез развития несостоятельности плодных оболочек имеют чрезвычайно гетерогенный характер, включающий как генетически обусловленные, так и приобретенные факторы повреждения (Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гончаренко А.С., 2015).

Молекулярно-клеточные механизмы деградации коллагена: роль наследственных и приобретенных факторов в несостоятельности околоплодных мембран

Исследования последних лет позволили выявить генетическую предрасположенность несостоятельности плодных мембран. Так установлено, что комплекс генов (гены COL5A1, COL5A2, COL3A1, COL1A1, COL1A2, TNXB, PLOD1, ADAMTS2, CRTAP, LEPRE1, ZMPSTE24), кодирующих синтез компонентов соединительнотканного матрикса, определяет прочность фетальных мембран. На основании этих данных высказывается предположение о возможном прогнозировании ПРПО у пациенток с наследственными количественными и качественными изменениями структур генома, ответственных за детерминированный синтез коллагена (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса) (Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Донников А.Е. и соавт., 2013; Romero R., Friel L., Edwards D. A., 2010; Plunkett J., Borecki I., Morgan T., 2014).

Согласно литературным данным, ответственными за деградацию коллагена плодных мембран вне зависимости от этиологических факторов являются и матриксные металлопротеиназы (ММР).

Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству Zn^{2+} и Ca^{2+} зависимых эндопептидаз, участвующих в ремоделировании соединительной ткани посредством разрушения ее органических компонентов при физиологических значениях рН. Свое название ММР получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса (Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н. и соавт., 2017).

ММР продуцируются нормальными или трансформированными клетками: нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, остеокластами, хондроцитами, кератоцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. Продукция ММР сходна с экспрессией белков острой фазы и регулируется провоспалительными цитокинами, такими как $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$. Все металлопротеиназы обладают относительной субстратной специфичностью (Chen S.S., Song J., Tu X.Y., Zhao J.H. et al., 2015).

Активация матриксных металлопротеиназ носит врожденный или приобретенный характер, связанный преимущественно с воспалительным процессом или оксидантным стрессом (Mc Cawley L.J., Matrisian L.M., 2001).

В организме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными ММР, в виде секреции клетками стромы тканевых ингибиторов металлопротеаз (ТИМР), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса (Потеряева О.Н., 2010). Так, на активность матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов влияет дисбаланс микроэлементов, прежде всего дефицит меди, что сказывается на росте и созревании компонентов соединительной ткани (Abd-Alah S.H., Shalaby S.M., Pasha HF. et al., 2012).

Деградация межклеточного матрикса, регулируемая ММР, необходима для протекания многих физиологических процессов, в частности для развития фетоплацентарного комплекса.

По данным литературы, формирование трофобласта сочетается с высокой экспрессией MMP-2, MMP-9. В свою очередь в децидуальной ткани присутствует TIMP-3 (тканевой ингибитор металлопротеиназ), обладающий антагонизирующим биологическим эффектом по отношению к MMP (Huang R., Deng L., Shen A., Liu J., et al. 2013).

Таким образом, баланс между продукцией TIMP и MMP влияет на процесс инвазии трофобласта (Герштейн Е.С., Муштенко В.В., Короткова Е.А. и соавт., 2017).

Как показали результаты исследований, и в плодных оболочках присутствуют различные металлопротеиназы (MMP-1, 2, 3, 7, 8, 10, 12, 13), ответственные за деградацию коллагена I, III, IV, V и VI типов (Болотских В.М., Милютин О.П., 2011; Cheng Z, Limbu M.H., Wang Z. et al., 2017).

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ секретируются в мезенхимальных и эпителиальных клетках амниона и ингибируют деградацию коллагена металлопротеиназами (Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова В.О., 2016).

Установлена патогенетическая взаимосвязь между увеличением содержания ряда матриксных металлопротеиназ и снижением концентрации тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в околоплодных водах беременных с ПРПО (Vink J., Feltovich H., 2016).

Система матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ участвует в регуляции структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, влияет на реализацию патогенных эффектов факторов эндогенной и экзогенной природы, является одним из регуляторов апоптоза соединительнотканых клеточных элементов (Егорова Е.Н., Кузьмина М.А., Мазур В.В. и соавт., 2012).

По данным ряда исследователей, апоптоз играет важную роль в процессе формирования фетоплацентарного комплекса. Так, в условиях физиологического течения беременности глубина и степень инвазии вневорсинчатого трофобласта в значительной мере определяется процессами

апоптоза (Кореновский Ю.В., Синельникова Л.М., Фильчакова О.Н. и соавт., 2012).

Как известно, апоптоз – генетически детерминированная асинхронная гибель клеток, обеспечивающая физиологическое равновесие и стабильность генома организма за счет самоуничтожения дефектных клеток без участия лизосомальных гидролаз. В процессе апоптоза сохраняется целостность клеточных мембран и внутриклеточного содержимого, отсутствуют повреждение окружающих тканей и лейкоцитарная инфильтрация.

Известно, что процесс апоптоза может быть структурно разделен на три независимые фазы: инициация (каскад протеинокиназ), эффекторная (активация каспаз и нуклеаз) и деградация (Anacker J., Seegerer S., Hagemann C. et al., 2011). Запрограммированная гибель клетки зависит от соотношения факторов, вызывающих и предотвращающих апоптоз, а также от регуляторных внутриклеточных механизмов. Индукторами активации апоптоза могут быть такие стимулирующие факторы, как дисбаланс гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов, кортикостероидов), цитокинов (фактора некроза опухолей, трансформирующего фактора роста- β , интерферона- γ , IL-1 β , IL-8, IL-12), потеря контакта с другими клетками или межклеточным матриксом, необратимые повреждения ДНК или резкие метаболические сдвиги, вызванные гипертермией, гипоксией, ишемией, воздействием токсинов возбудителей инфекции и т.д. (Коваленко А.Е., Калинина Н.И., Алексеенкова М.В. и соавт., 2013; Ohyama K., Kishida T., Yamada H., Furuta I., 2013).

Установлено, что одним из механизмов разрушения соединительнотканной основы плодных оболочек является активация апоптоза клеточных элементов, обеспечивающих в условиях нормы синтез волокнистых структур и межклеточного вещества соединительной ткани (Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., 2002). Так, S.J. Fortunato, R. Menon, N.U. Ahmed [2004] выявили возрастание экспрессии проапоптозного гена p53 и падение экспрессии антиапоптозного гена bcl-2 при дородовом излитии околоплодных вод (Fortunato S.J., Menon R., Ahmed N.U., 2004).

Роль инфекционных патогенных факторов в несостоятельности плодных мембран

До настоящего времени отсутствует единая точка зрения о роли патогенных факторов инфекционной природы в патогенезе несостоятельности плодных оболочек и дородового излития околоплодных вод.

Косвенным подтверждением важной роли инфекционных агентов при данной патологии гестации является формирование воспалительного процесса в тканях околоплодных мембран. Так, Манухин И.Б. и соавт. [2000] провели гистологический анализ плодных оболочек при преждевременном отхождении околоплодных вод, в результате которого выявили отек соединительнотканного слоя амниона с набуханием и разволокнением коллагеновых структур, гипоплазию амниона и обширные очаги лимфогистоцитарных инфильтратов (Манухин И.Б., Бурдули Г.М., Селиванова Г.Б., 2000; Сорокина О.В., 2013). В связи с указанными фактами утвердилось мнение, что одной из главных причин дородового излития вод являются воспалительные изменения в плодных оболочках (Козловская И.А., 2009).

Согласно данным одних авторов, ведущим механизмом повреждения плодных мембран является локальная внутриматочная инфекция (Rey G., Skowronek F., 2008). Аргументацией данного положения является тот факт, что у пациенток, страдающих хроническим эндометритом, достаточно часто беременность осложняется дородовым излитием вод (Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К. и соавт., 2015). Другие исследования подтвердили роль урогенитальной инфекции в развитии несостоятельности плодных оболочек (Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П. и соавт., 2013).

Следует отметить неоднозначность взглядов на интенсивность цитотоксических эффектов различных видов микроорганизмов на плодные мембраны при урогенитальных инфекциях и, соответственно, их роль в этиопатогенезе ПРПО.

В исследованиях О.В. Макарова, И.В. Бахарева [2004] и С.Р. Cohen [2000] определена приоритетная роль патогенной микрофлоры влагалища в повреждении плодных оболочек (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*).

Ряд авторов высказывают мнение, что причиной дородового излития околоплодных вод является высокая контаминация влагалища условно-патогенной микрофлорой. При ПРПО в отделяемом цервикального канала выявлена большая распространенность по сравнению с контрольной группой таких возбудителей, как *Streptococcus B*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Clebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus* (Кейс М., 1999). По данным И.А. Козловской [2009], основную роль в несостоятельности плодных оболочек играют анаэробные бактерии, преобладающие при бактериальном вагинозе (Козловская И.А., 2009; Шаленко К.В., 2014).

Касаясь общих закономерностей развития несостоятельности плодных мембран и дородового излития околоплодных вод на фоне действия воспалительного процесса инфекционной природы при высокой контаминации влагалища условно-патогенной микрофлорой, следует отметить, что нарушение микробного пейзажа влагалища с гибелью лактофлоры, как правило, возникает на фоне системных изменений иммунного статуса организма, характерных для вторичного иммунодефицита (Шалепо К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. и соавт. 2014).

Как известно, в условиях вторичного иммунодефицита и отсутствия адекватной элиминации условно-патогенных микроорганизмов запускаются биохимические реакции, сопровождающиеся выбросом клеточных и гуморальных медиаторов повреждения тканей, которые через активацию лизосомальных гидролаз, в частности протеаз, протеиназ, липаз, коллагеназ и других ферментов вызывают деградацию структур соединительной ткани плодных оболочек и развитие их несостоятельности (Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э. Ю., Тютюнник В.Л., 2013; Каримова У.А., Олимова Л.И., 2014). В случае инфицирования влагалища анаэробными бактериями, вырабатывающими ряд цитотоксичных субстанций, таких как масляная,

пропионовая и др. жирные кислоты, подавляется синтез волокон и межуточного вещества соединительной ткани и, таким образом, происходит повреждение и некроз участков амниона и хориона, прилегающих к шейке матки (Mittal V., Jain A, Pradeep Y., 2012). В то же время под влиянием бактериальных фосфолипаз возникает усиление синтеза простагландинов и соответственно развитие гипертонуса миометрия, вследствие чего возрастает внутриматочное давление и создаются условия для дородового излития околоплодных вод (Прилепская В.Н., 2014; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б., 2016).

Так, по данным многочисленных исследований, фактором риска дородового излития околоплодных вод, а также многоводия, повышения моторики матки является вирусная инфекция (Довжикова И.В., 2014; Циркин В.И., Анисимов К.Ю, Хлыбова С.В., 2014; Юлдашева Р.Ж., Мусабаева Н.О., Сапаралиева А.М и соавт., 2017). Важную роль в этиологии несостоятельности плодных оболочек и дородового излития околоплодных вод отводят прежде всего герпесвирусам, вирусу гриппа, ВИЧ и др. (Новикова В.А., Пенжоян Г.А., Рыбалка Е.В. и соавт., 2012).

Биологические эффекты и цитопатическое действие вирусов на плодные оболочки зависит от структуры вируса (ДНК и РНК- содержащие вирусы), взаимодействия их лигандов и рецепторов клеток мембран. Цитопатическое действие вирусов обусловлено строго внутриклеточным паразитизмом. В то же время вирусные инфекции детерминируют развитие хромосомных aberrаций, генных мутаций, приводящих к модификации структуры РНК, ДНК, синтезу вирус-специфических белков с последующим нарушением функции клеток, разрушением клеточных лизосом и высвобождением лизосомальных ферментов. Одной из закономерностей персистирующей вирусной инфекции является нарушение индуцированного синтеза цитокинов клетками моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, развитие дисрегуляции иммунного ответа в связи со снижением уровня $CD4^{+}$ лимфоцитов (Т-хелперов) (Каспина А.И. и соавт., 2014). Возникают условия для формирования в больших количествах циркулирующих иммунных комплексов. Последние запускают

вторичные повреждающие реакции аутоиммунного воспаления и генетическую программу гибели клеток (апоптоза) (Прилепская В.Н., 2007; Горячкина Л.А., Кошкин К.П., 2009).

Вирусы способны к стимуляции эффекторов врожденного иммунитета: повышению секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1,15, фактор некроза опухоли альфа, интерферон альфа, натуральных киллеров и простагландинов (E2 и F2 α) и через каскад – к инициации сократительной деятельности, повышению внутриматочного давления, что является одним из факторов риска ПРПО (Андреев Г.В., Ашмарин А.Т., Карабасов М.А., Лютова Л.В., 2009; Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П., 2013; Л.Ф. Азнабаева Л.Ф., С.В. Плотникова С.В., Г.Ш. Сафуанова Г.Ш., 2016).

Таким образом, ПРПО имеет полиэтиологическую природу, обусловленную генетически детерминированными процессами, патогенным действием инфекционно-аллергических факторов. В ряде случаев несостоятельность плодных мембран обусловлена патологическим течением беременности или ятрогенными причинами, что будет изложено далее (Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б. и соавт., 2014; Plunkett J., Vorecki I., Morgan T., 2014).

Другие факторы риска развития несостоятельности плодных мембран
Доказано, что дородовому излитию околоплодных вод способствуют аномалии развития матки (перегородка в полости матки), укорочение шейки матки во II триместре до 2,5 см и менее вследствие прогрессирующей истмико-цервикальной недостаточности или предшествующей конизации шейки матки, растяжение матки, обусловленное многоводием или многоплодием. В ряде исследований подтверждена роль отслойки плаценты как в индукции преждевременных родов, так и ПРПО. Последнее связано, по мнению авторов, с выбросом большого количества простагландинов и их высокой утеротонической активностью (Зайнулина М.С., 2004; Haas D.M., Caldwell D.M., Kirkpatrick P. et al., 2012).

Убедительные данные свидетельствуют о ятрогенных причинах ПРПО, связанных с многократными бимануальными обследованиями, инвазивными внутриматочными вмешательствами, ультразвуковым исследованием с использованием вагинального датчика (Орлова В.С., Калашникова И.В., Набережнев Ю.И., 2010; Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К., 2015).

Резюмируя вышеизложенный анализ данных литературы, следует отметить, что ПРПО при недоношенной беременности является одним из ведущих патогенетических факторов развития преждевременных родов.

В генезе несостоятельности плодных оболочек играют роль разнообразные этиологические факторы и факторы риска, в частности предшествующая или сопутствующая патология репродуктивной системы, общесоматические заболевания, повреждения структуры плодных мембран наследственного или приобретенного характера инфекционной и неинфекционной природы.

Действие патогенных факторов инфекционной и неинфекционной природы закономерно приводит к формированию типовых патологических реакций и процессов, включающих в себя явления дистрофии, апоптоза, воспаления, нарушения микроциркуляции, некроза тканей с одновременным развитием цитокино- и гормонально-опосредованных метаболических и функциональных расстройств в системе «мать- плацента – плод».

К настоящему моменту очевидна необходимость дальнейшего изучения механизма развития несостоятельности плодных оболочек и дородового излития околоплодных вод на молекулярно-клеточном, органном уровнях. Последнее определило цель и задачи данного диссертационного исследования.

1.4. Преждевременный разрыв плодных оболочек: современные принципы диагностики, оценки возможностей пролонгации беременности, определения сроков завершения гестации

Результаты приведенного выше анализа данных литературы свидетельствуют о значимости различных патогенных факторов и факторов риска в преждевременном прерывании беременности. Вне зависимости от

гетерогенности инициирующих этиопатогенетических факторов, более 20-40% преждевременных родов начинается с ПРПО (Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е., 2013).

Последнее определяет необходимость решения одной из важных проблем практического акушерства – оптимизации традиционных методов диагностики и прогнозирования дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности, определения возможности и сроков пролонгации гестации на основании современных концепций ССВО, имеющего место не только при различных формах патологии гестационного периода, но даже при физиологическом течении беременности (Серов В.Н., 2004; Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., 2010; Межитова Н.М., 2011; Эллиниди А.Н., Дрыгина Л.Б., Михнина Е.А., 2013; Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.Е., 2012; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б., 2016).

Традиционные принципы диагностики излития околоплодных вод

К настоящему времени в соответствии рядѣ исследований достаточно четко определены возможности диагностики излития околоплодных вод (Веропотвелян П.Н. и соавт., 2013; Орлова В.С., Калашникова И.В., Набережнев Ю.И., 2010; Сухих Г.Т. и соавт., 2011).

Так, в современной акушерской практике диагноз отхождения околоплодных вод устанавливают на основании клинических данных, а также оценки объема околоплодных вод с определением индекса амниотической жидкости по данным УЗИ. В то же время широко используются и иммунологические методы идентификации околоплодных вод, основанные на обнаружении во влагалищном отделяемом специфических белков амниотической жидкости (плацентарного α -микроглобулина-1 - РАМГ-1; протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста - ПСИФР-1) (Новикова В.А, Пенжоян Г.А., Рыбалка Е.В. и соавт., 2007). Существует и ряд других способов определения амниотической жидкости во влагалище, таких как «кашлевая» проба, определение рН подтекаемой жидкости, выявление феномена образования папоротникообразного рисунка, выявление чешуек эпителия

эпидермиса плода и капелек жира при цитологическом исследовании, нитразиновый тест. Однако по мере увеличения безводного промежутка точность диагностики излития околоплодных вод данными тестами снижается (Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К. и соавт., 2015).

Принципы определения возможности пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек

В настоящее время в акушерской практике окончательно не решен вопрос определения возможности и сроков пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО. В настоящее время существуют две тактики ведения данной патологии гестации: активная – родоразрешение в ближайшие часы после излития вод и выжидательная – пролонгирование беременности для достижения большей морфофункциональной зрелости плода на фоне адекватной комплексной терапии (Сидельникова В.М., 2005; Савельева Г.М. и соавт., 2014).

В течение последних 30 лет проводилась сравнительная оценка активной и консервативно-выжидательной тактик ведения недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод. В результате были определены позитивные и негативные последствия различных методов ведения. Так, при активной тактике ведения данной патологии гестации снижаются риски гнойно-септических осложнений для матери и плода. Однако даже в условиях высоко - технически оснащенных реанимационных отделений выхаживание глубоко недоношенных детей имеет неблагоприятные отдаленные последствия, связанные с дефектами нервной системы (церебральный паралич, слепота, глухота), патологией органов дыхания (бронхиальная астма, инфекции нижних дыхательных путей, бронхолегочная дисплазия), нарушениями психомоторного развития и проблемами обучения (гиперактивность, дефицит внимания), иммунодефицитом (Орлова В.С., Калашникова И.В., Набержнев Ю.И., и соавт., 2010; Баев О.Р., 2013).

Тактика пролонгирования недоношенной беременности с ПРПО, по данным ряда авторов, способствует рождению более зрелого ребенка и снижает риск неонатальной смертности, но сопряжена с возможным инфицированием

матери и плода (Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al., 2011). В РФ с 2011 года согласно регламентирующим документам рекомендовано соблюдать консервативно-выжидательную тактику ведения недоношенной беременности при ПРПО при сроках гестации 28 недель –33 недели и 6 дней.

Пролонгация недоношенной беременности не показана в случаях наличия хориоамнионита, преэклампсии/эклампсии, тяжелых форм экстрагенитальной патологии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечения при предлежании плаценты, активной родовой деятельности, выраженного маловодия, мекониального окрашивания околоплодных вод, декомпенсированных состояний матери и плода (Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011г. №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» (Преждевременное излитие вод) ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова», 2013г.; протокол «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014).

Согласно указанным регламентирующим документам, пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась ПРПО, наблюдают и обследуют в условиях перинатальных центров с соблюдением особых

санитарных норм и принципов ведения беременных с указанной патологией гестации. Последние включают в себя антибактериальную и токолитическую терапию на фоне динамического наблюдения за общесоматическим и акушерским статусами пациентки, профилактику дистресс- синдрома плода, мониторинг внутриутробного состояния плода. С целью контроля за внутриутробным состоянием плода проводят ультразвуковую фетометрию, кардиотокографию (КТГ), доплерографическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте плода, маточных артериях и средней мозговой артерии.

Однако следует отметить, что для оценки общесоматического статуса согласно регламентированным принципам ведения пролонгирования беременности, осложненной ПРПО, используются лишь ряд традиционных показателей: анализ клеточного состава периферической крови, уровень СОЭ и содержание острофазных белков в крови, контроль за температурной реакцией организма и величиной артериального давления. Следует отметить, что эти показатели являются традиционными критериями развития ССВО, сформулированными еще в 1991г на согласительной конференции в Чикаго (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., 2010). Однако многочисленные клиничко – экспериментальные исследования, проведенные в последние десятилетия, значительно расширили представления о клинических проявлениях ССВО, который, как оказалось, имеет место даже при физиологическом течении беременности (Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Морозова О.Л. и соавт., 2008; Орджоникидзе Н.В., Федорова Т.И., Погорелова Т.Н. и соавт., 2011).

По данным инструктивных документов показаниями для завершения пролонгирования недоношенной беременности при преждевременном отхождении околоплодных вод являются: срок гестации 34 недели и более; развитие регулярной родовой деятельности; выраженное маловодие (индекс амниотической жидкости менее 3 см); внутриутробное страдание плода; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; признаки хориамнионита: лихорадка матери (выше 38°C), тахикардия плода (> 160 уд/мин), тахикардия матери (> 100 уд/мин), выделения из влагалища с гнилостным запахом, повышение тонуса матки, лейкоцитоз ($>18 \times 10^9$), нетрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы, нарастание С-реактивного острофазного белка.

Однако данные литературы свидетельствуют о достаточно высоком проценте осложнений при общепринятых методах оценки ССВО. Несмотря на неоспоримые положительные результаты пролонгации беременности, характеризующиеся снижением перинатальных потерь и серьезных осложнений для ребенка, связанных с недоношенностью, сохраняется достаточно высокий

риск гнойно-септических осложнений для матери и плода (Сухих Г.Т., Вортанетова П.В., З.С. Ходжиева З.С., 2011; Веропотвелян П.Н. и соавт., 2013).

Т. Mohr [2009] установил основные риски пролонгации недоношенной беременности при ПРПО, включающие развитие у матери хориоамнионита, сепсиса, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, послеродовой гипотонии матки, лихорадки, эндометрита в пуэрперии. В то же время автор определил и характерные осложнения у плода при пролонгации гестации с указанной патологией, включающие в себя неонатальный сепсис, легочную дисплазию, респираторный дистресс - синдром, контрактуры и деформации конечностей (Mohr. Т., 2009).

Согласно данным обзору В. Новиковой [2012], возможными осложнениями пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, являются клинически или субклинически выраженный хориоамнионит, септицемия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, послеродовый эндометрит, послеродовое маточное кровотечение, тромбоэмболия (Новикова В.А. и соавт., 2012).

Таким образом, использование традиционных принципов определения сроков пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, и ее завершения в ряде случаев сочетается с высоким уровнем гнойно-септических осложнений у матери и плода. В связи с этим очевидна целесообразность патогенетического обоснования новых высокочувствительных критериев определения возможности и сроков пролонгации беременности с изучаемой патологией с учетом характера и механизмов развития ССВО, включающих большой диапазон показателей метаболических и функциональных расстройств у матери, патогенетически связанных с локальными воспалительно-деструктивными изменениями в системе мать-плацента- плод.

В настоящее время очевидно, что оценка общесоматического состояния беременных, недоношенная беременность которых осложнилась ПРПО, должна базироваться на современном понимании ССВО и включать в себя установление закономерностей метаболических и функциональных расстройств

в системе «мать-плацента-плод» до и в динамике пролонгации гестации, что в значительной мере повысит эффективность традиционных принципов выжидательной тактики ведения и позволит снизить риск тяжелых осложнений у пациенток с указанной патологией гестации.

В связи с вышеизложенным следует заключить, что изучение комплекса показателей реакций адаптации и дезадаптации матери, отражающих динамику изменений состояния иммунного, метаболического, цитокинового статусов, коагуляционного потенциала крови в процессе пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод, позволит расширить современные представления о патогенезе несостоятельности плодных оболочек и определить новые высокоэффективные критерии завершения пролонгации недоношенной беременности при указанной патологии гестации.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА БЕРЕМЕННЫХ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика обследованного контингента беременных.

Принципы рандомизации групп наблюдения

Диссертационное исследование выполнено в ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского Минздрава России на кафедре патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца и кафедре акушерства и гинекологии ИДПО, расположенной на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области», в период с 2012 по 2017 гг. С целью изучения факторов риска, частоты встречаемости преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при недоношенной беременности проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 512 пациенток, беременность у которых осложнилась ПРПО при сроках гестации 22–34 недель.

Для решения поставленных в работе цели и задач – расширения современных представлений об этиологии, патогенезе, факторах риска ПРПО при недоношенной беременности, а также патогенетического обоснования новых дополнительных высокоинформативных критериев сроков пролонгации недоношенной беременности с ПРПО и ее завершения была сформирована группа из 148 пациенток, у которых применена выжидательная тактика ведения гестации. Критерием включения в группу пациенток явилось преждевременное излитие околоплодных вод при сроках гестации 28–33 недели и 6 дней.

В соответствии с инструктивными документами 320 пациенток не были включены в группу пролонгации беременности, т.к. у них имели место следующие виды патологии: хориоамнионит, выраженное маловодие, преэклампсия/эклампсия, тяжелые формы экстрагенитальной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гломерулонефрит и др.), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кровотечение при предлежании плаценты, декомпенсированные состояния плода

(Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011г. №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» (Преждевременное излитие вод) ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова», 2013г.; протокол «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014).

Дополнительным критерием исключения из последующих исследований послужила небольшая продолжительность пролонгации недоношенной беременности с ПРПО (28 пациенток), что не позволило провести мониторинг ряда показателей в соответствии с целью и задачами данной работы. Не были включены в группу дальнейшего наблюдения и обследования 16 беременных с ПРПО и сроками гестации 22–27 недель.

Таким образом, изучение функциональных и метаболических изменений в системе «мать-плацента-плод», характеризующих развитие реакций адаптации и дезадаптации материнского организма и формирование синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в процессе пролонгации недоношенной беременности, было проведено у 148 беременных с ПРПО при сроках гестации 28 недель –33 недели и 6 дней. Средний период пролонгации беременности составил 10–14 дней.

В динамике пролонгации беременности в указанной группе пациенток в соответствии с клиническим протоколом «Преждевременные роды» (2011) осуществлялся следующий комплекс клинико-лабораторных исследований: оценка соматического статуса беременных по показателям термометрии тела, состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыводящих систем, а также общего анализа крови, белкового спектра крови, содержания в крови острофазных белков, мочевины, креатинина.

Акушерский статус беременной оценивали в соответствии с данными наружного и влагалищного осмотра. О внутриутробном состоянии плода судили на основании показателей кардиотокографии и доплерометрии регионарного кровотока в системе «мать-плацента-плод». Диагноз преждевременного разрыва плодных оболочек устанавливали на основании клинических данных и специальных методов исследования, в том числе кашлевой пробы, 3-х кратного микроскопического исследования отделяемого влагалища, тест-системы Amnisure® (производитель AmnioSure LLC, США), определения индекса амниотической жидкости по данным УЗИ.

Как указывалось выше, в практической работе акушерских стационаров при ведении недоношенной беременности с ПРПО используются широко распространенные традиционные методы оценки ССВО, утвержденные на согласительной конференции в Чикаго в 1991г (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., 2010; Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2013). Диапазон показателей ССВО, указанный в данном документе, ограничен лишь оценкой характера лихорадочной реакции, величин артериального давления, частоты пульса и дыхательных движений, лейкоцитарного сдвига периферической крови, содержания острофазного С-реактивного белка. Однако в последние десятилетия в связи с достижениями клинической и теоретической медицины значительно расширены представления о ССВО при патологии различного генеза, в том числе осложняющей течение беременности (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., 2012; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б., 2016).

В соответствии с данными ряда авторов, объективными критериями развития ССВО, безусловно, являются метаболические сдвиги в виде активации процессов липопероксидации, недостаточности антирадикальной защиты клеток, а также гормональный дисбаланс, реактогенные изменения иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза и коагуляционного потенциала крови.

В связи с вышеизложенным становится очевидным, что использование в клинической практике традиционных критериев оценки ССВО далеко не всегда отражает состояние иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности, позволяющих дать более глубокую и объективную оценку функционального состояния матери и плода в условиях пролонгации беременности при ПРПО (Попков В. М., Чеснокова Н. П., Барсуков В. Ю., 2014; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б., 2016).

Отсутствие систематизированных представлений о механизме развития ССВО в период пролонгации недоношенной беременности при ПРПО определило целесообразность данного диссертационного исследования, в задачи которого входило установление патогенетической взаимосвязи между нарушением функциональной активности фетоплацентарного комплекса в динамике пролонгации недоношенной беременности при ПРПО и состоянием активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, характером изменений цитокинового профиля крови, метаболического статуса и коагуляционного потенциала крови матери.

Комплексная клиничко-лабораторная оценка вышеуказанных проявлений ССВО осуществлялась трижды: при поступлении беременных в стационар, на 5–7 дни пролонгации беременности и в период завершения гестации.

Оценку иммунного статуса осуществляли на основании мониторинга показателей клеточного состава крови, субпопуляционного состава лимфоцитов ($CD19^+$ В-лимфоцитов, $CD4^+$ хелперов, цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов, естественных киллеров – $CD16^+56^+$), определяемых методом цитофлуориметрии на аппарате «FACSCalibur» фирмы «Becton Dickinson» (США), а также уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в крови беременных с применением метода твердофазного иммуноферментного анализа (реактивы фирмы «Вектор-Бест», Санкт-Петербург).

Динамику цитокинового статуса определяли по уровню содержания в крови пациенток и околоплодных водах про- и противовоспалительных цитокинов ($IL-1\beta$, $IL-2$, $IL-6$, $IL-8$, $TNF-\alpha$, $IL-4$, $IL-10$) с помощью метода

твёрдофазного иммуноферментного анализа (реактивы фирмы «Вектор-Бест», Санкт-Петербург).

Метаболический статус у пациенток с ПРПО исследован по показателям белкового спектра крови, а также по содержанию в крови и околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации, ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови и по уровню молекул средней массы в крови до и в процессе пролонгации беременности.

Принимая во внимание важную роль в процессах оксигенации и трофики фетоплацентарного комплекса состояния коагуляционного потенциала крови, структуры и функции сосудистой стенки, считали целесообразным исследовать до и в динамике пролонгации традиционные показатели оценки этих систем. Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, содержание в крови фибриногена изучали с помощью клоттингового метода на автоматическом коагулометре CoaLAB 1000 (LABiTec, Германия). Показатели эндотелиальной дисфункции (тромбомодулин, тромбоспондин, молекулы межклеточной адгезии и метаболиты оксида азота) в крови пациенток исследовали методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «MD-6000» (производитель «Meredith Diagnostics», Великобритания, 2008 г.).

С целью объективной интерпретации полученных результатов описанные выше обследования были проведены у пациенток с физиологическим течением беременности в аналогичные сроки гестации.

Исследование клиничко – лабораторных показателей у пациенток проводилось с учетом их личного добровольного информированного согласия и соответствовало этическим принципам, установленным Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000).

Для оценки результатов выжидательной тактики ведения недоношенной беременности с ПРПО был осуществлен ретроспективный анализ исходов родов для матери и ребенка, а также был исследован иммунный статус детей,

рожденных от матерей с указанной патологией гестации, по показателям субпопуляционного состава лимфоцитов ($CD19^+$ В-лимфоцитов, $CD4^+$ хелперов, цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов, естественных киллеров – $CD16^+56^+$).

С соответствия с поставленными в данной работе задачами, впервые проведены исследования ультраструктуры плодных оболочек, плаценты и плацентарного ложа у пациенток с ПРПО без признаков хориоамнионита и при осложненном хориоамнионитом течении гестации с помощью сканирующего электронного микроскопа «Hitachi S-450».

Краткое описание принципов использованных в работе клинико-лабораторных методов обследования пациентов, биохимических исследований крови матери и околоплодных вод представлено ниже.

2.2. Методы оценки общесоматического статуса пациенток до и в условиях пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Методы определения количественных и качественных показателей форменных элементов периферической крови

В работе был использован анализатор крови гематологический BC-3000Plus фирмы «Mindray» (Китай, 2011). Прибор позволяет дать количественную оценку содержания эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, определяет ряд качественных показателей клеток крови и производит частичный подсчет лейкоцитарной формулы. Окончательная идентификация клеточных элементов производилась при помощи микроскопа “Биолам” под иммерсионной системой.

Методы оценки метаболического статуса

Экспресс-метод определения белковых фракций сыворотки крови

(Меньшиков В.В., 1987)

Белковые фракции определяли экспресс-методом, основанным на свойстве фосфатных растворов осаждать белки.

Унифицированный метод определения активности аспарат-аминотрансферазы и аланин-аминотрансферазы в сыворотке крови

При использовании метода определяли колориметрически окрашенные динитрофенилгидразоны пировиноградной и щавелевоуксусной кислот, образовавшихся в результате переаминирования, происходящего под действием АЛТ и АСТ. Расчет активности ферментов в сыворотке крови производили по калибровочному графику (Покровский А.А. 1969).

Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови

Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови определяли с помощью СРБ латекс-теста с использованием набора реагентов для определения С-реактивного белка в реакции агглютинации латекса производства ЗАО «ЭКОлаб».

Колориметрический метод определения малонового диальдегида

Колориметрический метод определения малонового диальдегида в плазме крови (Суплонов С.Н., Баркова Э.Н., 1986) основан на способности малонового диальдегида давать окрашенный комплекс в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 540 нм на фотоэлектроколориметре (КФК-2).

Спектрофотометрический метод определения гидроперекисей липидов

Спектрофотометрический метод определения гидроперекисей липидов (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983) основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов (ДК) в области 232-234 нм. Величину экстинкции определяли на спектрофотометре СФ-26. Результаты измерений выражали в относительных единицах величины оптической плотности на мл плазмы крови по стандартной формуле.

Количественное определение перекисей (Oxystat)

Количественное определение перекисей (Oxystat) проведено на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (реактивы фирмы «Bender Medsystems»).

Методы оценки общего антиоксидантного статуса, активности супероксиддисмутазы, содержания церулоплазмينا

Общий антиоксидантный статус (TAS), активность супероксиддисмутазы (СОД) были определены иммуноферментным методом с использованием реактивов «Bender Medsystems» (Австрия), для оценки содержания церулоплазмينا применялся реактив «Sentinel» (Италия).

Определение уровня молекул средних масс в сыворотке крови

(Ковалевский А.Н., Нифантьев О.Е., 1989)

Принцип метода основан на выявлении разницы плотностей “холостой” пробы и опытной, содержащей молекулы средних масс, в ультрафиолетовых лучах на спектрофотометре. Результат измерений выражали в единицах оптической плотности.

Методы изучения коагуляционного гемостаза и функционального состояния сосудистой стенки

Методы изучения коагуляционного гемостаза

Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), содержание в крови фибриногена определяли с помощью клоттингового метода на автоматическом коагулометре открытого типа CoaLAB 1000 (LABiТес, Германия).

Методы изучения функциональной активности сосудистой стенки

Оценка функциональной активности сосудистой стенки проводилась путем определения уровня эндотелина-1, тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии и метаболитов оксида азота в крови матери.

Содержание эндотелина-1 в крови определяли с использованием тест-систем производства «Biomedica» (Австрия), для определения тромбомодулина использованы реактивы фирмы Siemens Healthare Diagnostics (Германия), тромбоспондина – реактивы фирмы RnD Systems (Англия), метаболитов оксила азота и молекул межклеточной адгезии sICAM-реактивы Фирмы «Bender MedSystems» (Австрия).

Все вышеуказанные исследования проведены методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «MD-6000» (производитель «Meredith Diagnostics», Великобритания, 2008 года выпуска).

Методы исследования иммунного статуса

Определение количественных и качественных изменений субпопуляционного состава лимфоцитов

Использован метод цитофлуориметрии на аппарате «FACSCalibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием реактивов и меченых флуорохромом моноклональных антител этой же фирмы.

Определение содержания цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах

Содержание уровня цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-4, IL-10) в крови и околоплодных водах определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Исследования проведены методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «MD-6000» (производитель «Meredith Diagnostics», Великобритания, 2008 года выпуска).

Определение иммуноглобулинов классов А, М, G

Определение иммуноглобулинов классов А, М, G в крови производилось с помощью иммуноферментного метода с использованием диагностического набора реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск).

2.3. Методы оценки акушерского статуса пациенток до и в условиях пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Для оценки акушерского статуса проводились наружное и внутреннее акушерское обследование с измерением высоты дна матки, окружности живота, с определением степени зрелости шейки матки, с использованием УЗИ, кардиотокографии, диагностики отхождения околоплодных вод.

Методы диагностики отхождения околоплодных вод

Диагноз преждевременного разрыва плодных оболочек устанавливали на основании клинических данных и специальных методов исследования, в том числе - кашлевой пробы, 3-х кратного проведения микроскопического исследования, тест-системы Amnisure® (производитель AmnioSure LLC, США), основанной на выявлении плацентарного α -микроглобулина-1, который в большом количестве содержится в околоплодных водах, а так же оценки объема околоплодных вод с определением индекса амниотической жидкости (ИАЖ).

Методы регистрации сократительной деятельности матки

Сократительную деятельность матки регистрировали методом наружной токографии с использованием аппарата Sonicaid Team Care фирмы Oxford Medical (Англия, 2011), при этом проводился анализ силы, продолжительности, частоты и регулярности схваток.

Ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса

Ультразвуковое сканирование в реальном масштабе времени проводили на ультразвуковом аппарате Voluson e8 Expert (Великобритания, 2013). По данным ультразвукового исследования оценивали размеры, положение и предлежание плода, а также объем околоплодных вод и степень зрелости плаценты. При изучении структуры плаценты определяли ее степень зрелости по классификации Grannum (1979).

Оценка объема околоплодных вод осуществлялась путем определения индекса амниотической жидкости (ИАЖ) по разработанной Phelan и

соавт.(1976) методике суммирования вертикальных диаметров максимальных «карманов» вод в каждом из четырех квадрантов матки в продольном сечении. Показателем выраженного маловодия считали ИАЖ менее 3см. Определение ИАЖ проводили при поступлении и в динамике ежедневно.

Допплерометрия маточно-плацентарно-плодового кровотока

Допплерометрия кровотока в системе «мать-плацента-плод» проводилась на аппарате Voluson e8 Expert (Великобритания, 2013) по общепринятой методике в одинаковое время суток после еды. Оценивали индекс резистентности (ИР) в артериях пуповины и маточных артериях.

Расчет индекса резистентности осуществляется по формуле:

$ИР = (C - D) / C$, где C – систолическая скорость кровотока,

D – конечная диастолическая скорость кровотока.

Оценку кровотока проводили как при поступлении беременных в стационар, так и в динамике, 1 раз в 2-3 дня.

Контроль за состоянием плода по данным кардиотокографии

Для ежедневной кардиотокографии (КТГ) использовали аппарат Sonicaid Team Care фирмы Oxford Medical (Англия, 2011) по общепринятой методике.

Анализ кардиотокограмм включал оценку частоты и вариабельности базального ритма, количество и амплитуду акцелераций и децелераций. В процессе родов оценивали тип децелераций.

2.4. Методы исследования микробиоценоза содержимого влагалища и цервикального канала

Микроскопическое исследование мазков вагинального отделяемого

Микроскопическое исследование мазков вагинального отделяемого, окрашенных метиленовым синим и по Граму, проводили в проходящем свете при увеличении микроскопа $\times 1000$. Оценивали клеточный состав вагинального отделяемого (полиморфноядерные лейкоциты, вагинальный эпителий), отношение лейкоцитов к эпителиальным клеткам, морфотипы

микроорганизмов, таких, как лактобациллы, дрожжеподобные грибы, трихомонады, грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Бактериологическое исследование микробиоценоза влагалища

Забор материала производили стерильным тампоном из бокового свода влагалища. Посев материала проводился на чашки Петри с 5% кровяным агаром, желточно-солевым агаром, на среду Эндо, среду Сабуро. Посев осуществляли дозированно (по методу Гоулда), что позволяло дать количественную оценку числу выросших колоний. Посевы инкубировали при температуре 37°C в течение 24–48 часов. При появлении роста на плотных средах проводили подсчет колоний различной морфологии, видовую идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам. Чувствительность к антибиотикам выделенных чистых культур определяли методом дисков (Лифшиц В.М., 2003).

Молекулярно-биологическое исследование вагинальной микрофлоры методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

С помощью одноразового зонда производился соскоб эпителиальных клеток с заднебокового свода влагалища и цервикального канала. Исследование проводилось с помощью теста «Фемофлор» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва), в основе которого лежит метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Принцип метода ПЦР основан на использовании процесса амплификации ДНК, заключающегося в повторяющихся циклах: температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройкой полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq- полимеразой. Метод ПЦР с детекцией результата по окончании реакции позволяет быстро и эффективно выявить искомый патогенный или условно-патогенный микроорганизм, минуя стадию культивирования и выделения чистых культур.

2.5. Методы исследования морфологии плодных оболочек, плаценты, плацентарного ложа

Гистологический метод исследования

Фиксация препаратов плаценты, оболочек, соскобов с плацентарного ложа осуществлялась в 10%-ном растворе нейтрального формалина с последующей спиртовой проводкой и изготовлением парафиновых блоков. Окраска гематоксилин-эозином. Препараты изучались под увеличением в 80 и в 320 раз.

Метод сканирующей электронной микроскопии

Изучение ультраструктуры плодных оболочек, плаценты и плацентарного ложа проведено с использованием сканирующего электронного микроскопа «Hitachi S-450» при увеличении в 130 и 900 раз на базе лаборатории электронной микроскопии (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, п. Оболенск, Московская обл., руководитель лаборатории – доктор биологических наук В.Н. Герасимов).

2.6. Статистические методы анализа полученных результатов исследования

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием общепринятого метода вариационной статистики: вычислялись средние арифметические величины (M), ошибки средних арифметических (m), стандартные отклонения в программе Statistica (Версия 6.0, «Statsoft, Inc», г. Москва,); «Microsoft Excel, (Microsoft, 2013). С учетом нормальности распределения исследуемых величин, достоверность различия средних оценивали, используя критерий Стьюдента для выборок разного объема n . Различия величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (Сергиенко В.И., Бондарева И.П., 2006). Для вычисления коэффициента корреляции (r) использовали пакеты программ Excel и Statistika. Если $r > 0$, то корреляция считалась положительной, если $r < 0$ – отрицательной. В зависимости от численного значения r различали слабую, среднюю или сильную корреляции. При сильной связи коэффициент корреляции принимает значения $|r| > 0,7$; при средней - $0,3 \leq |r| \leq 0,7$; при слабой - $|r| < 0,3$.

ГЛАВА 3. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ФАКТОРЫ РИСКА И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

3.1. Частота встречаемости преждевременных родов, связанных с преждевременным разрывом плодных оболочек, по данным ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области»

В связи с широкой вариабельностью данных литературы относительно частоты встречаемости, особенностей этиологических факторов и факторов риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности представляло интерес проанализировать эти показатели при указанной патологии гестации в РФ, Саратовском регионе, ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» в период с 2012 по 2016 гг. Используются данные «Основных показателей здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения в РФ» и отчетная форма №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам». Результаты проведенных нами исследований представлены ниже (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка частоты преждевременных родов

	Показатели частоты преждевременных родов, в %		
	Данные МЗ РФ	Данные МЗ Саратовской области	Данные ГУЗ «КПЦ СО»
2012	5,68	6,4	10,6
2013	5,9	5,0	13,2
2014	5,87	6,2	12,8
2015	5,70	6,3	11,8
2016	8,0	6,8	10,3

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительной распространенности такого осложнения беременности, как

преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО). Популяционная частота ПРПО составляет от 0,7 до 19%, однако в структуре инициирующих факторов преждевременных родов частота этой патологии достигает 35 – 60% (Баев О.Р., Васильченко О.Н, Кан Н.Е., 2013; АСОГ, 2007). Высокие показатели частоты преждевременных родов в ГУЗ «КПЦСО» связаны со специализацией указанного учреждения по ведению преждевременных родов. Наибольшее значение для практического акушерства имеют преждевременные роды, наступившие при сроках беременности 22–34 недели, так как дети, рожденные в эти сроки гестации, нередко страдают тяжелыми последствиями недоношенности, в числе которых респираторный дистресс-синдром, ретинопатия недоношенных, некротический энтероколит, сепсис новорожденных, нарушения развития нервной системы, параличи (Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б. и соавт., 2014; Costeloe K. et al., 2012).

В соответствии с данными ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» за 2012–2016 гг. частота преждевременных родов при сроках гестации 22-34 недели составила по отношению к общему количеству преждевременных родов от 50,5% до 61,8% (табл. 2).

Таблица 2

Показатели частоты преждевременных родов при сроках гестации 22-34 недели

	Общее число преждевременных родов при сроках гестации 22-37 недель	Количество преждевременных родов при сроках гестации 22-34 недели	
		Абсолютное количество	% по отношению к общему числу преждевременных родов
2012г	300	177	59,0
2013г	483	291	60,2
2014г	466	288	61,8
2015г	400	208	52,0
2016г	334	169	50,5

На основании статистических данных ГУЗ «КПЦСО» в период 2012-2016 гг. установлено, что одним из ведущих факторов, инициирующих преждевременные роды при сроках гестации 22-34 недели, являлся преждевременный разрыв плодных оболочек.

Так, преждевременный разрыв плодных оболочек послужил причиной досрочного родоразрешения в 2012 году у 45% пациенток, в 2013 г. – у 44%, в 2014 г. – у 42%, в 2015 г. – у 48%, в 2016 г. – у 35,5% беременных.

При изучении взаимосвязи между сроком гестации и частотой преждевременного разрыва плодных оболочек на материале ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» было установлено, что в подавляющем большинстве случаев (87,7%) дородовое излитие вод у обследованных нами пациенток произошло в сроках от 28 недель до 34 недель гестации (табл. 3)

Таблица 3

Частота инициации преждевременных родов дородовым излитием околоплодных вод в зависимости от срока гестации

Сроки гестации	Количество наблюдаемых пациенток при различных сроках гестации	
	Абсолютное число	% наблюдений
22нед.-25нед.и 6дн.	28	5,46
26нед- 27нед.и 6дн.	35	6,83
28нед.-30нед.и 6дн.	141	27,53
31нед.-33нед.и 6 дн.	308	60,16
Итого: (22нед.-33нед.и 6 дн.)	512	100

Таким образом, показатели частоты преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности остаются в последние годы стабильно высокими, что свидетельствует о необходимости совершенствования методов диагностики угрожающих преждевременных родов, а также методов пролонгации гестации при

преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности и целесообразности патогенетического обоснования сроков завершения пролонгации беременности.

3.2. Этиологические факторы и факторы риска невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек

3.2.1. Факторы риска невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек, по данным ретроспективного анализа акушерского и соматического анамнезов пациенток ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области»

Для оценки анамнестических данных и определения факторов риска ПРПО был проведен ретроспективный анализ 512 историй родов пациенток, беременность у которых осложнилась ПРПО при сроках гестации 22–34 недели. Были изучены характер генитальной и экстрагенитальной патологии, предшествующей или сопутствующей дородовому излитию околоплодных вод.

Проведенные исследования показали, что фоном для преждевременного разрыва плодных оболочек является ряд соматических заболеваний и хронических инфекционных заболеваний. У пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек часто встречались такие виды патологии, как хронический пиелонефрит – у 39%; хронический гастрит – у 49%, хронический бронхит – у 25%, хронический тонзиллит – у 17% женщин (табл. 4).

У 65% обследованных нами беременных была выявлена анемия, у 95% – кариес. Как показал анализ анамнеза и данных соматического статуса пациенток, значимым фактором риска преждевременного излития вод является синдром дисплазии соединительной ткани, косвенными проявлениями которого были варикозная болезнь нижних конечностей (у 13% беременных), пролапс митрального клапана (у 13% пациенток) (табл. 4).

Таблица 4

Характер экстрагенитальной патологии пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Экстрагенитальная патология	Группы обследуемых женщин			
	Группа женщин с физиологически протекающей беременностью (n=80)		Группа женщин с осложненным ПРПО течением беременности (n=512)	
	Абсол. число	% наблюдений	Абсол. число	% наблюдений
Заболевания сердечно-сосудистой системы:				
-артериальная гипертензия	2	2,5	17	4
-ВСД по гипотоническому и гипертоническому типу	2	2,5	18	4
-пролапс митрального клапана			67	13
-Варикозное расширение вен нижних конечностей	1	1,2	65	13
Заболевания желудочно-кишечного тракта:				
-хронический гастрит	15	18,8	251	49
-язвенная болезнь 12 п.к.	1	1,2		
-хронический холецисто-панкреатит			9	2
Заболевания эндокринной системы и обмена веществ:				
- диффузное увеличение щитовидной железы	8	10	66	13
- Нейроэндокринный обменный синдром	9	11,3	72	14
Заболевания мочеполовой системы:				
- хронический пиелонефрит	8	10	199	39
- мочекаменная болезнь			26	5
Заболевания органов дыхания:				
- хронический тонзиллит	9	11,3	87	17
-хронический бронхит	1	1,2	128	25
Анемия	10	8	333	65
Хронические инфекционные болезни:				
-хронические гепатиты В,С	-	-	36	7
-туберкулез в анамнезе	-	-	10	2
-хронический токсоплазмоз	-	-	41	8
ВИЧ инфицирование			26	5
Кариес	8	10	487	95
Никотиновая зависимость	5	6	445	87
2 и > соматических расстройств	32	40	445	87
Отсутствие патологии	24	30	14	2,7

У беременных с ПРПО имели место социально значимые заболевания, такие как гепатиты В и С (7%), ВИЧ-инфицирование (5%), туберкулез (2%), токсоплазмоз (8%). Никотиновая зависимость отмечена у 87% беременных с дородовым излитием вод (табл.4).

Таким образом, в соответствии с полученными нами данными в группу повышенного риска преждевременного излития околоплодных вод относятся женщины с персистенцией инфекции в организме (хронический пиелонефрит, хронический бронхит, хронический гастрит, хронический тонзиллит, кариес, хронические гепатиты, ВИЧ, туберкулез, токсоплазмоз), с диспластическими поражениями соединительной ткани (пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей), пациентки с никотиновой зависимостью, а также страдающие железодефицитной анемией (табл. 4).

Далее был проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с ПРПО при недоношенной беременности, который позволил установить достаточно высокую частоту воспалительных процессов репродуктивной сферы. Так, частота хронического эндометрита и сальпингоофорита достигала 61%, кольпита – 70% (табл.5).

Фоновая патология шейки матки у пациенток с ПРПО в сроках гестации 22–34 недели была выявлена у 64% пациенток, истмико-цервикальная недостаточность у 5% беременных, аномалии развития матки выявлены у 4% пациенток (табл. 5).

Подавляющее большинство пациенток, беременность которых осложнилась ПРПО, - повторнобеременные. У 98% беременных в анамнезе были роды (срочные у 69% и преждевременные у 30%) (табл.5). В проведенном нами исследовании подтверждена значимость выскабливания полости матки, производимого во время искусственных и самопроизвольных абортов (90%), диагностических манипуляций в полости матки (15%) в генезе неполноценности плодных оболочек.

Таблица 5

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза	Группы обследуемых женщин			
	Группа женщин с физиологически протекающей беременностью (n=80)		Группа женщин с осложненным ПРПО течением беременности (n=512)	
	Абсол. число	% наблюдений	Абсол. число	% наблюдений
Нарушение овариально-менструального цикла	8	10	138	27
Фоновые заболевания шейки матки	10	12,5	332	64
Кольпит	48	60	358	70
Воспалительные заболевания матки, придатков матки	12	15	312	61
Эндометриоз	2	2,5	15	3
Бесплодие в анамнезе	4	5	143	28
Миома матки	2	2,5	26	5
Опухоли яичников	-	-	10	2
Аномалии развития матки	-	-	20	4
Истмико-цервикальная недостаточность	-	-	26	5
Операции на матке и ее придатках	-	-	60	12
Диагностические выскабливания полости матки	2	2,5	78	15
Роды срочные	20	25	354	69
Роды преждевременные	-	-	158	30
Артифициальные аборты	20	25	368	72
Самопроизвольные аборты, замершая беременность	4	5	92	18
Внематочная беременность	2	2,5	51	10

В анамнезе у пациенток основной группы предшествующие беременности закончились в 72% артифициальными абортами, самопроизвольными абортами и замершими беременностями в 18%, внематочной беременностью в 10% наблюдений. У 24% беременных с ПРПО в анамнезе имели место операции на органах репродуктивной системы (табл.5). Достаточно часто в основной группе

наблюдения в анамнезе выявлялись нарушения менструально-овариального цикла (27%) и бесплодие (28%).

Таблица 6

Характер и частота развития осложнений беременности у пациенток с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Течение настоящей беременности	Группы обследованных женщин			
	Пациентки с физиологически протекающей беременностью (n=80)		Пациентки с ПРПО при недоношенной беременности (n=512)	
	Абсол. число	% наблюдений	Абсол. число	% наблюдений
Беременность наступила путем ЭКО	-	-	40	8
Угроза прерывания беременности	14	17	230	45
Токсикоз I половины беременности	12	15	343	67
Преэклампсия	-	-	21	4
Обострение хр. пиелонефрита	-	-	77	15
Анемия	12	15	333	65
Кольпит	6	7,5	287	56
Многоводие	-	-	40	8
Маловодие	-	-	128	25
Фетоплацентарная недостаточность, в том числе синдром задержки развития плода	-	-	128	25
Плацентит	-	-	10	3
ОРВИ в течение беременности	-	-	195	38

Целью последующих наблюдений явилось изучение особенностей течения гестации у пациенток, беременность которых осложнилась ПРПО при недоношенной беременности.

В группе женщин с осложненным ПРПО течением гестации беременность протекала на фоне серьезных осложнений: угрозы прерывания беременности в ранние сроки гестации (45%), раннего токсикоза (67%), обострения хронического пиелонефрита (15%), анемии (65%), кольпита (56%), маловодия (25%), многоводия (8%) фетоплацентарной недостаточности (25%), плацентита (3%). ОРВИ во время данной беременности имело место у 38% пациенток с

ПРПО, в группе контроля острая респираторная вирусная инфекция не отмечалась. В 8% наблюдений беременность наступила путем ЭКО (табл. 6).

3.2.2. Значение инфекционных патогенных факторов в формировании несостоятельности плодных оболочек и преждевременного излития околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недели (результаты собственных исследований по Саратовскому региону)

Для выявления значения инфекционных патогенных факторов в патогенезе несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности была проведена микроскопия вагинального отделяемого и бактериальный анализ вагинального содержимого у 512 пациенток, беременность которых осложнилась ПРПО в сроках гестации 22–34 недели. Более детальное обследование количественного и качественного состава микроорганизмов цервико-вагинальной микрофлоры было проведено методом полимеразной цепной реакции (тест-система «Фемофлор») у 72 беременных из группы исследования. Забор материала у пациенток производили при поступлении в стационар.

В результате проведенного микроскопического исследования вагинального содержимого установлено, что у подавляющего большинства пациенток с изучаемой патологией гестации отмечались признаки дисбиоза влагалища. Так, у 40,0% беременных с ПРПО обнаружено резкое снижение содержания лактобацилл в изучаемом субстрате. В 30,3% при микроскопии мазков отделяемого влагалища беременных группы наблюдения микрофлора не выявлена. Только в 26% исследований были выявлен нормальный состав микрофлоры влагалища, характеризующиеся превалированием лактобактерий (табл. 7). Признаки воспалительного процесса во влагалище имели место у 15,2% пациенток, беременность которых осложнилась ПРПО при сроках гестации 22–34 недели (табл. 7). У беременных с изучаемой патологией гестации не выявлены маркеры бактериального вагиноза – «ключевые» клетки, а так же мицелий дрожжевых грибов.

Таблица 7

Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Результаты микроскопии мазков	Группы обследованных пациенток			
	Пациентки с физиологически протекающей беременностью (n=80)		Пациентки с осложненной ПРПО недоношенной беременностью (n=512)	
	Абсолютное число	% наблюдений	Абсолютное число	% наблюдений
ЭК>Л (эпителий/лейкоциты)	72	90,0	341	66,6
ЭК<Л	8	10,0	173	33,7
Лейкоцитов <20	30	37,5	263	51,4
Лейкоцитов >20	16	20,0	78	15,2
Лактобациллы преобладают	62	77,5	185	26,0
Лактобациллы в меньшинстве	12	15,0	205	40,0
Микроорганизмы не обнаружены	0	0	155	30,3
Кокковая флора	4	5,0	155	30,3
«Ключевые» клетки	12	15,0	0	0
Дрожжеподобные грибы, псевдомицелий	4	5,0	0	0
Трихомонады	0	0	14	2,7
Внутриклеточные и внеклеточные Гр.(-) диплококки	0	0	0	0

В 2,7% во влагалищных мазках обнаружены трихомонады. Обращает на себя внимание, что в 30,3% наблюдений в группе наблюдения пейзаж микрофлоры влагалища представлен кокковой флорой (табл. 7).

Таким образом, при микроскопии вагинального отделяемого в случаях дородового излития околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели обнаруживается достаточно скудная микрофлора, как правило, кокковая, при незначительном количестве лактобацилл. Своеобразие состава микрофлоры, определяемой методом микроскопии мазков, вполне возможно связано с антибактериальной активностью околоплодных вод после 20 недель беременности.

Из вышеизложенного следует заключить, что метод микроскопии мазков вагинального содержимого далеко не всегда обеспечивает объективную оценку микробиоценоза влагалища. В связи с этим для выявления и идентификации инфекционных агентов, установления их роли в ПРПО был проведен культуральный метод исследования вагинального отделяемого.

Таблица 8

Результаты бактериологического исследования посевов вагинального содержимого пациенток с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Название микроорганизмов	Группы обследованных пациенток			
	Пациентки физиологически протекающей беременностью (n=80)		Пациентки осложненной ПРПО недоношенной беременностью (n=512)	
	Абсол. число	% наблюдений	Абсол. число	% наблюдений
<i>Staphylococcus spp.</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	20	25,0	256	50,0
<i>Streptococcus spp.</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	10	12,5	120	23,4
<i>Streptococcus spp.гем.</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	4	5,0	68	13,3
<i>Streptococcus agalactiae (гp.B)</i> .($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	6	7,5	50	9,8
<i>Enterococcus spp.</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	8	10,0	206	40,2
<i>Lactobacillus spp.</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	28	35,0	57	11,1
<i>Corynebacterium spp.</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	6	7,5	92	17,9
<i>Bifidobacterium spp.</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	10	12,5	0	0
<i>Escherichia coli</i> .($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	4	5,0	227	44,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	0	0	15	2,9
<i>Bacteroides spp.</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	16	20,0	305	59,6
<i>Candida albicans</i> ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл)	14	17,5	22	4,3
Микрофлора не выделена	8	10,0	61	11,9

Примечание к таблице: диагностическое значение имеет концентрация выделенных микроорганизмов 10^4 - 10^5 КОЕ/мл

Анализ данных бактериологического исследования показал высокую частоту контаминации содержимого влагалища беременных с ПРПО транзиторными микроорганизмами (табл. 8). Установлено, что нормальная микрофлора, характеризующаяся преобладанием лактобацилл, определена лишь в 11,1% наблюдений. При бактериологическом исследовании вагинального содержимого у пациенток с изучаемой патологией гестации наиболее часто выделялись *Bacteroides spp.*(59,6%), *Staphylococcus spp.*(50,0%), *Escherichia coli* (44,3%), *Enterococcus spp.*(40,2%), *Streptococcus spp.*(23,4%), *Corynebacterium spp.*(17,9%), *Streptococcus spp.*гем.(13,3%) (табл.8).

Следует отметить, что нормальная микрофлора влагалища весьма гетерогенна и может в себя включать в незначительных концентрациях грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатные анаэробные бактерии, которые при доминировании лактобактерий не проявляют себе как патогены.

Избыточная колонизация вагинального биоптата условно-патогенной микрофлорой приводит к накоплению бактериальных протеаз и липаз, обладающих деструктивной активностью по отношению к амниотическим оболочкам (Бондаренко В.М., Э.И. Рубакова, В.А. Лаврова,1998; Ворошилина Е.С., 2011).

Таким образом, по данным бактериологического исследования содержимого влагалища пациенток, беременность которых осложнилась дородовым излитием околоплодных вод, определена возможность патогенетической значимости представителей факультативной микрофлоры, таких как *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* в инициации преждевременного разрыва плодных мембран.

В настоящее время одним из высокоэффективных методов идентификации микроорганизмов и определения объема микробных частиц в исследуемой среде является тест - система «Фемофлор».

При проведении исследования цервико-вагинального содержимого методом ПЦР у большинства пациенток из группы наблюдения выделялись как

факультативные, так и облигатные анаэробы. Нормобиоценоз с преобладанием лактобацилл определен у 15,3% пациенток с изучаемой патологией гестации (табл. 9). У беременных с ПРПО в цервико-вагинальной микрофлоре выявлено преобладание факультативных и облигатных анаэробов семейств *Enterobacteriaceae* (50%), *Staphylococcus spp.*(37,5%), *Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.*(34,7%), *Eubacterium spp.*(29,2%), *Ureaplasma urealyticum* (23,6%) (табл. 9).

Исследование цервико-вагинальной микрофлоры у беременных с изучаемой патологией гестации методом ПЦР в режиме реального времени свидетельствовало о возможности значимости транзиторных микроорганизмов в деструкции плодных оболочек за счет продуцируемых ими токсинов и ферментов патогенности, цитокинов и других медиаторов альтерации.

На основании анализа вышеприведенных данных можно сделать заключение о гетерогенности факторов риска, приводящих к преждевременному разрыву плодных оболочек. Сочетанное воздействие инфекционных и неинфекционных патогенных факторов, нейроэндокринных нарушений, аномалии развития женских половых органов, социально-биологические факторы создают предпосылки для неполноценности плодных оболочек.

Лишь у 2,7% беременных с ПРПО не было выявлено какой-либо соматической патологии, тогда как в группе женщин с физиологически протекающей беременностью экстрагенитальные заболевания отсутствовали у 30% пациенток. В 87% наблюдений у беременных с изучаемой патологией гестации обнаружено сочетание нескольких видов экстрагенитальной патологии.

У подавляющего числа пациенток, беременность которых осложнилась ПРПО, в анамнезе имели место внематочная беременность, самопроизвольные и искусственные аборты, диагностические выскабливания полости матки, значение которых нельзя переоценить с точки зрения альтерирующего действия на эндометрий и возникновения аутоиммунного хронического эндометрита. В свою очередь наличие структурных и функциональных дефектов эндометрия

играет ключевую роль в реализации неполноценной инвазии и нарушении формирования трофобласта.

Таблица 9

Особенности цервико-вагинальной микрофлоры пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, по данным тест-системы «Фемофлор»

Показатели (ГЭ/мл>10 ⁶)	Группы обследованных пациенток			
	Пациентки физиологически протекающей беременностью (n=40)		Пациентки осложненной ПРПО недоношенной беременностью (n=72)	
	Абсол. число	% наблюдений	Абсол. число	% наблюдений
<i>Lactobacillus spp.</i>	12	33,3	11	15,3
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	5,0	36	50,0
<i>Streptococcus spp.</i>	4	10,0	9	12,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	10	25,5	27	37,5
<i>Gardnerella vag./ Prevotella b./ Porphyromonas spp.</i>	7	17,5	14	19,4
<i>Eubacterium spp.</i>	16	40,0	21	29,2
<i>Sneathia spp./ Leptotrihia spp./ Fusobacterium spp.</i>	2	5,0	8	11,0
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	6	15,0	12	16,6
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	6	15,0	25	34,7
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	7	17,5	14	19,4
<i>Atopobium vaginae</i>	1	2,5	5	6,9
<i>Mycoplasma hominis</i>	1	2,5	5	6,9
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	15	37,5	17	23,6
<i>Candida albicans</i>	5	12,5	2	2,7
Микрофлора не выделена (общая бак. масса <10 ⁴)	2	5,0	2	2,7

Примечание: Диагностически значима величина ОБМ более 10⁶ ГЭ/мл

Беременность, осложненная ПРПО, значительно чаще, чем при физиологическом ее течении сочеталась с кольпитом, плацентитом, многоводием, маловодием, токсикозом первой половины беременности, обострением хронического пиелонефрита, ОРВИ и анемией. Следует отметить, что беременность у 8% пациенток с изучаемой патологией гестации наступила путем ЭКО.

Одним из патогенетически значимых факторов риска формирования несостоятельности плодных оболочек является нарушение нормальной микроэкологии влагалища, характеризующейся снижением содержания лактобацилл, развитием дисбиоза, преобладанием в вагинальном отделяемом *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.* и другой условно-патогенной флоры.

Таким образом, при изучении соматического, акушерско-гинекологического анамнезов и особенностей течения данной гестации, микробиоценоза влагалищного содержимого у обследуемого контингента беременных определено, что наиболее значимыми факторами иницирующими, формирование несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности, являются воспалительные процессы урогенитального тракта и фетоплацентарного комплекса инфекционной природы, травматическое повреждение эндометрия, а также дисбиоз влагалищного содержимого.

Анализ собственных наблюдений позволил нам сформулировать наиболее значимые факторы риска преждевременного излития околоплодных вод в сроках гестации 22–34 недели, представленные ниже и включающие:

1. гипоксическое состояние – анемии различного генеза;
2. экстрагенитальные заболевания инфекционной природы, предшествующие или сопутствующие гестации: хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, хронический бронхит, кариес, хронический гастрит, хронический токсоплазмоз, ВИЧ-инфицирование, хронические гепатиты, туберкулез, ОРВИ во время беременности;
3. воспалительные заболевания генитального тракта и фетоплацентарного комплекса: хронический аднексит, фоновые заболевания шейки матки, кольпит, дисбиоз влагалищного содержимого с преобладанием анаэробов, многоводие, плацентит;

4. травматические повреждения матки: истмико-цервикальная недостаточность, искусственные и естественные аборты, диагностические выскабливания, операции на матке и придатках, предшествующие роды;
5. недифференцированную дисплазию соединительной ткани (варикозная болезнь нижних конечностей, пролапс митрального клапана);
6. нарушения эндокринного статуса: бесплодие, нарушение менструально-овариального цикла;
7. диспропорцию между размерами плода и матки;
8. повышение внутриматочного давления;
9. хроническую интоксикацию (никотиновая зависимость);
10. беременность в результате ЭКО.

Таким образом, анализ факторов риска и этиологических факторов развития недоношенной беременности, осложненной ПРПО, свидетельствует о необходимости проведения прегравидарной подготовки, включающей в себя санацию очагов инфекции экстрагенитальной и генитальной локализации, лечение анемии, восстановление менструально-овариального цикла, профилактику абортов, пропаганду методов контрацепции, социальную реабилитацию, а также комплекса лечебных мероприятий в течение беременности, направленных на коррекцию фетоплацентарной недостаточности, в том числе назначение антиоксидантов, проведение антианемической, антибактериальной, гормональной терапии.

3.2.3. Дезорганизация структуры плацентарного ложа, плаценты, плодных оболочек как ведущий патогенетический фактор дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности (сроки гестации 28 – 34 недели)

Особенности морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при недонашивании беременности, обусловленном ПРПО, безусловно, имеют важное значение в формировании представлений об этиологии и патогенезе указанной патологии гестации. Очевидно, что такие структуры, как плацента, плодные оболочки, плацентарное ложе играют чрезвычайно важную роль в полноценном внутриутробном развитии плода. В то же время несостоятельность плодных мембран является одной из причин преждевременных родов.

В настоящее время в стандарт обследования беременных при патологических родах, в том числе преждевременных, входит гистологическое исследование последов, позволяющее определить пусковые механизмы развития патологии беременности и родов (Цинзерлинг В. Л., Мельникова В. Ф., Мельникова В.Ф., 2002).

В рамках диссертационного исследования проведен анализ результатов гистологического исследования 43 последов при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, вскоре после отхождения околоплодных вод при отсутствии признаков хориоамнионита.

В результате установлено, что морфологическими особенностями плодных оболочек при изучаемой патологии гестации является истончение амниотического эпителия. Особенностью морфологии плаценты при гистологическом исследовании явилось увеличение стромального компонента ворсин по отношению к их сосудистому руслу. Полученные данные согласуются с результатами аналогичных исследований ряда авторов, свидетельствующих о выраженном фиброзе стромы стволовых, промежуточных, якорных ворсин при дородовом излитии околоплодных вод (Шубина О.С., Смертина Н.А., Мельникова Н.А., 2011; Сорокина О.В., 2013).

В условиях развития современных технологий с целью изучения морфологии тканей все чаще стали применять электронную микроскопию, гистохимическое, гистофизиологическое, морфометрическое, морфофункциональное и иммуногистохимическое исследования. Одним из современных методов исследования является стереоультраскопия, которая позволяет получать объемные изображения с поверхности объекта с высоким (до 0,4 нм) пространственным разрешением.

В связи с этим для определения значимости морфофункциональных изменений экстраэмбриональных структур как фактора риска недонашивания беременности в результате дородового отхождения околоплодных вод проведено изучение ультраструктуры плаценты, плодных оболочек и плацентарного ложа с использованием метода сканирующей электронной микроскопии.

Материалом для исследования послужили образцы оболочек, плаценты, соскобов плацентарного ложа размером 1-4 мм, взятые в ходе операции кесарева сечения у 20 пациенток вскоре после отхождения околоплодных вод при недоношенной беременности. Как указывалось выше, условием исследования явилось отсутствие каких-либо признаков хориоамнионита. В качестве сравнения изучены аналогичные экстраэмбриональные структуры при физиологически протекающей беременности.

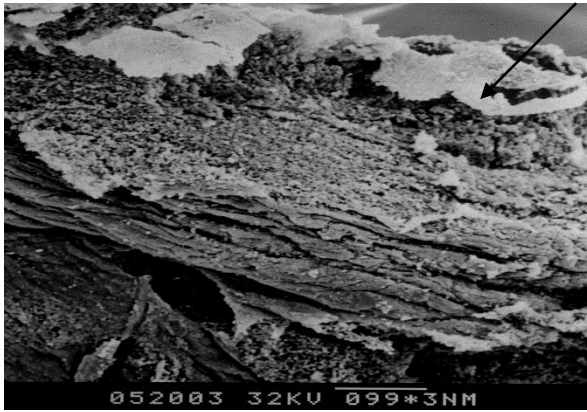
Изучение ультраструктуры вышеуказанных образцов проведено с использованием сканирующего электронного микроскопа Hitachi S-450 при увеличении в 130 и 900 раз на базе лаборатории электронной микроскопии Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (руководитель лаборатории доктор биологических наук В.Н. Герасимов).

Ультроструктура плацентарного ложа при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

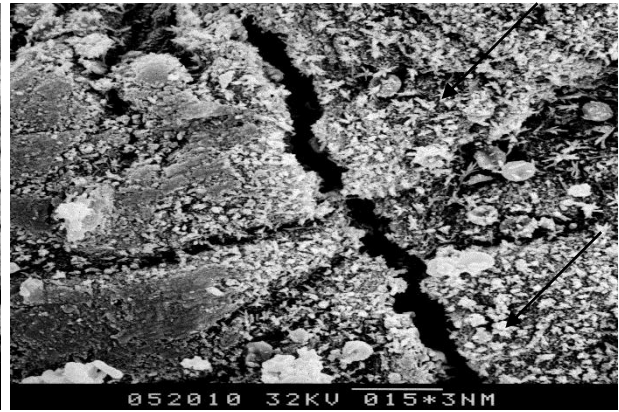
Плацентарное ложе является уникальным образованием в функциональной системе «мать-плацента-плод». Наиболее существенная функциональная роль тканевых элементов плацентарного ложа заключается в обеспечении маточно-плацентарного кровотока, иммунологического барьера между плодом и матерью и регуляции инвазии трофобласта в эндометрий (Мехтиева З.Ф., Гасымов Э.,К., Рзакулиева Л.М. и соавт., 2015). Морфологические особенности плацентарного ложа в ранние сроки беременности хорошо изучены. Однако изменения плацентарного ложа при различных видах патологии находятся в процессе изучения (Забозлаев Г.Ф.,2007). В связи с вышеизложенным представляет интерес установить значимость морфологических изменений плацентарного ложа в формировании несостоятельности околоплодных мембран при недоношенной беременности. В качестве сравнения изучены образцы плацентарного ложа при физиологически протекающей беременности.

При исследовании соскобов плацентарного ложа у пациенток с физиологически протекающей беременностью при увеличении в 130 раз (снимок 1) определялась характерная структура децидуального слоя. Это достаточно однородная ткань, состоящая из плотно прилегающих клеток. Располагается она в виде «черепицеобразных» пластов. Поверхность децидуальной ткани покрыта невысокими ворсинками, которые некоторые авторы называют щеточной каймой (Милованов А.П., 1999).

Децидуальная ткань представлена септами, то есть между достаточно компактными участками децидуальной ткани расположены щелевидные пространства, которые обеспечивают укороченный путь маточно-плацентарного кровотока. Размер щелей достигает 8-10 мкм (снимок 1). Вся поверхность эпителия густо покрыта щеточной каймой, представляющей собой микроворсинки, напоминающие морские звезды, которые являются выростами плазматической мембраны (снимок 2).



Снимок 1. Величина маркера 100 мкм

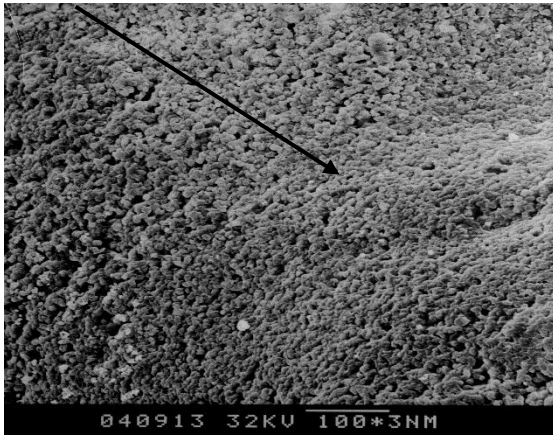


Снимок 2. Величина маркера 15 мкм

Электронно-микроскопическое изображение плацентарного ложа при физиологическом течении беременности. Увеличение на снимке 1. $\times 130$. Стрелкой указан фибриноид. Увеличение на снимке 2 $\times 900$. Стрелкой указаны микроворсинки. Хорошо различимо разделение децидуальной ткани на септы.

Ширина микроворсинок колеблется от 0,5 до 2 мкм. Микроворсинки связаны тонкой перемычкой с апикальной цитоплазмой клеток. Сочетанное использование сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии показало, что в этих выростах аккумулируются секреторные продукты, гранулы гликогена, некоторые органеллы (Волкова Е.В., Копылова Ю.В., 2015). Нередко в состав плацентарного ложа входят фрагменты якорных ворсин, обеспечивающих фиксацию плаценты к стенке матки. По всем полям снимков над слоем децидуальной ткани визуализируются клетки материнской крови: эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, а так же небольшие островки фибринода. Таким образом, в норме ультраструктура плацентарного ложа представляет собой децидуальную ткань, покрытой щеточной каймой, разделенной на септы. На поверхности присутствуют элементы материнской крови. В структуре децидуальной ткани встречаются якорные ворсины.

Для определения морфологической основы формирования несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности методом сканирующей электронной микроскопии проведено исследование плацентарного ложа вскоре после отхождения околоплодных вод.



Снимок 3. Величина маркера 100 мкм



Снимок 4. Величина маркера 15 мкм

Электронно-микроскопическое изображение плацентарного ложа при недоношенной беременности вскоре после отхождения околоплодных вод. Увеличение на снимке 3. $\times 130$. Стрелкой указано повреждение щеточной каймы. Увеличение на снимке 4 $\times 900$.

В результате исследования участков плацентарного ложа при указанной патологии гестации при незначительном увеличении ($\times 130$ раз) обращает на себя внимание сглаженность рельефа поверхности децидуальной ткани, который напоминает плато, покрытое фибриновым налетом и клетками крови. На рисунке 3 хорошо просматривается деструкция покрывных микроворсинок, которые потеряли свою звездчатую форму и приобрели округлые очертания. Ширина микроворсинок 2-3 мкм. За счет сморщивания ткани деструктурированные ворсинки располагаются на близком расстоянии.

При значительном увеличении $\times 900$ раз (снимок 4) определяется сохраненная структура септ, однако микроворсинки потеряли свою «звездчатую» форму, а местами отсутствуют вовсе.

Таким образом, особенностью ультраструктуры плацентарного ложа при изучаемой патологии гестации явилось уплощение децидуальных клеток и повреждение щеточной каймы.

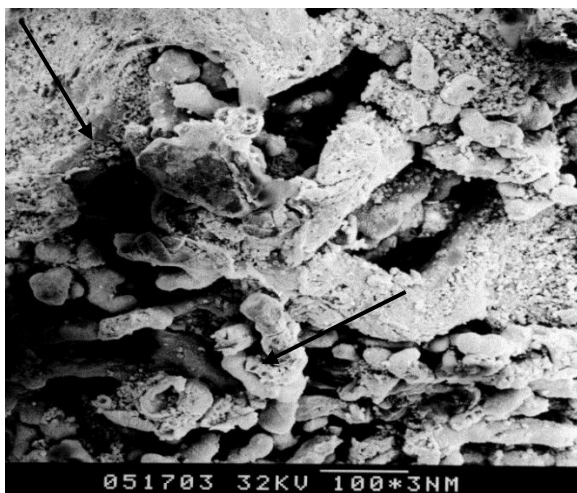
Ультраструктура плаценты при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Как известно, зрелая плацента является образованием, расположенным между хориальной и базальной пластинками. Важнейшей функцией плаценты является осуществление маточно-плацентарного и плодового кровотока. В то же время плацента выполняет дыхательную, выделительную, трофическую и

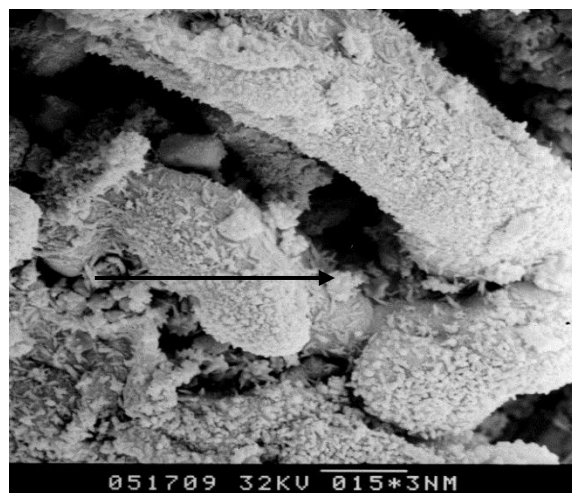
инкреторные функции, а также обеспечивает толерантность иммунной системы матери по отношению к полуаллогенному плоду.

В связи с вышеизложенным представляло интерес установить характерные особенности ультраструктуры участков плаценты, прилегающих к амниону и к плацентарному ложу, при недоношенной беременности, осложненной ПРПО. В качестве сравнения с помощью сканирующей электронной микроскопии исследована плацента при физиологическом течении беременности.

В результате установлено, что при физиологическом течении беременности зона плаценты, прилегающая к амниону, представлена значительным числом древовидно делящихся стволовых ворсин с множеством пальцевидных и грибовидных выпячиваний.



Снимок 5. Величина маркера 100 мкм



Снимок 6. Величина маркера 100 мкм

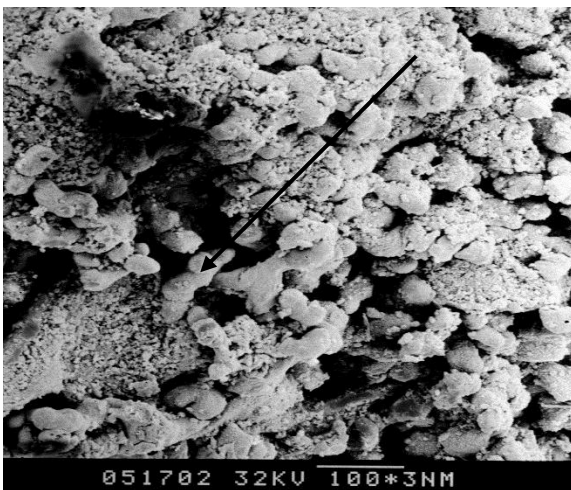
Электронно-микроскопическое изображение участка плаценты, прилегающего к амниону (физиологически протекающая беременность). Увеличение на снимке 5×130 . На снимке 5 вверху стрелкой указана строма ворсины, внизу – деление ворсин. На снимке 6 ($\times 900$) ворсинчатый хорион с древовидными терминальными ворсинами. Стрелкой указан моноцит.

На продольных срезах стволовых ворсин хорошо просматривается сетчатая строма, состоящая из коллагеновых волокон, фибробластов, гистиоцитов, опорных и недеференцированных мезенхимальных клеток с многочисленными щелевидными или округлыми стромальными каналами, в которых находятся плацентарные макрофаги (клетки Кашенко-Гофбауэра) (снимок 5). Терминальные ворсины имеют продольную складчатость. Наружная поверхность терминальных ворсин покрыта сплошным ковром микроворсинок.

Форма покрывных микроворсинок (1мкм) игольчатая (снимок 6). Продольная складчатость и большое количество микроворсинок значительно увеличивают функциональную поверхность терминальных ворсин. Микроокружение ворсин представляет из себя свободно перемещающиеся клетки материнской крови: эритроциты, лимфоциты, моноциты (снимок 6).

Аналогичные исследования участков плаценты проведены при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, вскоре после отхождения околоплодных вод.

Как оказалось, зона плаценты, прилегающая к амниотической оболочке, полностью сохранила свою структуру. Ворсины окружены клетками материнской крови, что свидетельствует о полноценном плодово-материнском обмене. Однако на терминальных ворсинах определяется множество синцитиальных узлов (снимок 7). По данным В.Е. Радзинского, в синцитиальных узлах осуществляется синтез белка (Радзинский В.Е., 2004). Увеличение количества синцитиальных узлов, как правило, свидетельствует о реализации компенсаторных резервов плаценты в условиях гипоксии (Coleman S.J., 2013).



Снимок 7. Величина маркера 100 мкм

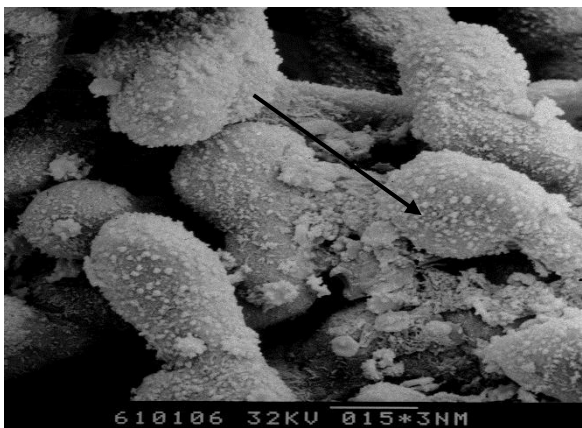


Снимок 8. Величина маркера 15 мкм

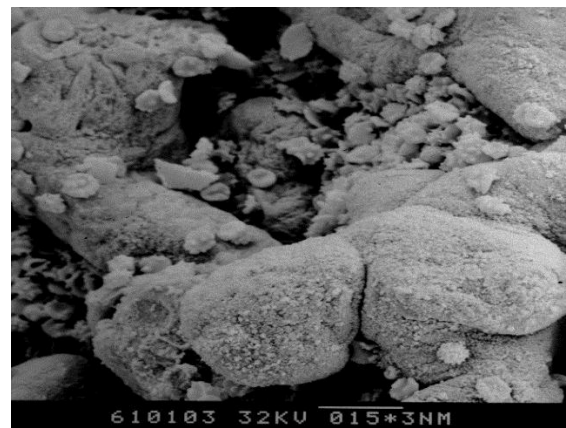
Электронно-микроскопическое изображение участка плаценты, прилегающего к амниону (недоношенная беременность, осложненная ПРПО, вскоре после отхождения околоплодных вод). Увеличение на снимке 7 $\times 130$, стрелкой указан синцитиальный узел. снимке 8 $\times 900$.

Далее были изучены участки плаценты, прилегающие к плацентарному ложу. При физиологически протекающей беременности участки плаценты, прилегающей к плацентарному ложу, представляют собой терминальные ворсины диаметром 40-50 мкм (снимок 9). Форма терминальных ворсин закрученная. Терминальные ворсины имеют достаточно большое количество перетяжек и синцитиальных почек диаметром 5 мкм (снимок 9). Значение синцитиальных почек находится в стадии изучения. Однако в них обнаружена высокая концентрация β -субъединицы хорионического гонадотропина (Милованов А.П., 1999).

Структура ворсин однородна. Терминальные ворсины плотно покрыты микроворсинками (1,25 мкм) и имеют достаточно большое количество перетяжек, почковидных выступов (диаметр 5 мкм) напоминают ветви деревьев. Межворсинчатое пространство с элементами материнской крови (снимок 9).



Снимок 9. Величина маркера 15 мкм



Снимок 10. Величина маркера 15 мкм

Электронно-микроскопическое изображение участка плаценты, прилегающего к плацентарному ложу при физиологическом течении беременности – снимок 9 (x900); при недоношенной беременности с ПРПО – снимок 10 (x900). Стрелкой указаны синцитиальные почки на поверхности терминальных ворсин.

Исследование аналогичных структур при недоношенной беременности вскоре после отхождения околоплодных вод показало картину, характерную для хронической плацентарной недостаточности, а именно: на терминальных ворсинах множество синцитиальных почек и узлов (снимок 10). В то же время поверхность синцитиотрофобласта густо покрыта микроворсинками, которые

приняли «булавовидную» форму за счет укорочения апикальной зоны (снимок 10).

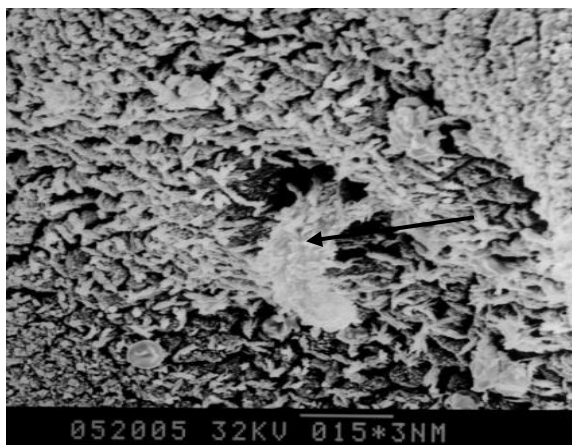
Таким образом, исследование ультраструктуры различных зон плаценты при недоношенной беременности вскоре после отхождения околоплодных вод при отсутствии клинико-лабораторных признаков хориоамнионита показало, что несостоятельность плодных оболочек развивается на фоне хронической плацентарной недостаточности, характерными морфологическими признаками которой являются формирование колбовидных утолщений, синцитиальных узлов, повреждений щеточной каймы, свидетельствующих о компенсаторных механизмах, направленных на купирование гипоксии.

Ультраструктура околоплодных мембран при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

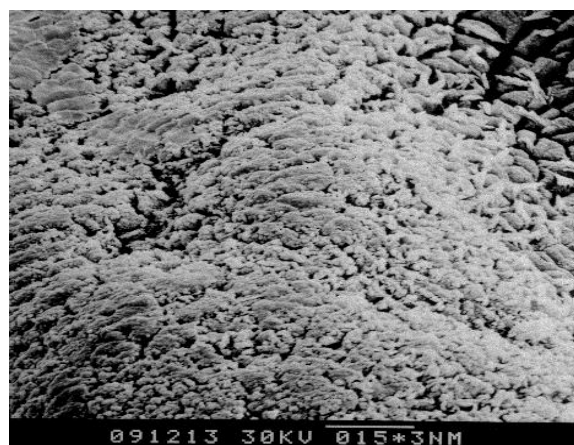
Околоплодные мембраны являются не только барьером между матерью и плодом, но и обладают многогранными функциями, обеспечивающими поддержание развития плода. Они выполняют трофическую, дыхательную, выделительную, защитную функции. Амниотический эпителий участвует в метаболизме околоплодных вод, поддерживая постоянное значение рН -7,1 (Кузнецов Р.А., 2008; Takashima S., Yasuo M., N. Sanzen N. et al., 2008). В соответствии с поставленной задачей изучения морфологической основы несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности были исследованы ультраструктуры двух составляющих околоплодных мембран (гладкого хориона и амниона) с помощью сканирующего электронного микроскопа «Hitachi S-450». Исследованы две поверхности оболочек, а именно: внутренняя поверхность – зона соединения амниона и хориона, и внешняя. В случае хориона, внешняя поверхность обращена к децидуальной ткани, амниона - к околоплодным водам. В качестве контроля были обследованы оболочки при физиологически протекающей беременности.

При физиологически протекающей беременности амниотическая оболочка представляет собой прозрачную эластичную мембрану, прочную на разрыв, толщиной 0,2-0,5 мм. Внешняя поверхность амниотической оболочки выглядит

однородной с характерной складчатостью (снимок 11). Клетки плотно прилегают друг к другу. В местах незначительных дефектов контакт между клетками восстановлен за счет отростков клеток (снимок 11).



Снимок 11.

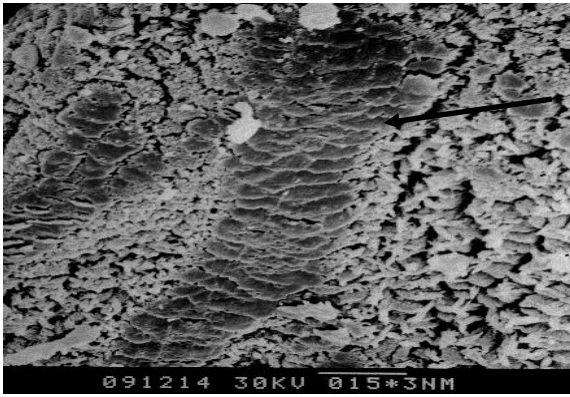


Снимок 12.

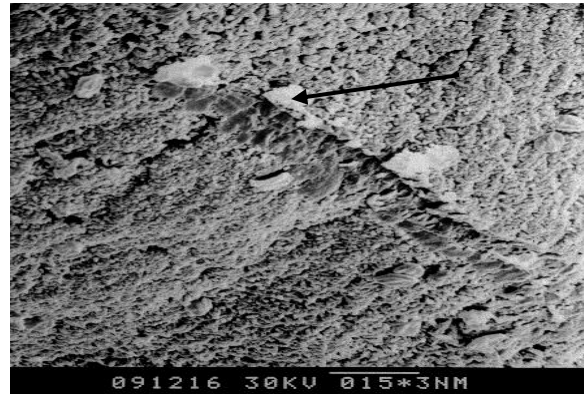
Электронно-микроскопическое изображение амниотической оболочки при физиологически протекающей беременности. Снимок 11 (x900) - внешняя поверхность амниона. Стрелкой указаны отростки клеток, заполняющие дефект оболочки. Снимок 12 (x900) - амнион, обращенный к хориальной пластинке.

При доношенной беременности наличие межклеточных щелей можно расценивать как вариант нормы (Милованов А. П., Савельева С.В., 2006; Данилов Р.К., 2017). Вся поверхность амниотического эпителия покрыта микроворсинками звездчатой формы (снимок 11). Зона амниотической оболочки, обращенная к хориальной пластинке, представлена губчатым слоем (снимок 12).

Исследование амниона при изучаемой патологии гестации показало, что при сохраненной структуре данная оболочка имела более выраженную складчатость. Обнаружено увеличение межклеточных щелей. Щеточная кайма, покрывающая наружную поверхность амниотической оболочки, имела участки повреждения (снимок 13). В свою очередь внутренняя поверхность амниона полностью сохранила свою структуру и представляла собой мезенхимальный губчатый слой, покрытый глыбками муцина (снимок 14).



Снимок 13.



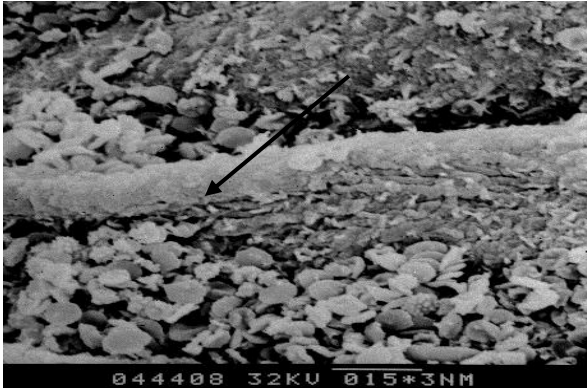
Снимок 14.

Электронно-микроскопическое изображение амниона при недоношенной беременности, вскоре после отхождения околоплодных вод. На снимке 13 $\times 900$ - внешняя поверхность амниона. Стрелкой указаны участки уплощения щеточной каймы. На снимке 14 $\times 900$ - амнион, обращенный к хориальной пластинке. Стрелкой указаны глыбки муцина.

В последующем аналогичным исследованиям подверглась вторая оболочка околоплодных мембран – гладкий хорион. В норме данная мембрана несколько толще амниотической оболочки, менее прозрачна и достаточно эластична.

При физиологически протекающей беременности часть гладкого хориона, прилегающего к децидуальной оболочке (наружная поверхность), представляла собой однородную поверхность с всхолмлениями и отсутствием межклеточных щелей, покрытую микроворсинками звездчатой формы (снимок 15). Аналогичная форма микроворсинок была обнаружена на децидуальной оболочке. Как указывалось ранее, щеточная кайма является продуцентом целого ряда биологически активных субстанций (Longtine M.S., 2012). Однако можно предположить значимость ее в обеспечении контакта между различными оболочками. Особенностью данной оболочки является презентация на ней клеток материнской крови: эритроцитов, в незначительном количестве лимфоцитов, единичных моноцитов и крайне низкого числа тромбоцитов. Клетки крови располагаются свободно, отсутствует сладжирование эритроцитов (снимок 15).

Внутренняя поверхность - место соединения хориальной пластинки и амниона, имеет характерный вид губчатой ткани с участками фибриноида (снимок 16).



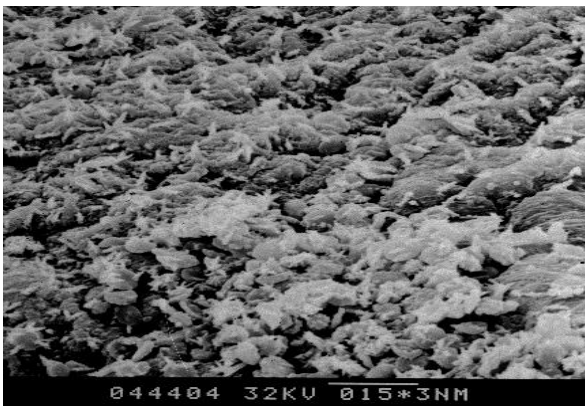
Снимок 15.



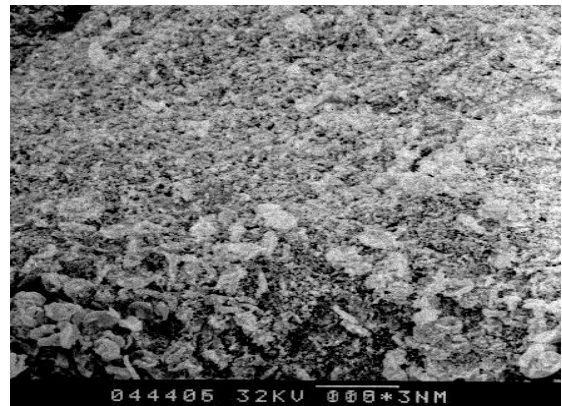
Снимок 16.

Электронно-микроскопическое изображение гладкого хориона при физиологически протекающей беременности. Снимок 15 (x900). Гладкий хорион, внешняя поверхность. Стрелкой указан фибриноид. Снимок 16 (x900). Внутренняя поверхность гладкого хориона.

Анализ ультраструктуры гладкого хориона при недоношенной беременности вскоре после родового излития околоплодных вод показал, что морфология хориальной оболочки полностью сохранена. Внешняя поверхность гладкого хориона, обращенная к эндометрию, однородная, в ней нет щелей и разрывов (снимок 17). При значительном увеличении хорошо просматривается щеточная кайма и свободно лежащие элементы крови (снимки 17). Поверхность гладкого хориона, прилегающего к амниону, сохраняет структуру мезенхимального губчатого слоя (снимок 18).



Снимок 17.



Снимок 18.

Электронно-микроскопическое изображение гладкого хориона при недоношенной беременности, осложненной ПРПО. Снимок 17 (x900) - внешняя поверхность гладкого хориона. Снимок 18 (x900) - внутренняя поверхность гладкого хориона.

В результате проведенных исследований установлено, что несостоятельность плодных оболочек при недоношенной беременности не является изолированной патологией, а сопряжена с морфологическими

изменениями всего маточно-плацентарного комплекса. Последние характеризуются уплощением децидуальных клеток, нарушением строения септ плацентарного ложа; формированием дополнительных синцитиальных узлов и почек в плаценте, увеличением межклеточных щелей в амнионе. Во всех изучаемых структурах обнаружено повреждение щеточной каймы, принимающей участие в создании иммунологического барьера между матерью и плодом и определяющей оптимальные реологические условия маточно-плацентарного кровотока (Груздев С.А. и соавт., 2013; Dong J. F., 2005).

Из вышеизложенного следует, что несостоятельность плодных оболочек при недоношенной беременности является всего лишь звеном целого комплекса морфофункциональных изменений, характерных для фетоплацентарной недостаточности.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОГО И АКУШЕРСКОГО СТАТУСОВ БЕРЕМЕННЫХ В СООТВЕТСТВИИ С МОНИТОРИНГОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК ДО И В ДИНАМИКЕ ПРОЛОНГАЦИИ НЕДОНОШЕННОЙ ГЕСТАЦИИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

4.1. Общий дизайн исследования по оценке показателей общесоматического и акушерского статусов пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек до и в процессе пролонгации беременности

В клинику кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского» Минздрава России, расположенную на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области», в период с 2012 по 2017гг. поступило 512 беременных с дородовым излитием околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недель. На основании изучения анамнестических данных указанного контингента беременных были установлены этиологические факторы и факторы риска развития недоношенной беременности, осложненной ПРПО, а также распространенность этой патологии в Саратовском регионе. Из данного контингента пациенток была сформирована группа из 176 беременных со сроками гестации 28 недель –33 недели и 6 дней, у которых в соответствии с инструктивными документами была применена выжидательная тактика ведения гестации. Однако у 28 пациенток в течение первых дней пролонгации гестации возникли такие осложнения, как хориоамнионит, снижение индекса амниотической жидкости, развитие регулярной родовой деятельности, что потребовало срочного родоразрешения.

В связи с вышеизложенным динамическое наблюдение, включающее комплекс клинико-лабораторных показателей согласно стандартам ведения данной патологии гестации, а также в соответствии с целью и задачами данного диссертационного исследования (установление закономерностей функциональных и метаболических изменений в системе «мать-плацента-плод» в динамике пролонгации недоношенной беременности) проведено в группе из 148 пациенток. Средний период пролонгации беременности, в течение которого

были исследованы основные проявления расстройств общесоматического и акушерского статусов пациенток, нарушений функциональной активности фетоплацентарного комплекса, опережающих развитие реакций адаптации и дезадаптации, составил 10–14 дней. Выбор тактики ведения при преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности оформлялся в виде информированного согласия пациентки.

Согласно стандартам ведения пациенток с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО, в основе динамического наблюдения за беременными лежит прежде всего выявление начальных признаков хориоамнионита, становления родовой деятельности, ухудшения состояния плода.

Для определения влияния пролонгации недоношенной беременности на состояние матери и плода было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток, включающее следующие направления: оценку общесоматического и акушерского статусов беременных, внутриутробного состояния плода, а также в соответствии с целью и задачами диссертационного исследования определение ряда показателей метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод», свидетельствующих о развитии ССВО до и в динамике пролонгации гестации.

Оценка общесоматического статуса включала:

- 1) мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы: частоты пульса, величины артериального давления, данных электрокардиографии;
- 2) определение состояния внешнего дыхания по интегративному показателю - частоте дыхательных движений;
- 3) термометрию;
- 4) исследование показателей клеточного состава периферической крови;
- 5) оценку показателей водно-солевого обмена и выделительной функции почек;
- 6) изучение показателей метаболического статуса, в частности, определение белкового спектра крови, уровня острофазных белков, а также содержания в крови креатинина, мочевины, общего билирубина, промежуточных продуктов

липопероксидации, показателей антиоксидантных механизмов защиты в системе «мать-плацента-плод», аутоинтоксикации.

Оценка акушерского статуса включала анализ следующих результатов:

- 1) наружного и внутреннего акушерских обследований;
- 2) микроскопического, бактериологического исследования влагалищного содержимого;
- 3) ультразвуковых исследований (УЗИ) фетоплацентарного комплекса и доплерометрии кровотока в системе «мать-плацента-плод»;
- 4) кардиотокографии (КТГ).

Для установления морфологических особенностей экстраэмбриональных структур, лежащих в основе формирования несостоятельности плодных оболочек, проведено гистологическое исследование последа, а также с помощью сканирующего электронного микроскопа впервые изучена ультраструктура плодных оболочек, плаценты, плацентарного ложа в группе пациенток с ПРПО. Одновременно были исследованы указанные ультраструктуры маточно-плацентарного комплекса в условиях развившегося хориоамнионита.

Для решения цели и задач диссертационного исследования в аспекте установления новых прогностических и диагностических критериев возможности и длительности пролонгации недоношенной беременности при ПРПО выполнен следующий комплекс клинико-лабораторных наблюдений:

- 1) установление особенностей развития эндотелиальной дисфункции и коагуляционного потенциала крови в динамике пролонгации гестации;
- 2) оценка иммунного статуса матери в соответствии с показателями клеточного состава периферической крови, в частности содержания в крови моноцитов, лимфоцитов, а также субпопуляционного состава лимфоцитов (CD19⁺ В-лимфоцитов, CD4⁺ хелперов, цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, естественных киллеров – CD16⁺56⁺). Одновременно определяли уровень иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG в крови матери;
- 3) для оценки эффективности влияния пролонгации гестации на процессы морфофункционального созревания лимфоидной ткани и иммунных механизмов

защиты проведено исследование иммунного статуса детей, рожденных от матерей с указанной патологией гестации, по показателям субпопуляционного состава лимфоцитов ($CD19^+$ В-лимфоцитов, $CD4^+$ хелперов, цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов, естественных киллеров – $CD16^+56^+$);

3) установление динамических изменений цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод по показателям содержания $IL-1\beta$, $IL-2$, $IL-6$, $IL-8$, $TNF-\alpha$, $IL-4$, $IL-10$;

4) определение содержания в крови матери и в околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и оценка показателей общего содержания перекисей и общего оксидантного статуса;

5) оценка состояния антиоксидантной системы по показателям активности супердисмутазы и уровню церулоплазмينا в крови матери и околоплодных водах;

6) выявление признаков аутоинтоксикации по показателям содержания в периферической крови матери молекул средней массы;

7) оценка влияния пролонгации недоношенной беременности на патоморфологию плаценты и плацентарного ложа с использованием гистологического метода исследования и стереоультраскопии;

8) катамнестический анализ исходов преждевременных родов для матери и новорожденного у пациенток с ПРПО при пролонгации гестации.

4.2. Результаты динамического наблюдения за показателями общесоматического статуса пациенток до и в процессе пролонгации недоношенной беременности

Целесообразность мониторинга показателей функционального состояния внутренних органов и систем у матери и динамического наблюдения за внутриутробным состоянием плода в условиях пролонгации недоношенной беременности связана с высоким риском восходящего инфицирования фето-плацентарного комплекса, развития хориоамнионита, сепсиса, септического

шока и внутриутробного инфицирования плода (Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Морозова О.Л. и соавт., 2008; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б., 2016).

Согласно традиционным представлениям о характере клинических проявлений ССВО свидетельствуют следующие симптомы:

- повышение температуры тела выше 38 °С;
- развитие тахикардии (частота сердечных сокращений выше 90 уд/мин);
- тахипноэ (частота дыхания свыше 20 в минуту, сопровождающаяся снижением парциального давления углекислоты менее 32 мм рт.ст.);
- развитие лейкоцитоза или лейкопении (количество лейкоцитов в крови более 12 000/мм³ или менее 400/мм³, увеличение свыше 10 % юных форм (Цилина С.В., 2008; Ломова Н.А., 2012; Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2013).

В соответствии с приведенными выше данными литературы, используемые нами методы комплексного клинико-лабораторного обследования 148 пациенток с ПРПО включали измерение пульса, артериального давления, температуры тела, частоты дыхательных движений, проводимые периодически каждые 3 часа. Результаты этих наблюдений заносились в лист динамического наблюдения. Общий анализ крови выполнялся каждые 2–3 дня. Оценка водно-солевого обмена включала в себя ежедневный подсчет диуреза и лабораторное исследование мочи один раз в 5–7 дней. Биохимический анализ крови проводился один раз в 5–7 дней. При поступлении в стационар всем беременным выполнялось ЭКГ исследование.

Результаты проведенных нами исследований позволили установить, что при поступлении в стационар состояние пациенток из группы наблюдения было расценено как удовлетворительное.

Анализ величин артериального давления у пациенток с ПРПО до начала пролонгации беременности свидетельствовал о том, что средние показатели систолического артериального давления составили $112 \pm 7,4$ мм рт.ст., а диастолического артериального давления - $76 \pm 5,2$ мм рт.ст., что

соответствовало таковым значениям при физиологическом течении беременности.

При оценке данных электрокардиограмм у обследованных пациенток, включенных в группу пролонгации, не установлено нарушений сердечного ритма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы, на что указывало наличие правильного синусового ритма, при этом частота сердечных сокращений в среднем составила $68 \pm 3,6$ уд/мин, электрическая ось сердца была без отклонений. Результаты измерения пульса соответствовали частоте сердечных сокращений.

Частота дыхательных движений у пациенток до начала пролонгации гестации составила 14 ± 1 в минуту. Показатели трехчасовой термометрии у беременных из группы наблюдения находились в пределах физиологической нормы и составили $36,7 \pm 0,2$ °C.

До начала пролонгации беременности не обнаруживалось признаков нарушения фильтрационной, концентрационной и выделительной функций почек. Удельная плотность мочи колебалась в диапазоне от 1,012 до 1,018; значения рН составили в среднем 5,3–6,0; отсутствовали белок и глюкоза. В осадке мочи были обнаружены единичные форменные элементы.

Таким образом, анализ традиционных показателей оценки общесоматического статуса пациенток к моменту начала пролонгации недоношенной беременности свидетельствовал, в соответствии с данными литературы, об отсутствии признаков развития ССВО (Самаль Т. Н., Кудин А. П., 2010; Межитова Н.М., 2011; Бабаченко И.В., Алексеева Л.А., Ибрагимова О.М. и соавт., 2017).

Далее представлялось целесообразным проведение оценки общесоматического статуса в динамике пролонгации беременности при ПРПО, т. е. на 5–7 дни наблюдения пациенток. В этот период наблюдения средние показатели артериального давления, пульса, частоты дыхательных движений, термометрии, фильтрационной, концентрационной и выделительной функции почек оставались в пределах физиологической нормы.

В период завершения гестации на 10-14 дни пролонгации беременности показатели артериального давления находились в пределах физиологической нормы и составили: систолическое артериальное давление - $112 \pm 8,2$ мм рт.ст., диастолическое артериальное давление - $75 \pm 5,5$ мм рт.ст. При измерении температуры и пульса определено, что лишь у 124 пациенток (83,8%) данные показатели находились в пределах физиологической нормы и составили $36,4 \pm 0,2$ °C и $69 \pm 2,8$ ударов в минуту соответственно. Частота дыхательных движений была равной 13 ± 1 . В то же время у 24 (16,2%) беременных отмечено повышение температуры тела до $37,6 \pm 0,30$ °C. Лихорадочная реакция у данных пациенток сопровождалась учащением пульса до $93 \pm 0,5$ ударов в минуту и развитием тахипноэ (до 23 ± 2 частоты дыхательных движений в минуту), что явилось показанием для срочного родоразрешения.

Показатели суточного диуреза у пациенток в данный период наблюдения составили в среднем $1750 \pm 240 / 1470 \pm 156$ мл, что соответствовало физиологической норме для беременных. При анализе результатов общего анализа мочи у беременных с ПРПО в период завершения гестации установлено, что удельная плотность в среднем составляла 1,010–1,025, а pH 5–7. При этом количество лейкоцитов в пробах мочи колебалось в пределах от 1 до 5 в поле зрения, белок и глюкоза не обнаруживались.

Таким образом, в период завершения гестации (на 10–14 сутки пролонгации беременности) у 124 пациенток изучаемые показатели термометрии, функций сердечно-сосудистой, дыхательной систем находились в пределах физиологической нормы. В то же время у 24 беременных имело место развитие лихорадочной реакции, что определило целесообразность срочного родоразрешения у данных пациенток.

Как указывалось выше, в последние годы значительно расширились представления о ССВО и характере его проявлений, включающих в себя изменения в иммунном, цитокиновом, метаболическом статусах, коагуляционном потенциале крови, что не входит в перечень диагностических критериев, регламентированных инструктивными документами при пролонгации

недоношенной беременности при ПРПО. Последнее определило целесообразность расширения традиционных критериев формирования ССВО в процессе пролонгации недоношенной беременности для более ранней диагностики развития реакций дезадаптации в организме матери с целью последующего использования в акушерской практике более информативных показателей необходимости завершения гестации.

Динамика изменений биохимических показателей крови у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек до и в процессе пролонгации гестации

Как известно, согласно клиническому протоколу «Преждевременные роды» (Протокол «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014г.), одним из критериев развития ССВО при пролонгировании недоношенной беременности с ПРПО является определение содержания в крови острофазного С-реактивного белка. В связи с этим целью последующих исследований явилось установление динамических изменений не только С-реактивного белка, но и фибриногена, а также показателей белкового спектра крови. В то же время представляло определенную практическую значимость исследование содержания в крови билирубина, креатинина, мочевины, позволяющих дать достаточно объективную оценку функциональной активности печени, фильтрационной способности почек.

Как оказалось, при определении ряда биохимических показателей крови у пациенток с указанной патологией гестации до начала пролонгации беременности было установлено, что содержание билирубина, мочевины и креатинина было в пределах физиологической нормы (табл. 10).

Содержание в крови общего белка не отличалось от такового показателя при физиологическом течении беременности. В то же время имело место развитие диспротеинемии, о чем свидетельствовало снижение уровня альбумина в плазме за счет возрастания уровня α_1 -, α_2 -, β -глобулиновых фракций крови по сравнению таковыми показателями при физиологическом течении

беременности. Содержание γ -глобулинов в плазме было сопоставимо с аналогичным показателем при неосложненном течении беременности. Содержание острофазных белков (С-реактивного и фибриногена) было в пределах физиологической нормы. В этот период наблюдения отсутствовали проявления синдрома цитолиза: активность аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы в крови находились в пределах референсных значений (табл. 10).

В процессе пролонгации недоношенной беременности на 5-7 сутки на фоне нарастания безводного промежутка показатели содержания в периферической крови мочевины и общего билирубина оставались в пределах нормы, что является объективным критерием сохранности активности орнитинового цикла в печени и участия печени в регуляции пигментного обмена. По данным лабораторного исследования, уровень креатинина в крови в данный период наблюдения не выходил за пределы референсных значений. Активность трансаминаз также не претерпела значительных изменений и находилась в пределах показателей физиологической нормы (табл. 10.). В данный период наблюдения содержание общего белка в крови, а также его фракций: альбуминов, глобулинов были сопоставимы с аналогичными показателями у беременных с изучаемой патологией гестации при поступлении в стационар, непосредственно после отхождения околоплодных вод (табл. 10.). Между тем уровни С-реактивного белка и фибриногена в крови значительно возросли по отношению к значениям таковых показателей при физиологическом течении беременности и в период до начала пролонгации гестации у пациенток с ПРПО (табл. 10).

В последующем был проведен анализ аналогичных биохимических показателей крови в период завершения гестации (10–14 дни пролонгации беременности).

На фоне сохранения в пределах нормы показателей содержания в периферической крови общего билирубина, мочевины выявлено резкое

Таблица 10

Динамика биохимических параметров крови пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Показатели	Группы наблюдения	Неосложненная беременность		Пациентки с ПРПО при поступлении в стационар		Пациентки с ПРПО в процессе пролонгации беременности, 5-7 дни		Пациентки с ПРПО при завершении гестации, 10–14 дни	
		M±m	M±m	P	M±m	p/p ₁	M±m	p/p ₁ /p ₂	
Общий белок (г/л)		66,5± 3,13	65,9± 3,31	p>0,5	66,8±4,08	p>0,5;p ₁ >0,5	66,2±3,42	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5	
Альбумины (%)		46,9 ± 2,14	40,4 ± 2,19	p < 0,05	40,8±2,09	p<0,05; p ₁ >0,5	38,2 ± 2,20	p<0,02; p ₁ >0,5; p ₂ >0,2	
α ₁ -глобулины (%)		5,5 ± 0,52	7,2 ± 0,56	p < 0,02	7,1±0,51	p<0,05; p ₁ >0,5	7,9 ± 0,54	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5	
α ₂ -глобулины (%)		14,5 ± 0,52	16,4 ± 0,41	p < 0,02	16,3±0,41	p<0,02; p ₁ >0,5	18,1 ± 0,90	p<0,001; p ₁ >0,1; p ₂ >0,5	
β-глобулины (%)		16,1 ± 0,92	18,3 ± 0,56	p < 0,05	18,5±0,64	p<0,05; p ₁ >0,5	18,9 ± 1,01	p<0,05; p ₁ >0,1; p ₂ >0,1	
γ-глобулины (%)		17,2 ± 0,82	16,6 ± 0,72	p > 0,5	16,3±0,61	p>0,5; p ₁ >0,5	17,9 ± 1,18	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5	
Общий билирубин (мкмоль/л)		5,1±0,26	4,7±0,37	p>0,5	4,9±0,41	p>0,5; p ₁ >0,5	5,1±0,45	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5	
Мочевина (ммоль/л)		3,6±0,35	3,8±0,41	p>0,5	3,5±0,29	p>0,5; p ₁ >0,5	3,6±0,41	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5	
Креатинин (мкмоль/л)		74,1±2,52	77±1,93	p>0,5	70,1±2,81	p>0,5; p ₁ >0,5	72,1±2,65	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5	
Активность АСТ (Ед/л)		21,1±3,01	19±2,73	p>0,5	19,1±2,93	p>0,5; p ₁ >0,5	41,2±3,31	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	
Активность АЛТ (Ед/л)		15,2±2,81	16±2,32	p>0,5	17,1±1,95	p>0,5; p ₁ >0,5	39,1±3,06	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	
С-реактивный белок (мг/л)		2,7±0,29	2,6±0,32	p>0,5	5,1±1,01	p<0,05; p ₁ <0,05	15,4±1,65	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	
Фибриноген (г/л)		3,4±0,32	4,1±0,31	p>0,5	4,4±0,32	p<0,05; p ₁ >0,5	4,9±0,41	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5	

Примечание: n-в группе пациенток с неосложненной беременностью 140, n- в группе пациенток с ПРПО 148

p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;

p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации

увеличение уровня С-реактивного белка – одного из маркеров развития цитокин-опосредованного ССВО по сравнению с таковыми показателями в предыдущие периоды наблюдения. В то же время содержание в крови фибриногена оставалось повышенным по сравнению таковым при физиологическом течении гестации и неизменным, как и на 5–7 дни пролонгации недоношенной беременности. Содержание общего белка в крови находилось в пределах референсных значений, при этом сохранялась выраженная диспротеинемия (табл. 10).

На 10-14 дни пролонгации гестации отмечено возрастание активности аланин-аминотрансферазы и аспартат-аминотрансферазы по отношению к значениям при физиологическом течении беременности и к таковым показателям в предыдущие периоды наблюдения пациенток с ПРПО.

Указанный факт свидетельствовал о повышении проницаемости биологических мембран и развитии синдрома цитолиза.

В результате проведенного исследования установлено, что на протяжении всего периода пролонгации беременности содержание креатинина и мочевины в периферической крови находилось в пределах нормы, что является одним из объективных критериев сохранности фильтрационной способности почек и отсутствия почечной недостаточности (табл. 10).

Таким образом, в дополнение к общепризнанным показателям оценки нарушения метаболического статуса (определение уровня С-реактивного белка) результаты проведенных исследований позволили обнаружить и другие высокочувствительные критерии развития ССВО на фоне пролонгации гестации, такие как возрастание концентрации в крови фибриногена, снижение уровня альбуминов, увеличение содержания $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, β -глобулинов крови и повышение активности аланин – аминотрансферазы, аспартат- аминотрансферазы.

Динамика изменений показателей клеточного состава периферической крови у беременных, недоношенная беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации гестации

До настоящего момента остаются не систематизированными данные относительно изменений клеточного состава периферической крови при беременности, осложненной ПРПО, в сроках 28 недель – 33 недели и 6 дней.

Как известно, одним из традиционных показателей оценки развития ССВО является формирование лейкоцитоза в связи с тем, что показатели клеточного состава периферической крови являются чрезвычайно реактогенными в ответ на формирование воспалительно-деструктивных изменений инфекционной природы в организме матери.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась динамическая оценка всех показателей периферической крови (лейкоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев) в процессе выжидательной тактики ведения беременных для выявления новых объективных критериев влияния пролонгации гестации на систему «мать–плацента–плод».

Исследования клеточного состава периферической крови при изучаемой патологии гестации, проведенные в момент поступления пациенток в стационар, показали, что формирование несостоятельности плодных оболочек сочетается с развитием лимфопении при неизменном содержании в периферической крови нейтрофильных, эозинофильных лейкоцитов, моноцитов по сравнению с аналогичными показателями при физиологическом течении беременности (табл. 11). В то же время отмечены выраженные сдвиги со стороны показателей красной крови. Последние характеризовались развитием нормохромной анемии, на что указывало снижение общего содержания гемоглобина и уровня эритроцитов в крови при отсутствии изменений общего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), а также средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Значения среднего объема эритроцита (MCV) не отличались от такового показателя при физиологическом течении

Таблица 11

Динамика показателей клеточного состава периферической крови пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Группы наблюдения Показатели	Пациентки с неосложненной беременностью	Пациентки с ПРПО при поступлении в стационар		Пациентки с ПРПО в процессе пролонгации беременности, 5-7 дни		Пациентки с ПРПО при завершении гестации, 10-14 дни	
	M±m	M±m	p	M±m	p/p ₁	M±m	p/p ₁ /p ₂
RBC (Эритроциты (10 ¹² /л))	3,8±0,22	3,0±0,18	p<0,001	3,1±0,21	p<0,05;p ₁ >0,5	2,9±0,12	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
HGB (Гемоглобин(г/л))	120,6±5,62	104,1±5,21	p<0,05	103,2±5,41	p<0,05; p ₁ >0,5	98,1±3,41	p<0,01; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
HCT (Гематокрит (%))	37,6±2,04	30,3±2,14	p<0,02	30,5±2,29	p<0,05; p ₁ >0,5	30,4±2,81	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
MCV (Объем эритроцита(фл))	82,2±4,33	83,4±4,52	p>0,5	80,1±5,42	p>0,5; p ₁ >0,5	80,2±5,49	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
MCH (Содержание гемоглобина в эритроците(пг))	32,1±2,44	30,0±2,31	p>0,5	29,3±1,42	p>0,5; p ₁ >0,5	26,1±1,22	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
MCHC (Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л))	366,6±16,21	356,7±14,12	p>0,5	357,4±11,61	p>0,5; p ₁ >0,5	324,2±12,75	p<0,05; p ₁ >0,1; p ₂ >0,5
PLT (Тромбоциты (10 ⁹ /л))	235,4±15,41	209,1±12,05	p>0,2	190,2±11,21	p<0,05; p ₁ >0,5	184,6±9,91	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
WBC (Лейкоциты (10 ⁹ /л))	8,7±0,51	9,9±1,21	p>0,5	12,1±1,412	p<0,05; p ₁ >0,5	14,5±1,21	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
LYM(Лимфоциты (%))	20,5±1,83	13,3±1,02	p<0,001	11,2±1,09	p<0,001; p ₁ >0,5	11,2±1,04	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
LYM (Лимфоциты (10 ⁹ /л))	1,61±0,082	1,32±0,093	p<0,02	1,33±0,073	p<0,01; p ₁ >0,5	1,24±0,091	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Сегментоядерные нейтрофилы(%)	70,2±2,04	76,1±2,18	p>0,5	78,3±2,67	p<0,05; p ₁ >0,5	77,2±2,12	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,1±0,19	3,4±0,29	p>0,5	5,2±0,39	p<0,001; p ₁ <0,001	7,4±0,34	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
Эозинофильные (%)	1,5±0,14	1,1±0,11	p>0,5	1,2±0,11	p>0,5; p ₁ >0,5	2,3±0,21	p<0,001; p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Моноциты (%)	5,1±0,51	5,6±0,62	p>0,5	8,4±0,31	p<0,001; p ₁ <0,001	8,2±0,42	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ >0,5
СОЭ (мм/ч)	30,1±2,82	31,5±1,75	p>0,5	39,2±2,71	p<0,05; p ₁ >0,1	40,5±2,95	p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,5

Примечание: n-в группе пациенток с неосложненной беременностью 140, n- в группе пациенток с ПРПО 148; p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар; p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации

беременности. Как оказалось, выявленные признаки анемии у пациенток с ПРПО были связаны с гемодилюцией, на что указывало снижение показателя гематокрита (табл.11). Одновременно скорость оседания эритроцитов (СОЭ) оставалась высокой, как и при физиологическом течении беременности, а общее содержание тромбоцитов в крови (PLT) не изменялось (табл.11).

Таким образом, несостоятельность плодных оболочек сочетается с выраженными изменениями показателей клеточного состава периферической крови в виде лимфопении, нормохромной анемии, ускорения СОЭ при отсутствии изменений в лейкоцитарной формуле.

Далее был проведен мониторинг вышеуказанных показателей периферической крови на 5-7 дни периода наблюдения пациенток с ПРПО.

Как оказалось, на 5-7 дни пролонгации гестации имели место лимфопения и формирование умеренного нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево. В то же время сохранялись эритропения, снижение содержания гемоглобина в крови и уровня гематокрита (табл. 11). В этот период наблюдения впервые выявлены моноцитоз, тромбоцитопения, ускорение СОЭ по сравнению с таковыми показателями при неосложненном течении беременности (табл.11).

К моменту завершения гестации (на 10–14 дни пролонгации беременности) анализ формулы белой крови у пациенток с ПРПО свидетельствовал о сохраняющейся лимфопении на фоне нейтрофильного лейкоцитоза и впервые выявленной эозинофилии по сравнению с таковыми показателями в начале пролонгации гестации.

К моменту родоразрешения беременных с ПРПО общее содержание эритроцитов, гемоглобина, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, значения гематокрита были значительно ниже таковых показателей при физиологически протекающей беременности, но не отличались от аналогичных показателей в предыдущие периоды наблюдения пациенток. В то же время содержание гемоглобина в эритроците (MCH), уровень средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) были снижены по отношению к аналогичным показателям при физиологическом течении беременности. К

моменту родоразрешения отмечалось дальнейшее снижение содержания тромбоцитов в крови матери по отношению к показателям при неосложненном течении беременности (табл.11). На 10–14 дни пролонгации беременности сохранялись повышенные значения уровня СОЭ по сравнению со значениями скорости оседания эритроцитов при физиологическом течении беременности и до начала пролонгации гестации (табл.11).

Таким образом, сравнительная оценка клеточного состава периферической крови пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась дородовым излитием околоплодных вод, позволила выявить определенные изменения по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении беременности. Так, до начала пролонгации беременности наиболее чувствительными критериями изменения состава периферической крови явились развитие лимфопении, анемии, снижение уровня гематокрита. На 5-7 сутки наблюдения пациенток имели место развитие нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, моноцитоза, тромбоцитопении и ускорение СОЭ. Период завершения пролонгации беременности характеризовался развитием гипохромной анемии, тромбоцитопении, нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, эозинофилии и лимфопении. Одновременно отмечено возрастание показателей СОЭ.

Таким образом, мониторинг показателей клеточного состава периферической крови в динамике выжидательной тактики ведения пациенток с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО, позволило установить дополнительные объективные критерии влияния пролонгации гестации на одну из реактогенных систем организма – периферическую кровь. Последние включали развитие нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, моноцитоза, лимфопении, прогрессирующей анемии, тромбоцитопении.

4.3. Оценка показателей акушерского статуса и микробиоценоза влагалища пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности на основании традиционных методов обследования

Как указывалось выше, в динамике наблюдения за 148 беременными с ПРПО ежедневно проводилось наружное акушерское исследование.

Внутреннее акушерское исследование осуществлялось дважды: при поступлении в стационар и при завершении пролонгации гестации.

Для определения состояния плода и регистрации сократительной деятельности матки ежедневно проводилась кардиотокография. Один раз в два-три дня выполнялись УЗИ и доплерометрия. С целью контроля за характером выделений из половых путей у пациенток с ПРПО в процессе пролонгации гестации ежедневно брались мазки из влагалища и один раз в 3 суток осуществлялся забор материала для бактериологического исследования из бокового свода вагины.

4.3.1. Результаты микроскопического и бактериологического исследований вагинального отделяемого пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности

Наблюдение за характером выделений из половых путей имеет важное значение для постановки диагноза хориоамнионит. Как известно, одним из признаков инфицирования плодных оболочек и амниотической жидкости является появление выделений с гнилостным запахом из влагалища. Однако микроскопическое и бактериологическое исследование вагинального отделяемого позволяет на более ранних этапах выявить признаки инфицирования половых путей.

Перед включением пациенток в группу пролонгации гестации были проведены микроскопическое и бактериологическое исследования вагинального

содержимого у 512 пациенток, беременность которых осложнилась ПРПО в сроках гестации 22-34 недели. Результаты исследования микробиоценоза влагалища у беременных с ПРПО позволили осуществить выжидательную тактику ведения у 148 пациенток с указанной патологией гестации.

Касаясь полученных результатов исследования микробиоценоза влагалища беременных в момент начала пролонгации гестации (148 пациенток), следует отметить, что при микроскопии мазков вагинального отделяемого отсутствовали признаки кольпита, а именно: чистота влагалища соответствовала первой и второй степени (лейкоцитов 12 ± 3 в поле зрения).

При изучении состава микрофлоры вагинального отделяемого у беременных из данной группы по данным микроскопического исследования обнаружено, что только в 43 наблюдениях (29,1%) в вагинальном содержимом преобладали лактобактерии, в 69 наблюдениях (46,6%) выявлено резкое снижение содержания лактобактерий, в 35 (23,6% случаев) – обнаружена кокковая флора.

При бактериологическом исследовании вагинального отделяемого не выявлены диагностически значимые концентрации (более $10^4 - 10^5$ КОЕ/мл) выделенных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*; *Streptococcus spp.*; *Streptococcus spp.гем.*; *Streptococcus agalactiae (гp.B)*; *Enterococcus spp.*; *Corynebacterium spp.*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumonia*; *Bacteroides spp.*; *Candida albicans*).

Таким образом, результаты микроскопического и бактериологического исследований вагинального отделяемого у беременных до начала пролонгации гестации свидетельствовали об отсутствии патологической микрофлоры и воспалительного процесса в родовых путях.

На 5-7 дни пролонгации гестации по данным микроскопии мазков отделяемого влагалища у 148 беременных отсутствовали признаки инфицирования и чистота влагалища соответствовала первой и второй степеням (лейкоцитов 13 ± 2 в поле зрения). По результатам бактериологического исследования содержимого влагалища не выявлено патологических значений

концентраций *Staphylococcus spp.*; *Streptococcus spp.*; *Streptococcus spp.гем.*; *Streptococcus agalactiae (гp.B)*; *Enterococcus spp.*; *Corynebacterium spp.*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumonia*; *Bacteroides spp.*; *Candida albicans*.

В период завершения гестации у 117 беременных с ПРПО показатели микроскопического и бактериологического исследований содержимого влагалища находились в пределах референсных значений. Однако у 28 пациенток (18,9%) из группы наблюдения по данным микроскопии мазков вагинального отделяемого выявлено увеличение содержания лейкоцитов более 20 в поле зрения, что является косвенным признаком воспаления. В то же время в данный период наблюдения у 29 беременных с ПРПО (19,6%) по результатам бактериологического анализа выделены *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* в концентрации более 10^4 - 10^5 КОЕ/мл, что было расценено как проявление инфекции половых путей.

Таким образом, в результате динамического наблюдения за показателями бактериологического и микроскопического исследований вагинального отделяемого у 31 пациентки с ПРПО на 10-14 дни пролонгации беременности обнаружены признаки инфекции половых путей, что явилось показанием для родоразрешения.

4.3.2. Результаты наружного и внутреннего акушерских исследований пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности

Как известно, проведение наружного акушерского обследования позволяет установить положение, предлежание, позицию плода, отношение предлежащей части ко входу в малый таз, соответствие размеров матки сроку гестации, что имеет важное клиническое значение для определения метода родоразрешения. Внутреннее акушерское исследование позволяет оценить степень зрелости шейки матки, уточнить предлежащую часть плода, выявить наличие нижнего

полюса плодного пузыря, определить дальнейшую тактику ведения и родоразрешения беременных.

Результаты комплексного клинико-лабораторного обследования пациенток позволили обнаружить следующую динамику акушерского статуса в процессе пролонгации беременности. Так, при поступлении в стационар, до начала пролонгации беременности данные наружного акушерского исследования свидетельствовали о том, что размеры матки у пациенток с ПРПО соответствовали срокам гестации. У 20 пациенток (13,51%) имелось тазовое предлежание плода. Головное предлежание плода определено у 128 беременных с изучаемой патологией гестации. У всех пациенток с ПРПО по данным токографии матка находилась в состоянии нормального тонуса, напряжение матки соответствовало 8-10 мм рт. ст.

При поступлении с стационар степень зрелости шейки матки у беременных из группы наблюдения по шкале Bishop в среднем составляла $3,2 \pm 0,5$ балла, что расценено как «незрелая шейка матки».

В процессе пролонгации беременности (на 5-7 дни) установлено, что размеры матки у всех пациенток с ПРПО соответствовали срокам гестации. В данный период наблюдения у беременных с изучаемой патологией гестации сохранялся нормальный тонус матки.

В период завершения гестации (на 10–14 дни пролонгации беременности) по данным наружного акушерского исследования установлено, что размеры матки у беременных из группы наблюдения соответствовали срокам гестации. Положение и предлежание плода у пациенток с ПРПО оставались прежними. По данным токографии у 80 (54,1%) беременных с ПРПО сохранялся нормальный тонус матки. Однако у 68 (45,9%) пациенток выявлено повышение сократительной активности матки, что послужило показанием для досрочного родоразрешения. Результаты внутреннего акушерского исследования свидетельствовали, что в момент завершения гестации степень зрелости шейки матки соответствовала «созревающей шейке матки» и составляла в среднем $5,4 \pm 0,7$ баллов по шкале Bishop.

Таким образом, установлено, что пролонгация беременности при ПРПО способствует процессам «созревания шейки матки» и у части пациенток – становлению родовой деятельности, что может быть расценено как преиндукционная подготовка к родам.

4.3.3. Результаты оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса по данным кардиотокографии, УЗИ, доплерометрии до и в процессе пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Для определения состояния фетоплацентарного комплекса у 148 пациенток был проведен анализ результатов ультразвукового исследования, доплерометрии кровотока в системе «мать–плацента–плод» и кардиотокографии пациенток до и в процессе пролонгации гестации. Вышеуказанные показатели оценивали при поступлении беременных в стационар, а также в процессе пролонгации, т.е. на 5–7 сутки наблюдения и перед родоразрешением. Идентичные показатели были проанализированы у 140 пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса до начала пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод

Для оценки внутриутробного состояния плода в момент поступления в стационар исследованы результаты кардиотокограмм у беременных с ПРПО, анализ которых свидетельствовал, что показатели базальной частоты сердечного ритма, акцелераций, децелераций были сопоставимы с таковыми показателями при физиологическом течении гестации. В то же время обнаружено некоторое снижение variability сердечного ритма, в том числе снижение амплитуды ударов и уменьшение количества осцилляций в минуту по отношению к таковым показателям при физиологическом течении беременности (табл.12). Одновременно отсутствовали такие признаки тяжелого

Таблица 12

Показатели кардиотокограмм пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности

Показатели \ Группы наблюдения	Пациентки с физиологическим течением беременности	Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек в момент поступления в стационар		Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек на 5-7 дни периода пролонгации гестации		Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек в момент завершения пролонгации гестации, 10–14 дни	
	M±m	M±m	p	M±m	p/p ₁	M±m	p/p ₁ /p ₂
Базальная частота сердечных сокращений (ЧСС)	134,3±12,34	142,4±13,95	p>0,5	138,3±13,54	p >0,5; p ₁ >0,5	129,5±13,02	p >0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Вариабельность сердечного ритма По амплитуде (ударов) По частоте в мин.	12,3±1,21	6,6±1,02	p <0,05	7,1±0,81	p<0,05; p ₁ >0,5	5,1±0,48	p <0,01; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
	8,2±0,89	5,2±0,47	p <0,05	5,3±0,52	p<0,05; p ₁ >0,5	4,2±0,36	p<0,01; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Акцелерации (вариабельность ударов)	15,3±1,41	12,4±1,17	p>0,5	11,1±1,02	p >0,5; p ₁ >0,5	13,1±1,26	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Децелерации (DIP 0)	0	0,41±0,121		0,52±0,051	p ₁ >0,5	0,33±0,024	p ₁ >0,5; p ₂ >0,5

Примечание: n-в группе пациенток с неосложненной беременностью 140, n- в группе пациенток с ПРПО 148

p- рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;

p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации

внутриутробного страдания плода, как высокий, низкий или «плавающий» типы базальной частоты сердечного ритма, пролонгированные акцелерации, децелерации типа DIP I, DIP II, DIP III.

Далее проведена оценка состояния кровотока в фетоплацентарном комплексе в соответствии со значениями индексов резистентности маточных артерий, артерий пуповины и скорости кровотока в среднемозговой артерии плода до и в динамике пролонгации гестации.

Как известно, постоянство маточно–плацентарного кровотока обеспечивает нормальное внутриутробное развитие плода. В то же время показатели индекса резистентности артерий позволяют достаточно объективно оценить состояние кровотока в фетоплацентарном комплексе, а по характеру изменений кровообращения в артериях можно диагностировать этап и степень тяжести нарушения плодово–плацентарной гемодинамики.

Как оказалось, в момент поступления в стационар у пациенток с ПРПО при определении индекса резистентности маточных артерий, артерии пуповины, показателей скорости кровотока в среднемозговой артерии плода не было выявлено изменений по сравнению с таковыми значениями при неосложненном течении гестации (табл.13).

В соответствии с регламентирующими документами одним из критериев, определяющим время завершения пролонгации беременности при дородовом излитии околоплодных вод, является снижение индекса амниотической жидкости менее 30 мм (Клиническое руководство «Преждевременный разрыв плодных оболочек» (Преждевременное излитие вод), 2013 г.). Как оказалось, индекс амниотической жидкости (ИАЖ) у беременных с ПРПО до начала пролонгации гестации был выше 30 мм, но значительно ниже по сравнению с таковым показателем при физиологическом течении беременности (табл. 14). Указанный факт может быть обусловлен, с одной стороны, потерей амниотической жидкости в связи с нарушением целостности плодных оболочек, а с другой – деструктивными процессами в плодных мембранах и нарушением продукции околоплодных вод.

Таблица 13

Динамика показателей регионарного кровотока в системе «мать-плацента-плод» пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности

Группы наблюдения Показатели	Пациентки с физиологическим течением беременности	Пациентки с ПРПО в момент поступления в стационар		Пациентки с ПРПО на 5-7 дни периода пролонгации гестации		Пациентки с ПРПО в момент завершения пролонгации гестации, 10-14 дни	
	M±m	M±m	P	M±m	p/p ₁	M±m	p/p ₁ /p ₂
Индекс резистентности маточных артерий	0,36±0,031	0,41±0,042	p>0,5	0,44±0,452	p>0,5 p ₁ >0,5	0,55±0,054	p<0,01; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Индекс резистентности артерий пуповины	0,54±0,044	0,56±0,057	p>0,5	0,55±0,043	p>0,5 p ₁ >0,5	0,66±0,041	p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,5
Скорость кровотока в средней мозговой артерии плода	41,5±4,62	40,9±4,18	p>0,5	42,4±4,66	p>0,5 p ₁ >0,5	43,7±4,25	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5

Примечание: n-в группе пациенток с неосложненной беременностью 140, n- в группе пациенток с ПРПО 148

p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;

p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации

В целях диагностики плацентита до начала пролонгации гестации или его возможного развития в процессе выжидательной тактики ведения недоношенной беременности использовали УЗИ фетоплацентарного комплекса, позволяющее оценить структуру и толщину плаценты.

Как известно, инфекционные агенты обладают прямым и опосредованным цитопатогенным воздействием на плаценту за счет токсических и ферментных факторов, инициирующих расстройства микрогемодинамики, приводящих к нарушению оксигенации и трофики фетоплацентарного комплекса (Чеснокова Н.П. и соавт., 2006). Последнее является одной из причин развития плацентита и соответственно появления УЗИ-признаков формирования воспалительного процесса, в частности, увеличения толщины плаценты по сравнению с гестационной нормой, расширения межворсинчатого пространства, появления кистозных полостей в плаценте и формирования псевдокист, отсутствия турбулентности движения жидкости во внутренней структуре (Никулин Л.А. и соавт., 2008).

Как оказалось, результаты УЗИ – диагностики у пациенток с ПРПО до начала пролонгации гестации свидетельствовали об уменьшении толщины плаценты по сравнению с физиологическими значениями, что не свойственно для воспалительного процесса, а характерно для плацентарной недостаточности (табл.15). У 3% пациенток из группы пролонгации гестации в структуре плацент по данным УЗИ были выявлены кальцинаты, в то же время при физиологическом течении беременности они обнаружены в 2% наблюдений. Как известно, наличие кальцинатов в структуре плаценты свидетельствует о нарушении маточно-плацентарной циркуляции (Краюшкин А. И., Багрий Е. Г., Алиева Э. А., 2014).

Таким образом, в момент поступления в стационар пациенток не обнаруживались ультразвуковые признаки развития плацентита, что также являлось не только одним из критериев отбора пациенток в группу пролонгации беременности, но и было использовано в последующем для оценки влияния пролонгации гестации на морфофункциональное состояние фетоплацентарного

комплекса. Анализируя в целом результаты оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса у пациенток с ПРПО, включенных в группу пролонгации беременности, следует отметить, что при поступлении в стационар выявлено лишь снижение вариабельности сердечного ритма по данным фетомониторного исследования, уменьшение толщины плаценты по данным УЗИ, а также ультразвуковые признаки маловодия.

Морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса на 5–7 дни пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод

В последующем вышеуказанные показатели УЗИ, доплерометрии, кардиотокографии у пациенток с ПРПО были исследованы на 5–7 дни пролонгации гестации.

Анализ результатов кардиотокограмм у пациенток группы пролонгации гестации свидетельствовал, что показатели базальной частоты сердечного ритма, вариабельности сердечного ритма, акцелераций, децелераций были сопоставимы с аналогичными значениями до начала пролонгации беременности (табл. 12).

При оценке значений индексов резистентности маточных артерий, артерий пуповины, скорости кровотока в среднемозговой артерии плода установлено, что данные показатели также были сопоставимы со значениями при физиологически протекающей беременности и в период начала пролонгации гестации (табл. 13).

По результатам УЗИ определено, что индекс амниотической жидкости и показатели толщины плаценты были значительно ниже по сравнению с таковыми значениями при физиологическом течении беременности, как и в предыдущий период наблюдения (табл. 14).

Таким образом, на 5–7 дни пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, у пациенток с изучаемой патологией гестации сохранялось снижение вариабельности сердечного ритма плода по сравнению таковыми показателями при физиологическом течении беременности.

Таблица 14

Динамика изменений величины индекса амниотической жидкости и показателя толщины плаценты пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, до и в процессе пролонгации беременности

Группы наблюдения Показатели	Пациентки с физиологическим течением беременности	Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек в момент поступления в стационар		Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек на 5-7 дни периода пролонгации гестации		Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек в момент завершения пролонгации гестации, 10-14 дни	
	M±m	M±m	p	M±m	p/p ₁	M±m	p/p ₁ /p ₂
Индекс амниотической жидкости (мм)	131,1±12,64	92,3±9,73	p <0,05	76,4±7,56	p <0,001; p ₁ >0,5	60,1±5,95	p <0,001; p ₁ <0,001; p ₂ >0,5
Толщина плаценты (мм)	30,2±1,41	23,4±2,25	p <0,05	24,2±2,32	p <0,05; p ₁ >0,5	24,3±2,22	p <0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5

Примечание:

n - в группе пациенток с неосложненной беременностью 140, n - в группе пациенток с ПРПО 148

p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности

p₁ - рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар

p₂ - по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации

В то же время показатели базальной частоты сердечных сокращений, акцелераций, децелераций были идентичны аналогичным значениям в предыдущий период наблюдения, а также при физиологически протекающей беременности. Показатели доплерометрии не отличались от физиологической нормы. В соответствии с данными УЗИ-диагностики сохранялись уменьшение толщины плаценты и индекса амниотической жидкости.

Морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса в период завершения пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод

Результаты кардиотокограмм у беременных из группы наблюдения в период завершения гестации свидетельствовали о сохраняющихся признаках хронической внутриутробной гипоксии плода. Так, на протяжении всего периода пролонгации отмечалось постепенное снижение показателей variability сердечного ритма, в частности, амплитуды и частоты. У 3 (2,02%) пациенток с ПРПО на 10–14 сутки пролонгации гестации выявлен «немой» ритм ЧСС плода, характеризующийся резким снижением variability сердечного ритма и отсутствием акцелераций, что расценено как признаки тяжелой гипоксии плода и явилось показанием для родоразрешения. В то же время показатели базальной частоты сердечных сокращений плода находились в пределах референсных значений. У 145 беременных из группы наблюдения значения уровней акцелераций и децелераций не отличались от таковых при неосложненной беременности (табл. 12).

При изучении результатов доплерометрии определено, что в данный период наблюдения пациенток с ПРПО значения индексов резистентности маточных артерий и артерий пуповины были достоверно выше по сравнению с таковыми показателями до начала пролонгации беременности и при неосложненном течении гестации, что свидетельствовало о развитии центростремительной стимуляции сосудистого тонуса и ограничении кровотока в системе «мать–плацента–плод».

При оценке значений скорости кровотока в среднемозговой артерии плода в течение всего периода пролонгации и накануне родоразрешения недоношенной беременности при ПРПО не выявлено достоверных различий по сравнению с аналогичными показателями у пациенток при физиологически протекающей беременности (табл. 13).

В период завершения пролонгации гестации (на 10–14 дни) у беременных с ПРПО по данным УЗИ показатели толщины плаценты были значительно ниже таковых при физиологическом течении беременности и оставались идентичными показателям до начала пролонгации гестации.

Накануне родоразрешения отмечено резкое снижения индекса амниотической жидкости в группе пациенток с пролонгацией гестации по отношению к таковым показателям при неосложненном течении беременности и к предыдущим периодам наблюдения. В том числе у 16 (10,8%) беременных из данной группы отмечено снижение индекса амниотической жидкости менее 30 мм, что явилось показанием для родоразрешения (табл. 14).

Таким образом, у пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась дородовым излитием околоплодных вод, в период завершения гестации нарастали признаки хронической внутриутробной гипоксии плода, о чем свидетельствовали повышение индекса сосудистой резистентности маточных артерий, артерий пуповины по данным доплерометрии, снижение вариабельности сердечного ритма по результатам кардиотокографии, уменьшение толщины плаценты по данным УЗИ. В данный период наблюдения отмечено резкое снижение индекса амниотической жидкости.

Резюмируя в целом приведенные выше данные оценки общесоматического и акушерского статусов, комплексного традиционного обследования, используемого в практике акушеров, следует отметить впервые проведенную систематизацию данных о влиянии выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при сроках гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней, осложненной ПРПО, на функциональное состояние системы «мать-плацента-плод». Оценка вышеуказанных методов комплексного клинико-

лабораторного обследования беременных, гестационный период которых осложнился ПРПО, лишь констатирует факт системных расстройств у матери и плода, связанных с ССВО, не давая ответа на механизмы развития несостоятельности плодных мембран и соответственно патогенетического обоснования новых критериев определения сроков пролонгации гестации. Ответы на поставленные вопросы могут быть получены при изменении методического подхода к решению проблем патогенеза недоношенной беременности, обусловленной ПРПО, на основе мониторинга ряда показателей метаболического, цитокинового, иммунного статусов, эндотелиальной дисфункции и коагуляционного потенциала крови в динамике выжидательной тактики ведения обследуемого контингента беременных.

ГЛАВА 5. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО, ИММУННОГО, ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСОВ И КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ КАК ОБЪЕКТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ПРОЛОНГАЦИИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

5.1. Активация процессов липопероксидации как один из патогенетических факторов несостоятельности плодных мембран и проявлений синдрома системного воспалительного ответа до и в динамике пролонгации недоношенной беременности

Как известно, свободнорадикальное окисление является одним из универсальных механизмов повреждения биомембран клеток различной морфофункциональной организации, межклеточных структур, а также причиной модификации белковых и липидных компонентов крови и других биологических жидкостей (Шрамко С.В. и соавт., 2006; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю., 2012; Кузнецова И.В., 2016).

На наш взгляд, недостаточность антиоксидантной системы крови (АОС) и околоплодных вод при одновременном усилении генерации свободных радикалов может быть определяющим фактором несостоятельности околоплодных оболочек и дородового излития околоплодных вод на фоне различных форм генитальной и экстрагенитальной патологии. Однако до настоящего момента оставалось не изученным значение активации процессов липопероксидации в патогенезе несостоятельности плодных оболочек при ПРПО в сроках гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней, что определило одно из направлений данного диссертационного исследования.

Для реализации поставленных в работе цели и задач, в частности, установления роли свободнорадикальной дестабилизации биосистем в патогенезе несостоятельности плодных оболочек, а также для патогенетического обоснования новых критериев оценки сроков эффективной пролонгации гестации недоношенной беременности при ПРПО и ее завершения было

проведено определение содержания в крови матери и околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых коъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА)), а также количественного суммарного показателя уровня перекисей (Oxystat). В то же время проведена оценка антирадикальных механизмов защиты клеток различной морфофункциональной организации (периферической крови и околоплодных оболочек) на основе мониторинга показателей общего антиоксидантного статуса (TAS), активности супероксиддисмутазы (СОД) и уровня церулоплазмينا.

С целью оценки аутоинтоксикации матери было исследовано содержание молекул средней массы в крови беременных.

Мониторинг всех изучаемых показателей состояния процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты в системе «мать-плацента-плод» проведен у 64 пациенток с недоношенной беременностью, осложненной дородовым излитием околоплодных вод, при сроках гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней.

В данной группе пациенток применена выжидательная тактика ведения гестации в соответствии с протоколом «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014 г. Средний срок пролонгации беременности составил 10-14 дней. Оценка показателей состояния процессов липопероксидации и антиоксидантных механизмов защиты проведена в период начала пролонгации гестации, а далее на 5-7 сутки пролонгации и в период завершения гестации (10-14 сутки наблюдения).

В целях сравнительной оценки метаболического статуса исследуемые показатели состояния липопероксидации и антиоксидантной системы крови матери определены у 60 пациенток с физиологическим течением беременности в те же сроки гестации. В то же время в качестве эталона определено содержание в околоплодных водах изучаемых показателей в группе наблюдения в период начала пролонгации гестации.

Таблица 15

Динамика показателя Oxystat, содержания продуктов липопероксидации, молекул средней массы и активности антиоксидантной системы крови пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Показатели	Физиологическое течение беременности	Периоды наблюдения					
		До начала пролонгации гестации		5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
		M±m	M±m	P	M±m	p/p ₁	M±m
Уровень молекул средней массы, ед. опт. пл.	0,24±0,021	0,42±0,023	p<0,001	0,44±0,021	p<0,001; p ₁ >0,5	0,56±0,031	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
Показатели Oxystat, мкмоль/л	146,8±15,14	598,6±50,21	p<0,001	625,2±52,22	p<0,001; p ₁ >0,5	845,7±72,21	p<0,001; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
ДК, мкмоль/мл	16,9±1,44	29,9±3,16	p<0,001	30,1±3,11	p<0,001; p ₁ >0,5	39,1±3,55	p<0,001; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
МДА, нмоль/мл	4,1±0,41	7,8±0,52	p<0,001	8,2±0,69	p<0,001; p ₁ >0,5	9,4±0,56	p<0,001; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
Общий антиоксидантный статус (TAS), мкмоль/л	1,4±0,13	2,2±0,14	p<0,02	2,1±0,15	p<0,05; p ₁ >0,5	2,1±0,15	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Активность СОД, ус. ед./мл	141,3±14,11	209,9±20,04	p<0,02	206,1±20,01	p<0,05; p ₁ >0,5	201,7±18,04	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Содержание церулоплазмينا, мг/л	326,3±30,15	589,8±40,31	p<0,001	582,1±42,52	p<0,001; p ₁ >0,5	566,9±42,50	p<0,01; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5

Примечание: n - в группе пациенток с неосложненной беременностью 60, n - в группе пациенток с ПРПО 64

p- рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар

p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

Оценка метаболических расстройств до начала пролонгации гестации в определенной степени позволила выяснить патогенетическую значимость свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток и межклеточных структур в развитии несостоятельности плодных оболочек.

Прежде всего было проведено исследование показателя суммарного количества перекисей в крови матери. Установлено, что у пациенток из группы наблюдения еще до начала пролонгации гестации имело место резкое возрастание показателя *Oxystat* по сравнению с таковым при физиологическом течении беременности (табл.15, рис. 1).

Далее представлялось целесообразным определить, не связано ли возрастание показателя *Oxystat* с увеличением уровня продуктов липопероксидации в крови в период поступления пациенток в стационар.

Как оказалось, содержание промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) в крови матери было повышено по отношению к таковым показателям при физиологическом течении беременности (табл.15, рис. 3,4).

Одновременно было проведено исследование содержания в крови матери молекул средней массы, свидетельствующее о возрастании этого суммарного показателя аутоинтоксикации (табл. 15, рис. 2).

Как известно, молекулы средней массы включают в себя, в частности, низкомолекулярные белки, продукты гидролиза белков, углеводов, а также промежуточные продукты липопероксидации и ряд других соединений.

Для решения задачи относительно роли антиоксидантной системы в формировании неполноценности плодных мембран при недоношенной беременности с ПРПО были изучены показатели активности общего антиоксидантного статуса (TAS) и ферментного звена антиоксидантного статуса крови матери в момент поступления пациенток в стационар, т.е. до начала пролонгации гестации.

Установлено, что показатель TAS крови беременных в этот период наблюдения возрастал по отношению к таковому при физиологическом течении

MCM

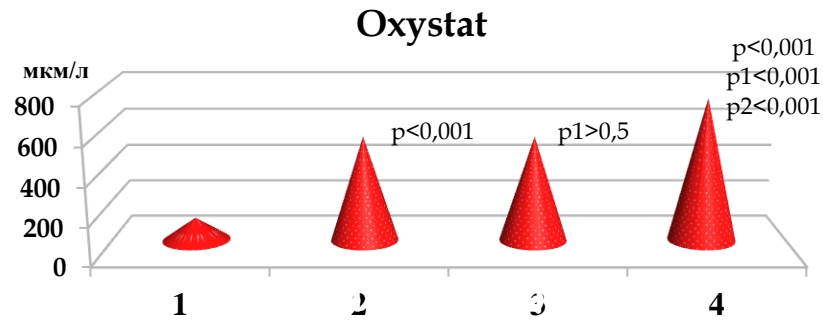


Рисунок 1.

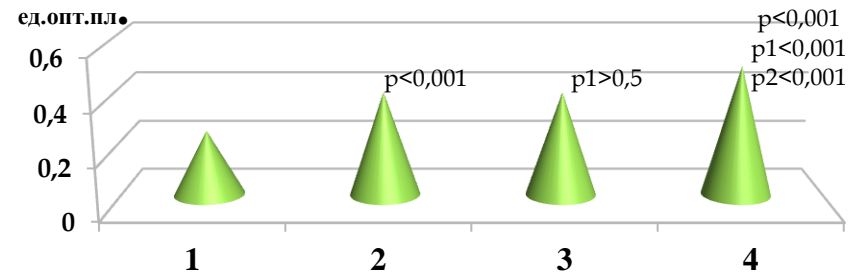


Рисунок 2.

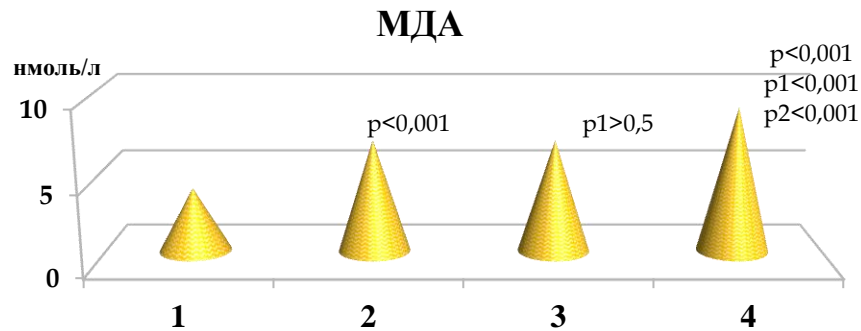


Рисунок 3.

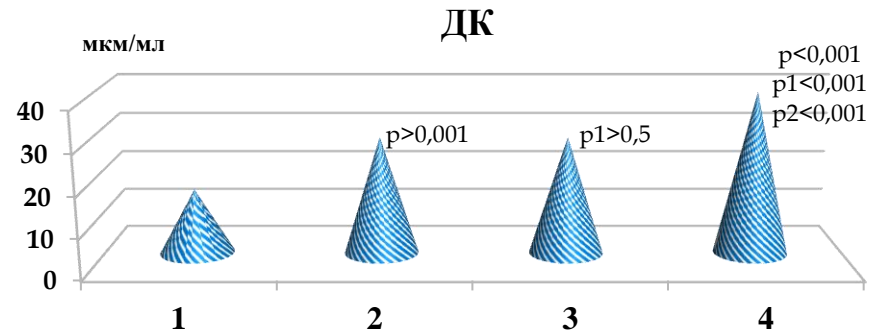


Рисунок 4.

Рис. 1,2,3,4. Динамика показателя Oxystat, содержания продуктов липопероксидации, МСМ в крови матери при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, в процессе пролонгации гестации.

Примечание: 1 - физиологическое течение беременности, 2 - недоношенная беременность при ПРПО (до начала пролонгации гестации), 3 - недоношенная беременность при ПРПО (5-7 сутки пролонгации гестации), 4 - недоношенная беременность при ПРПО (период завершения гестации); рассчитано по отношению к показателям при физиологическом течении гестации; р1- рассчитано по отношению к показателям беременных с ПРПО до начала пролонгации; р2 -по отношению к показателям беременных ПРПО на 5-7 дни пролонгации гестации.

беременности. В связи с этим представляло интерес выяснить состояние ферментного звена антиоксидантной системы крови матери по показателям активности СОД и содержанию церулоплазмина. Полученные нами данные свидетельствовали о выраженном повышении активности СОД и уровня церулоплазмина в крови матери по отношению к таковым показателям при физиологической норме (табл. 15).

Выявленные нами закономерности возрастания показателей ТАС, активности СОД и уровня церулоплазмина в крови матери свидетельствовали о развитии компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на инактивацию свободных радикалов в системе «мать-плацента-плод».

Далее представлялось целесообразным оценить характер изменений показателей аутоинтоксикации, процессов липопероксидации и механизмов антирадикальной защиты клеток и межклеточного вещества в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, т.е. на 5-7 сутки наблюдения. Последнее позволяло выявить новые объективные критерии формирования ССВО у матери на фоне возможного развития воспалительно-деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе в течение пролонгации гестации.

Как оказалось, в указанные сроки пролонгации гестации сохранялись стабильно высокие величины содержания в крови матери молекул средней массы, а также уровней Охystat, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида по сравнению с физиологической нормой (табл. 15, рис. 1,2,3,4).

В процессе пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, показатели активности общего антиоксидантного статуса (ТАС), ферментного звена антиоксидантного статуса (уровня церулоплазмина и супероксиддисмутазы) крови оставались стабильно высокими по сравнению с таковыми при физиологическом течении беременности (табл.15).

Таблица 16

Динамика показателей Oxystat, содержания продуктов липопероксидации и активности антиоксидантной системы околоплодных вод пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Группы наблюдения Показатели	Периоды наблюдения				
	До начала пролонгации гестации	5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
		M±m	M±m	p ₁	M±m
Показатели Oxystat, мкмоль/л	763,1±61,51	790,2±62,22	p ₁ >0,5	984,7±61,21	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
ДК, мкмоль/мл	56,4±4,62	56,9±4,03	p ₁ >0,5	69,1±4,21	p ₁ <0,001; p ₂ <0,05
МДА, нмоль/мл	8,2±0,77	8,4±0,64	p ₁ >0,5	10,8±0,72	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
Общий антиоксидантный статус (TAS), мкмоль/л	3,4±0,25	3,3±0,21	p ₁ >0,5	3,2±0,16	p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Активность СОД, ус. ед./мл	302,5±18,11	310,2±15,02	p ₁ >0,5	321,7±19,14	p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Содержание церулоплазмина, мг/л	1047,1±80,13	980,1±70,05	p ₁ >0,5	976,2±77,53	p ₁ >0,5; p ₂ >0,5

Примечание:

n - в группе пациенток с ПРПО 64

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар

p₂- по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

Далее представлялось целесообразным установить, не возникает ли усиление свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток различной морфофункциональной организации и межклеточного вещества при дальнейшей пролонгации гестации в связи с возможным развитием воспалительно-деструктивных изменений инфекционной природы в фетоплацентарном комплексе.

Как оказалось, на 10-14 сутки пролонгации гестации имело место прогрессивное увеличение в крови матери уровня молекул средней массы – интегративного показателя аутоинтоксикации организма, а также значений Oxystat и промежуточных продуктов липопероксидации по сравнению с показателями физиологической нормы и периода до начала пролонгации гестации (табл. 15, рис.1,2,3,4). Одновременно в околоплодных водах обнаружена аналогичная закономерность возрастания показателей Oxystat, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (табл.16).

Обращает на себя внимание тот факт, что усиление свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток и межклеточного вещества в системе «мать-плацента-плод» развивалось на фоне стабильно высоких показателей общего антиоксидантного статуса, активности СОД, церулоплазмينا в крови матери и околоплодных водах (таб.15, 16).

Анализируя в целом результаты проведенных исследований, необходимо заключить, что выявленная нами до начала пролонгации гестации активация свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток и межклеточного вещества является одним из ведущих патогенетических факторов развития несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности с ПРПО и развития аутоинтоксикации.

В динамике пролонгации гестации, несмотря на компенсаторную активацию антиоксидантных механизмов защиты матери и плода, происходит усугубление аутоинтоксикации организма за счет прогрессирующего увеличения содержания в крови и в околоплодных водах показателей Oxystat и промежуточных продуктов липопероксидации.

Таким образом, установленная нами активация процессов липопероксидации, имеющая место в процессе формирования несостоятельности плодных оболочек и прогрессирующая по мере пролонгации гестации, является объективным критерием развития ССВО в соответствии с данными отечественных и зарубежных авторов (Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., 2014; Pietro C. Di., Cicinelli E., Guglielmino M.R. et al., 2013).

Следует отметить, что в данной работе впервые проведена сравнительная оценка содержания в крови матери и околоплодных водах показателей оксидативного и антиоксидантного статусов в динамике выжидательной тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

Выявленные нами закономерности системных метаболических расстройств в системе «мать–плацента–плод» в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, определяют практическую значимость мониторинга показателей свободнорадикальной дестабилизации биомембран и межклеточного вещества (Oxystat, ДК, МДА), а также антирадикальной защиты (TAS, СОД, церулоплазмина) в крови матери и в околоплодных водах для патогенетически обоснованной оценки сроков эффективной пролонгации недоношенной беременности и ее завершения.

Установлено, что наиболее информативным и высокочувствительным критерием усиления свободнорадикальной дестабилизации в системе «мать-плацента-плод» является показатель Oxystat, прогрессивно возрастающий в динамике пролонгации гестации.

5.2. Показатели эндотелиальной дисфункции и коагуляционного гемостаза крови как объективные критерии развития синдрома системного воспалительного ответа до и в динамике пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек

До настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о роли эндотелиальной дисфункции и расстройств коагуляционного потенциала

крови в механизмах нарушений регионарного кровотока в системе «мать-плацента-плод» до и в процессе пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод. В связи с этим представлялось целесообразным изучить состояние тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза при указанной патологии гестации.

В этих целях исследованы в крови пациенток с ПРПО содержание общего количества тромбоцитов (PLT), а также показателей среднего объема тромбоцитов (MPV), вариабельности тромбоцитов по объему (PDW) и коэффициента больших тромбоцитов (P-LCR).

Функциональную активность сосудистой стенки определяли по уровню содержания в крови тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии (sICAM-1) и метаболитов оксида азота в крови.

Для оценки коагуляционного гемостаза исследован ряд общепринятых интегративных показателей крови матери: протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), а также содержание фибриногена. Определение указанных показателей проведено до начала пролонгации беременности, а также на 5–7 дни наблюдения и в период завершения гестации.

Как известно, коагуляционный гемостаз представляет собой вторичное звено формирования тромбоза, в то время как иницирующая роль в механизмах развития гемостатических реакций в значительной мере отводится состоянию структуры и функциональной активности сосудистой стенки. Эндотелий и подлежащие структуры сосудистой стенки в условиях нормы содержат в сбалансированных пропорциях прокоагулянты (коллаген, фибронектин, тканевой фактор, эндотелины, адгезивные молекулы, фактор Виллебранда и др.) и антикоагулянты (гепариноподобные протеиногликаны, тромбомодулин, протеин С, протеин S, простациклин, антитромбин в комплексе с гепарином и др.) (Барановская Е.И., 2014; Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. и соавт., 2011).

Результаты проведенных нами исследований функциональной активности эндотелия у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек до начала пролонгации гестации свидетельствовали о ее нарушениях. Так, было выявлено выраженное нарастание уровня в крови таких тромбогенных субстанций, как тромбоспондин и молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1), при неизменном уровне тромбомодулина по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении гестации (табл.17, рис.5,6,7). В то же время имело место снижение содержания в крови пациенток метаболитов оксида азота (табл.17, рис.8).

Касаясь биологической значимости выявленных признаков эндотелиальной дисфункции у пациенток с изучаемой патологией гестации, следует отметить, что основной функцией sICAM-1 является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей миграцией их в очаг воспаления. Между тем тромбоспондин является белком внеклеточного матрикса, продуцируемым преимущественно тромбоцитами и макрофагами, способным регулировать процессы адгезии, миграции, пролиферации клеток различных типов. Обнаруженное нами снижение содержания в крови метаболитов азота можно расценить как предиктор последующей тромбогенной активации сосудистой стенки.

При определении корреляции между показателем Oxystat в крови матери и уровнем тромбогенных и антитромбогенных субстанций установлена выраженная патогенетическая взаимосвязь между формированием оксидативного стресса и развитием эндотелиальной дисфункции. Так, выявлена положительная средняя корреляция между показателем Oxystat в крови матери и уровнем тромбоспондина ($r=+0,49$; $p<0,05$) и сильная корреляция между показателем Oxystat в крови матери и содержанием sICAM-1 ($r=+0,71$; $p<0,05$). В то же время установлена сильная отрицательная корреляция между показателем Oxystat и содержанием метаболитов азота в крови матери ($r=-0,82$; $p<0,05$).

Таблица 17

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Группы наблюдения Показатели	Физиологическое течение беременности	Периоды наблюдения					
		До начала пролонгации гестации		5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
		M±m	M±m	p	M±m	p/p ₁	M±m
Тромбомодулин (пг/мл)	78,9±6,13	90,1±8,82	p>0,5	93,2±9,45	p>0,5; p ₁ >0,5	105,4±8,78	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Тромбоспондин TSP-1 (нг/мл)	1,6±0,15	3,4±0,28	p<0,001	3,9±0,322	p<0,001; p ₁ >0,5	5,2±0,421	p<0,001; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
Молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1) (пг/мл)	202,1±15,92	272,3 ±40,41	p<0,02	396,1±36,01	p<0,001; p ₁ <0,02	457,1±39,51	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ >0,5
Метаболиты оксида азота (мкмоль/л)	43,3±3,63	12,1±1,02	p<0,001	9,1±0,79	p<0,001; p ₁ <0,05	5,2±0,41	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001

Примечание:

p- рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;

p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации;

в группе пациенток с неосложненной беременностью n=50; в группе пациенток с ПРПО n=62.

Таким образом, повышение содержания в крови беременных с ПРПО растворимых молекул межклеточной адгезии и тромбоспондина свидетельствует об активации адгезивно-агрегационных свойств эндотелия.

Далее представляло интерес исследовать тромбоцитарное звено гемостаза. Как оказалось, у беременных с ПРПО до начала пролонгации гестации имело место увеличение показателей variability распределения тромбоцитов по объему (PDW), а также коэффициента больших тромбоцитов (P-LCR), в то же время общее содержание тромбоцитов (PLT) в крови не изменялось (табл. 18).

Что касается состояния коагуляционного гемостаза, то в указанный период наблюдения все изучаемые показатели коагуляционного потенциала крови (протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, показатель МНО, содержание фибриногена в крови) были идентичны таковым при физиологическом течении беременности и свидетельствовали об отсутствии активации внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности. Одновременно не возникало изменений и в третьей фазе свертывания крови (табл. 19).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие несостоятельности плодных оболочек у беременных с ПРПО обнаруживает параллелизм с нарушениями тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза, опережающими изменения коагуляционного гемостаза и соответственно инициирующими последующие сдвиги коагуляционного потенциала крови.

В процессе пролонгации гестации (на 5–7 сутки) имело место прогрессирующее нарастание содержания в крови молекул межклеточной адгезии (sICAM-1) (рис.7). В то же время уровень тромбоспондина оставался повышенным, как и в предыдущий период наблюдения по сравнению с таковым показателем при физиологическом течении гестации. Значения содержания в крови тромбомодулина оставались в пределах физиологической нормы. Одновременно имело место падение уровня в крови метаболитов оксида азота (табл.17,рис.8).

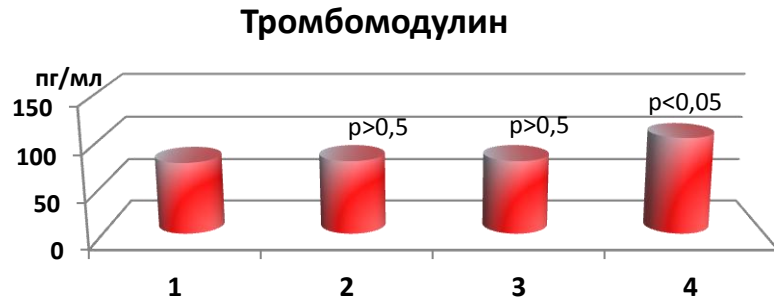


Рисунок 5.

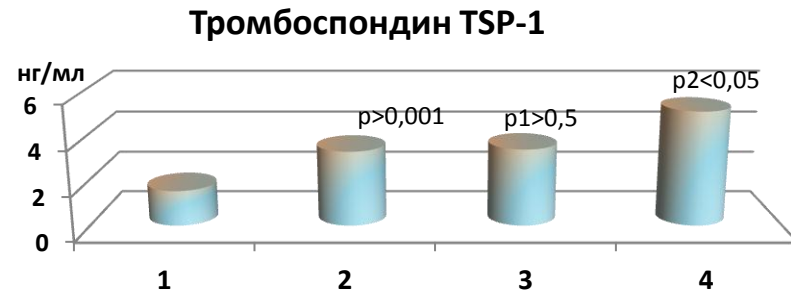


Рисунок 6.

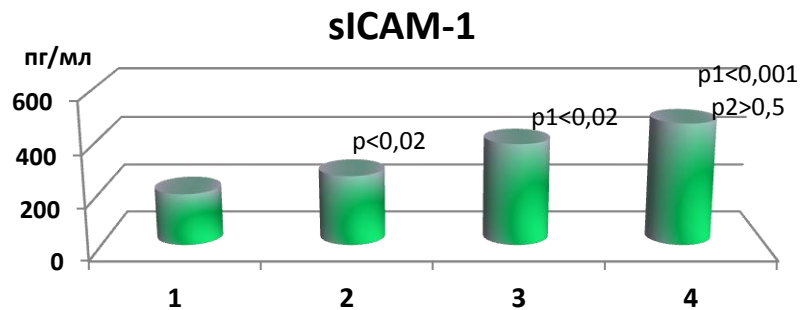


Рисунок 7.

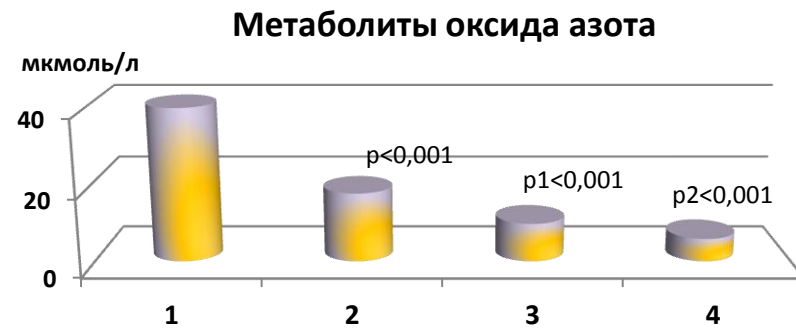


Рисунок 8.

Рис. 5,6,7,8. Динамика показателей эндотелиальной дисфункции пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации.

Примечание: 1 - физиологическое течение беременности, 2 - недоношенная беременность при ПРПО (до начала пролонгации гестации), 3 - недоношенная беременность при ПРПО (5-7 сутки пролонгации гестации), 4 - недоношенная беременность при ПРПО (период завершения гестации); p- рассчитано по отношению к показателям при физиологическом течении гестации; p1- рассчитано по отношению к показателям беременных с ПРПО до начала пролонгации; p2 -по отношению к показателям беременных ПРПО на 5-7 дни пролонгации гестации.

Таким образом, в процессе пролонгации недоношенной беременности с ПРПО отмечалось нарастание признаков эндотелиальной дисфункции, проявляющихся увеличением содержания в крови молекул межклеточной адгезии и снижением уровня метаболитов азота – предикторов последующих гиперкоагуляционных сдвигов в системе «мать-плацента- плод».

В данный период наблюдения отмечены тромбоцитопения на фоне сохраняющихся повышенных значений вариабельности тромбоцитов по объему (PDW) и коэффициента больших тромбоцитов (P-LCR) (табл.18).

При определении показателей коагуляционного звена системы гемостаза у пациенток с ПРПО в указанный период наблюдения обнаружено повышение содержания в крови фибриногена. Однако другие показатели гемостаза, такие как протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, МНО не отличались от таковых значений при физиологическом течении беременности (табл.19).

Таким образом, на 5–7 сутки наблюдения пациенток с ПРПО по сравнению с периодом начала пролонгации гестации имели место снижение общего содержания тромбоцитов и возрастание уровня фибриногена в крови на фоне сохраняющихся признаков эндотелиальной дисфункции.

Одним из патогенетических факторов снижения уровня тромбоцитов может явиться интенсификация образования промежуточных продуктов липопероксидации, повышение уровня молекул средней массы на фоне недостаточности антиоксидантной системы, обуславливающие развитие цитолиза.

Клинико-лабораторное обследование беременных с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности на 10–14 дни пролонгации беременности, т.е. непосредственно перед завершением гестации, позволило выявить определенную динамику вышеуказанных показателей эндотелиальной дисфункции. Как оказалось, в указанный период наблюдения возникало дальнейшее усиление тромбогенной активности эндотелия, о чем

Таблица 18

Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Показатели \ Группы наблюдения	Физиологическое течение беременности	Периоды наблюдения					
		До начала пролонгации гестации		5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
		M±m	M±m	p	M±m	p/p ₁	M±m
PLT (Тромбоциты (10 ⁹ /л))	235,4±15,41	209,1±12,05	p>0,2	190,2±11,21	p<0,05; p ₁ >0,5	184,6±9,91	p<0,05; p ₁ >0,1; p ₂ >0,5
MPV (Средний объем тромбоцита(фл))	7,4±0,311	7,5±0,34	p>0,5	7,7±0,32	p>0,5; p ₁ >0,5	8,4±0,38	p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
PDW (Вариабельность тромбоцитов по объему (%))	10,1±0,312	12,3±0,36	p<0,02	12,1±0,52	p<0,02; p ₁ >0,5	13,3±0,44	p<0,001; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
P-LCR (Коэффициент больших тромбоцитов (%))	24,2±2,12	29,9±1,03	p<0,01	31,1±1,04	p<0,01; p ₁ >0,5	34,1±1,17	p<0,001; p ₁ <0,02; p ₂ <0,05

Примечание: p- рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;
 p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;
 p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации;
 в группе пациенток с неосложненной беременностью n=140; в группе пациенток с ПРПО n=148.

свидетельствовало прогрессирующее нарастание уровня в крови тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии sICAM-1 (рис.6,7). Одновременно имело место возрастание содержания тромбомодулина и снижение метаболитов оксида азота в крови (табл.18, рис. 5,8). Как известно, тромбомодулин является мембранным протеином эндотелиоцитов. В результате связывания тромбомодулина с тромбином последний теряет свою свертывающую активность.

Таким образом, повышение содержания в крови тромбомодулина свидетельствует о развитии компенсаторной антиагрегантной активности сосудистой стенки (Радзинский В.Е., 2011; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и соавт., 2012). В период завершения гестации имела место выраженная тромбоцитопения (как и в предыдущий период наблюдения) и прогрессирующее нарастание показателей вариабельности распределения тромбоцитов по объему (PDW), коэффициента больших тромбоцитов (P-LCR), среднего объема тромбоцитов (MPV) по сравнению с аналогичными значениями до начала пролонгации гестации и на 5–7 дни наблюдения пациенток с ПРПО (табл. 18).

Из вышеизложенного следует, что выявленные нами закономерности нарушений тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, прогрессирующие в динамике пролонгации гестации у беременных с ПРПО, могут быть использованы в качестве дополнительных высокочувствительных критериев определения сроков пролонгации гестации в соответствии с формированием ССВО у матери.

Далее представлялось целесообразным установить патогенетическую значимость эндотелиальной дисфункции и изменений тромбоцитарного звена крови в нарушениях коагуляционного гемостаза у пациенток с ПРПО в период завершения гестации. Как оказалось, в данный период наблюдения выявлены выраженные гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза. Последние характеризовались укорочением протромбинового и тромбинового времени,

Таблица 19

Динамика показателей коагуляционного звена системы гемостаза пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Показатели \ Группы наблюдения	Физиологическое течение беременности	Периоды наблюдения					
		До начала пролонгации гестации		5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
		M±m	M±m	p	M±m	p/ p ₁	M±m
Протромбиновое время (сек.)	15,6±1,24	13,1±1,18	p>0,5	12,5±1,10	p>0,5;p ₁ >0,5	10,4±1,08	p<0,001;p ₁ >0,5;p ₂ >0,5
МНО	1,12±0,091	1,01±0,082	p>0,5	0,9±0,101	p>0,5;p ₁ >0,5	0,74±0,053	p<0,001;p ₁ >0,5;p ₂ >0,5
Фибриноген (г/л)	3,4±0,322	4,1±0,31	p>0,5	4,4±0,32	p<0,05;p ₁ >0,5	4,9±0,41	p<0,001;p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
АЧТВ (сек.)	29,0±1,91	24,1 ±2,02	p>0,5	23.2 ±2,22	p>0,5;p ₁ >0,5	22,4±1,31	p<0,02;p ₁ >0,5;p ₂ >0,5
Тромбиновое время (сек.)	15,8±1,40	13,1±1,44	p>0,5	12,0±1,22	p>0,5;p ₁ >0,5	9,9±1,11	p<0,001; p ₁ >0,5;p ₂ >0,5

Примечание:

p- рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;

p₂.по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации;

в группе пациенток с неосложненной беременностью n=140; в группе пациенток с ПРПО n=148.

снижением показателей АЧТВ и МНО, повышением уровня фибриногена в крови (табл.19).

Как известно, укорочение протромбинового времени и АЧТВ свидетельствует соответственно об активации внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназы. В то же время увеличение уровня фибриногена и укорочение тромбинового времени являются классическими признаками активации третьей фазы свертывания, т.е. перехода фибриногена в фибрин (Мацакария А.Д., 2003; Мацакария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и соавт., 2012; Руда М.М., Арефьева Т.И., Трипотень М.И. и соавт., 2009; Хизроева Д.Х., 2014).

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствовали об иницирующей роли нарушений тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза в последующих нарушениях коагуляционного потенциала крови в динамике пролонгации недоношенной беременности с ПРПО. В то же время становится очевидной диагностическая и прогностическая значимость динамики показателей эндотелиальной дисфункции, изменений качественного и количественного состава тромбоцитов и показателей коагуляционного звена гемостаза как объективных критериев определения оптимальных сроков пролонгации недоношенной беременности при ПРПО и ее завершения.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что проведенное нами комплексное клиничко-лабораторное обследование пациенток с ПРПО со сроками гестации 28 недель –33 недели и 6 дней позволило впервые обнаружить патогенетическую взаимосвязь первичного развития эндотелиальной дисфункции с последующими гиперкоагуляционными изменениями показателей крови матери в период перед завершением гестации.

Безусловно, выявленное нами повышение индексов резистентности маточных артерий и артерий пуповины в условиях повышения тромбогенной активности сосудистой стенки являются ведущими факторами развития

гипоксии плода, которая в свою очередь усугубляет свободнорадикальную дестабилизацию системы «мать-плацента-плод».

5.3. Иммунный статус матери на фоне пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

5.3.1. Особенности изменений субпопуляционного состава лимфоцитов в крови матери в динамике пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек

Несмотря на чрезвычайную гетерогенность этиологических факторов и пусковых механизмов невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек, одним из ведущих патогенетических факторов при указанной патологии гестации является несостоятельность плодных мембран и соответственно дородовое излитие околоплодных вод. Эфферентные механизмы истончения плодных оболочек и их несостоятельность могут формироваться в результате общесоматических расстройств или нарушений акушерского статуса у матери, что в ряде случаев обусловлено развитием альтеративно-деструктивных изменений в системе мать-плацента-плод инфекционной или аллергической природы (Чеснокова Н.П., Михайлов А.В., 2003; Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Моррисон В.В., 2012).

В связи с этим остаются актуальными вопросы патогенеза невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом плодных оболочек, а также патогенетического обоснования оптимальных сроков пролонгации гестации и ее завершения. В аспекте решения указанных проблем приобретает особую значимость установление закономерностей изменений иммунного и цитокинового статусов матери в динамике пролонгации гестации с целью оценки развития реакций адаптации и дезадаптации на фоне возможного формирования воспалительно-деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе в условиях выжидательной тактики ведения указанной патологии беременности.

Для выявления новых прогностических критериев определения сроков пролонгации беременности на фоне преждевременного отхождения околоплодных вод был проведен мониторинг показателей клеточного состава периферической крови, в частности: лейкоцитарной формулы, общего состава лейкоцитов, а также субпопуляционного состава лимфоцитов ($CD3^+4^+$, $CD3^+8^+$ – Т-лимфоцитов и их соотношения, уровень $CD16^+56^+$ – NK –клеток, $CD19^+$ – В-лимфоцитов и $CD45^+/14^+$ – моноцитов крови) у 50 беременных группы исследования при сроках гестации 28 недель –33 недели и 6 дней.

Как указывалось выше (см. глава 4, табл.11), определение клеточного состава периферической крови с использованием гематологического анализатора BC-3000+ и световой микроскопии в динамике пролонгации недоношенной беременности с ПРПО позволило установить, что в момент поступления пациенток в стационар имело место развитие умеренного нейтрофильного лейкоцитоза при одновременной абсолютной и относительной лимфопении, обусловленной особенностями гормонального статуса матери.

Таким образом, развитие несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности формируется на фоне умеренного нейтрофильного лейкоцитоза, одного из классических признаков синдрома системного воспалительного ответа. Выявленная нами лимфопения отражает особенности иммунного статуса при физиологическом течении беременности.

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов крови беременных с ПРПО до начала пролонгации гестации свидетельствовало об отсутствии изменений содержания в крови $CD3^+4^+$ – Т-лимфоцитов, а также $CD3^+8^+$ Т-лимфоцитов и их соотношения (табл.20). Уровень $CD45^+/14^+$ – клеток крови (моноцитов) не отличался от такового показателя при физиологическом течении беременности. В то же время отмечено падение абсолютного и относительного содержания $CD16^+56^+$ лимфоцитов (NK-клеток). Одновременно выявлено снижение уровня $CD19^+$ – В- лимфоцитов.

Таблица 20

Динамика показателей субпопуляционного состава лимфоцитов пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Группы наблюдения Показатели	Неослож- ненная беремен- ность	Периоды наблюдения					
		До начала пролонгации		5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
		M±m	M±m	p	M±m	p/p ₁	M±m
Содержание лейкоцитов (10 ⁹ /л)	8,9±0,52	11,5±0,92	p<0,05	12,4±1,11	p<0,005;p ₁ >0,5	15,2±1,21	p<0,001;p ₁ <0,02;p ₂ >0,5
Лимфоциты (%)	20,6±1,92	12,4±1,10	p<0,001	12,1±1,1	p<0,001;p ₁ >0,5	11,4±1,10	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Лимфоциты (абс. колич.)	1,6±0,07	1,35±0,08	p<0,05	1,3±0,07	p<0,05;p ₁ >0,5	1,3±0,07	p<0,05;p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
CD3 ⁺ 4 ⁺ (%)	44,8±2,80	39,1±2,2	p>0,5	38,8±2,4	p>0,5; p ₁ >0,5	37,4±2,21	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
CD3 ⁺ 4 ⁺ (абс. колич.)	804±41,9	740±44,7	p>0,5	690±42,2	p>0,5; p ₁ >0,5	615±34,7	p<0,001;p ₁ <0,05; p ₂ >0,5
CD3 ⁺ 8 ⁺ (%)	21,4±1,60	24,3±1,72	p>0,5	24,6±1,8	p>0,5; p ₁ >0,5	26,7±1,41	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
CD3 ⁺ 8 ⁺ (абс. колич.)	352,1±22,32	376,2±30,13	p>0,5	390,2±29,11	p>0,5; p ₁ >0,5	426,1±25,14	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,0±0,13	1,71±0,13	p>0,5	1,57±0,13	p>0,5; p ₁ >0,5	1,48±0,11	p<0,01; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
CD16 ⁺ 56 ⁺ (%)	12,64±1,05	7,4±0,43	p<0,001	7,2±0,52	p<0,001;p ₁ >0,5	6,85±0,52	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
CD16 ⁺ 56 ⁺ (абс. колич.)	402±23,6	211±12,4	p<0,001	202±14,0	p<0,001;p ₁ >0,5	177±18,4	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
CD45 ⁺ /14 ⁺ (абс. колич.)	93,1±8,4	92,3±4,1	p>0,5	101,2±4,4	p<0,05; p ₁ >0,5	104,1±4,2	p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,5
CD19 ⁺ (%)	13,2±0,92	10,5±0,70	p<0,05	10,3±0,9	p<0,05;p ₁ >0,5	10,9±0,81	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
CD19 ⁺ (абс. колич.)	303±24,6	173±14,6	p<0,001	176±14,9	p<0,001;p ₁ >0,5	175±15,6	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5

Примечание:

n- в группе пациенток с неосложненной беременностью при сроках гестации 28-33,6 нед. 43, n - в группе пациенток с ПРПО 50. р рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;

p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

Таким образом, полученные данные исследования субпопуляционного состава лимфоцитов крови беременных с ПРПО до начала пролонгации гестации свидетельствовали о недостаточности иммунологических антителоопосредованных клеточных механизмов защиты, обеспечиваемых CD16⁺56⁺ лимфоцитами, а также CD19⁺ – В-лимфоцитами.

В процессе пролонгации недоношенной беременности (на 5-7 сутки наблюдения) обнаружено, что абсолютное содержание и процентное соотношение субпопуляций Т- лимфоцитов CD3⁺4⁺, CD3⁺8⁺ достоверно не отличалось от аналогичных показателей у пациенток с физиологическим течением беременности. По данным иммунограммы сохранялись низкие показатели содержания в крови CD16⁺56⁺ лимфоцитов (NK-клеток) и CD19⁺ – В-лимфоцитов. В то же время отмечено возрастание содержания в крови CD45⁺/14⁺ (моноцитов) по отношению к таковым показателям до начала пролонгации гестации (табл.20).

В период завершения гестации выявлены выраженные сдвиги субпопуляционного состава лимфоцитов, свидетельствующие о развитии недостаточности хелперной функции лимфоцитов, на что указывало абсолютное и относительное снижение содержания в крови CD3⁺4⁺ – Т-лимфоцитов. При этом отмечено некоторое возрастание относительного содержания CD3⁺8⁺ – Т-лимфоцитов, одновременно имело место снижение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ по отношению к таковым показателям при физиологическом течении беременности (табл.20). Содержание CD16⁺56⁺ лимфоцитов и CD19⁺ – В-лимфоцитов оставались сниженным по сравнению с физиологическими показателями нормы, как и в предыдущие периоды наблюдения. Одновременно при завершении гестации было обнаружено прогрессирующее нарастание показателей CD45⁺/14⁺.

Таким образом, в период завершения пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным отхождением околоплодных вод, выявлены выраженные изменения клеточного состава крови в виде нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении за счет снижения CD16⁺56⁺, а также

CD3⁺/4⁺ – Т-лимфоцитов, свидетельствующего о подавлении хелперной функции Т-лимфоцитов и антителозависимого цитолиза при участии натуральных киллеров. Одновременно имело место увеличение представительства CD3⁺8⁺ – Т-лимфоцитов, обеспечивающих развитие клеточного звена иммунных и аллергических реакций за счет киллерной функции Т-лимфоцитов и их способности к выработке лимфокинов. Возрастание уровня CD45⁺/14⁺ (моноцитов) указывает на усиление неспецифических механизмов резистентности за счет активации фагоцитарных реакций. В то же время сохранялся сниженный уровень CD 19⁺ – В- лимфоцитов, как и в предыдущие периоды наблюдения.

Результаты проведенных исследований клеточного состава крови и субпопуляционного состава лимфоцитов свидетельствовали о формировании компенсаторно-приспособительных реакций в организме матери в период пролонгации недоношенной беременности при ПРПО за счет развития нейтрофильного лейкоцитоза и моноцитоза – клеток, обладающих не только высоким уровнем фагоцитарной активности, но и обеспечивающих продукцию цитокинов - регуляторов межклеточного взаимодействия в лимфо-моноцитарной системе, гормонального баланса, а также процессов гемопозеза, терморегуляции (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2003; Попков В.М., Чеснокова Н.П., 2017; Amu S., Hahn-Zoric M., Malik A. et al., 2006). Наряду с выявленным фактом абсолютной и относительной лимфопении, имеющей место при недоношенной беременности с ПРПО, в динамике пролонгации гестации возникали дисрегуляторные изменения соотношений субпопуляций лимфоцитов в виде снижения содержания CD 19⁺ –В- лимфоцитов и CD16⁺56⁺ лимфоцитов в процессе пролонгации беременности, а также увеличение представительства CD3⁺8⁺ –Т-лимфоцитов и уменьшения CD3⁺4⁺ – Т-лимфоцитов в период завершения гестации.

5.3.2. Динамика изменений показателей содержания иммуноглобулинов в крови матери в процессе пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Для дальнейшей детализации выявленного нами феномена изменений субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови у пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась дородовым излитием околоплодных вод, в состоянии иммунологической реактивности организма матери было проведено исследование содержания иммуноглобулинов классов А, М и G.

Как оказалось, у беременных с ПРПО до начала пролонгации гестации имело место возрастание содержания в крови иммуноглобулинов класса G (IgG) и А (IgA) по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении гестации. В то же время уровень иммуноглобулинов класса М (IgM) был снижен по отношению к показателю физиологической нормы (табл. 22).

Анализируя полученные данные, следует заключить, что формирование несостоятельности плодных оболочек возникает на фоне выраженной лимфопении, в частности за счет снижения уровня CD 19⁺ В- лимфоцитов, обеспечивающих продукцию различных классов иммуноглобулинов. Возрастание уровней IgG и IgA, обладающих более высоким аффинитетом к антигенам-аллергенам бактериальной и вирусной природы, чем IgM, свидетельствовало, с одной стороны о дисрегуляции соотношения В- и Т- лимфоцитов, а с другой – о развитии компенсаторных защитно-приспособительных реакций организма, направленных на подавление инфекционного процесса за счет продукции высокоактивных фракций иммуноглобулинов.

В процессе пролонгации гестации (на 5-7 сутки) показатели содержания в крови пациенток IgG и IgA были повышены, а IgM снижены по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении беременности и не отличались от аналогичных показателей до начала

Таблица 21

Динамика показателей содержания иммуноглобулинов крови пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Группы наблюдения	Физиологическое течение беременности	Периоды наблюдения					
		До начала пролонгации гестации		5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
		M±m	p	M±m	p/p ₁	M±m	p/p ₁ /p ₂
IgM (мг/дл)	102,20±8,2	82,9±7,4	p<0,05	78,8±8,0	p<0,05;p ₁ >0,5	69,8±5,4	p<0,001; p ₁ >0,5;p ₂ >0,5
IgG (мг/дл)	697,1±32,1	815,2±46,1	p<0,05	829,2±38,2	p<0,05;p ₁ >0,5	632,7±38,4	p>0,5;p ₁ <0,001;p ₂ <0,001
IgA (мг/дл)	122,8±10,5	175,0±9,2	p<0,001	172,2±9,8	p<0,001;p ₁ >0,5	163,04±12,	p<0,001;p ₁ >0,5;p ₂ >0,5

Примечание:

n- в группе пациенток с неосложненной беременностью при сроках гестации 28-34 нед. 35, n - в группе пациенток с ПРПО 40.
 p рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;
 p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;
 p₂-по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

продолжения гестации (табл. 21).

Результаты проведенных исследований определения содержания в крови иммуноглобулинов классов G, A, M у беременных с ПРПО в период завершения гестации позволили обнаружить выраженное снижение уровня IgG по отношению к таковому показателю в период до начала продолжения гестации. В то же время содержание в крови пациенток IgM оставалось сниженным по сравнению с физиологическим показателем нормы в течение всего периода продолжения гестации, а показатели уровня IgA оставались стабильно высокими на протяжении всех периодов наблюдения (табл. 21).

Касаясь биологической значимости выявленного нами повышения содержания в крови у беременных с ПРПО антител класса G, следует отметить, что IgG играют важную роль в каскадном развитии иммунного ответа и являются основными иммуноглобулинами сыворотки крови, обеспечивающими высокую эффективность реакций гуморального B-зависимого противоинфекционного иммунитета (Костинов М.П., Шмицько А. Д., Бочарова И.И., 2014; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., 2014; Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., 2015). В то же время возрастание уровня IgG в крови свидетельствует об усилении антигенной стимуляции иммунной системы матери в условиях возможного формирования воспалительно-деструктивных процессов в системе мать–плацента–плод инфекционно-аллергической природы.

Как известно, IgA обеспечивают противовирусную и антибактериальную защиту слизистых оболочек различных органов и тканей. В связи с чем возрастание содержания в крови пациенток с ПРПО IgA свидетельствует об активации противоинфекционных механизмов защиты в системе «мать-плацента-плод» (Ярилин А.А., 2010).

Что касается значения выявленного нами снижения уровня IgM в крови матери, то следует отметить, что они обладают высокой авидностью при низкой аффинности к антигенам – аллергенам различной природы, обеспечивая первую линию противоинфекционной защиты, которая заметно подавляется при

недоношенной беременности с ПРПО (Гориков Н.Н., Нахамчен Л.Г., Волкова Н.Н., Тальченкова Т.Е., 2012; Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Приходько В.Б., Квиткина И.Г., 2015).

Резюмируя полученные нами результаты исследования в целом, следует заключить, что возрастание уровня иммуноглобулинов классов G и A в крови у пациенток с изучаемой патологией гестации на фоне нейтрофильного лейкоцитоза и моноцитоза свидетельствуют об усилении антигенной стимуляции иммунной системы, что является одним из патогенетических факторов развития инфекционно-аллергических реакций. В свою очередь снижение продукции IgM позволяет сделать предположение о возможном перераспределении синтеза иммуноглобулинов в сторону IgG и IgA, обеспечивающих более эффективную защиту от инфекций.

5.4. Динамика показателей цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод как проявление развития реакций адаптации и повреждения при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Цитокины играют исключительно важную роль в развитии разнообразных патологических процессов и состояний: инфекционно-аллергических и воспалительных реакций, аутоиммунных заболеваний, формировании реакций отторжения трансплантата, онкопатологии (Шрамко С.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., 2016; Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Куприянова Н.Ю., 2016). К числу важнейших биологических эффектов цитокинов относятся их участие в регуляции процессов эмбриогенеза, митотической и пролиферативной активности клеток, в том числе в зонах репаративной регенерации, а также в обеспечении межклеточного взаимодействия в иммунной системе, освобождении гормонов адаптации (Кетлинский С.А., Симбирцева А.С., 2008; Попков В.М., Чеснокова Н.П., 2017; Di. Pietro C. et al., 2013; Bernardo A. et al., 2004).

К настоящему моменту не систематизированы сведения относительно патогенетической, диагностической и прогностической значимости нарушений цитокинового профиля крови и околоплодных вод при недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α в крови пациенток и в околоплодных водах при недоношенной беременности с ПРПО при сроках гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней. Последнее позволило не только расширить представления о патогенезе метаболических и функциональных расстройств в системе «мать–плацента–плод», но и патогенетически обосновать новые диагностические и прогностические критерии длительности пролонгации беременности и ее завершения. Сравнительная оценка изучаемых показателей проводилась до начала пролонгации (при поступлении беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в стационар), в динамике пролонгации (на 5–7 сутки пролонгации) и на 10–14 дни пролонгации беременности, т.е. непосредственно перед родоразрешением. Одновременно был определен цитокиновый профиль крови беременных при физиологическом течении гестации. В то же время в качестве эталона определено содержание в околоплодных водах изучаемых показателей в группе наблюдения в период начала пролонгации гестации.

Результаты проведенного исследования содержания в крови беременных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) на фоне физиологического течения гестационного периода, а также в группе пациенток с ПРПО позволили обнаружить определенные особенности цитокинового профиля крови при физиологическом течении беременности и характерные сдвиги уровня цитокинов крови в условиях изучаемой патологии гестации. Как оказалось, нормальное течение беременности происходило на фоне отсутствия определяемого или сколько-нибудь значимого содержания в крови матери IL-1 β и предельно низкого

Таблица 22

Динамика показателей содержания цитокинов в крови пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Группы наблюдения	Физиологическое течение беременности	Периоды наблюдения					
		До начала пролонгации гестации		5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
		M±m	p	M±m	p/p ₁	M±m	p/p ₁ /p ₂
IL-6 (пг/мл)	0,1±0,01	0,9±0,05	p<0,001	4,2±0,41	p<0,001; p ₁ <0,001	7,5±0,67	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
IL-1β(пг/мл)	0±0	0,1±0,02		0,3±0,04	p ₁ <0,001	1,2±0,17	p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
IL-8 (пг/мл)	4,9± 1,21	42,4± 2,89	p <0,001	47,7±4,48	p<0,001; p ₁ >0,5	58,6±5,23	p<0,001; p ₁ <0,05; p ₂ >0,5
TNF-α (пг/мл)	0,02±0,002	1,06±0,107	p<0,001	2,6±0,111	p<0,001; p ₁ <0,001	4,56±0,385	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
IL-2 (пг/мл)	0,07±0,012	1,3±0,076	p<0,001	10,4±1,123	p<0,001; p ₁ <0,001	26,6±2,25	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
IL-4 (пг/мл)	5,4±0,231	3,7±0,26	p<0,01	3,3±0,28	p<0,001; p ₁ >0,5	2,9±0,13	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
IL-10 (пг/мл)	3,3±0,27	1,8± 0,16	p<0,001	1,7± 0,13	p<0,001; p ₁ >0,5	1,4±0,14	p<0,001; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5

Примечание:

n- в группе пациенток с неосложненной беременностью при сроках гестации 28-33,6 нед. 43, n - в группе пациенток с ПРПО 50.
 p- рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности;
 p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;
 p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

уровня TNF- α (табл.22). При этом выявлены низкие величины IL-2, IL-6, IL-8 и относительно высокие показатели содержания IL-4, IL-10 (табл. 22). Полученные нами результаты исследования цитокинового профиля крови при физиологическом течении беременности были сопоставимы с данными литературы (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Батрак Н. В. и соавт., 2014; Kishida T., Yamada H., Furuta I., 2013).

В то же время у пациенток с исследуемой патологией гестации при поступлении в стационар, т.е. до начала пролонгации гестации, обнаружено одномоментное возрастание содержания в крови провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , а также IL-2 на фоне снижения уровня противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10 по сравнению с таковыми показателями в группе пациенток с физиологическим течением беременности (табл.22). При этом была установлена сильная положительная корреляция между показателем Oxystat и содержанием TNF- α в крови матери ($r=+0,71$; $p<0,05$), а также средняя положительная корреляция между показателями ДК и IL-6 ($r=+0,55$; $p<0,05$) в крови матери.

В динамике пролонгации гестации, т.е. на 5-7 сутки наблюдения, имело место дальнейшее нарастание синтеза провоспалительных цитокинов, проявляющееся значительным увеличением содержания в крови уровней IL-1 β , IL-6, TNF α , а также IL-2 по отношению как к показателям до начала пролонгации гестации, так и к физиологической норме. В то же время сохранялся стабильно высокий уровень продукции IL-8 в крови матери (табл.22).

В период завершения гестации определено прогрессивное возрастание содержания в крови IL-1 β , IL-6, IL-2, TNF α по сравнению с таковыми показателями всего периода наблюдения и физиологической нормы (табл.23). Одновременно отмечено увеличение уровня IL-8 в крови по сравнению с таковыми значениями периода до начала пролонгации и при физиологическом течении беременности (табл.22).

В последующем был проведен анализ показателей содержания в крови у пациенток с ПРПО в динамике пролонгации гестации противовоспалительных цитокинов – IL-4 и IL-10. Как оказалось, в течение всего периода наблюдения выявлено снижение уровней IL-4 и IL-10 (табл.22).

Таким образом, обнаруженное нами возрастание содержания IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α в крови пациенток с ПРПО в динамике пролонгации недоношенной беременности при ПРПО свидетельствовало об активации индуцибельного синтеза указанных цитокинов, возникающего либо под влиянием антигенной стимуляции клеток моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной систем и других клеточных элементов в системе «мать-плацента-плод», либо на фоне интенсивной продукции медиаторов альтерации клеточного и гуморального происхождения (Кетлинский С.А., Симбирцева А.С., 2008; Попков В.М., Чеснокова Н.П., 2016). В то же время имело место снижение содержания в крови противовоспалительных IL-4 и IL-10, обладающих антагонизирующим эффектом в отношении ряда провоспалительных цитокинов.

Как известно, система «мать-плацента-плод» является единой морфофункциональной системой, обеспечивающей поддержание гомеостаза матери и плода. В связи с этим очевидно, что выявленные нами изменения цитокинового профиля матери могут обеспечивать регуляторное влияние на цитокиновый, метаболический и иммунные статусы фетоплацентарного комплекса. Последнее определило целесообразность изучения влияния пролонгации недоношенной беременности при ПРПО на цитокиновый профиль околоплодных вод. Прежде всего было определено содержание цитокинов в околоплодных водах в момент поступления пациенток в стационар, так как в литературе отсутствует данные о цитокиновом профиле околоплодных вод при сроках гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней. Проведенные нами исследования позволили определить исходный уровень провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), а также IL-2 и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в околоплодных водах указанного контингента беременных для последующего установления влияния пролонгации гестации на определяемые показатели.

Таблица 23

Динамика содержания цитокинов в околоплодных водах при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации

Группы наблюдения Показатели	Периоды наблюдения				
	До начала пролонгации гестации	5-7 сутки пролонгации гестации		Завершение пролонгации гестации (10-14 сутки)	
	M±m	M±m	p ₁	M±m	p ₁ /p ₂
IL-6 (пг/мл)	1,3±0,08	5,2 ±0,46	p ₁ <0,001	9,8 ±0,80	p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
IL-1β(пг/мл)	0,2±0,03	0,4±0,03	p ₁ <0,001	1,9±0,2	p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
IL-8 (пг/мл)	58,1± 4,4	69,0± 4,2	p ₁ >0,5	75,6±7,2	p ₁ >0,5;p ₂ >0,5
TNF-a (пг/мл)	1,26±0,082	3,32±0,401	p ₁ <0,001	5,72±0,504	p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
IL-2 (пг/мл)	1,51±0,12	3,6±0,42	p ₁ <0,001	6,4±0,40	p ₁ <0,001;p ₂ <0,001
IL-4 (пг/мл)	4,6±0,12	3,2±0,20	p ₁ <0,05	3,9±0,32	p ₁ <0,05; p ₂ >0,5
IL-10 (пг/мл)	4,8±0,2	2,6±0,20	p ₁ <0,05	2,5±0,10	p ₁ <0,001;p ₂ >0,5

Примечание. n - в группе пациенток с ПРПО 30.

p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар;
p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

Как оказалось, у пациенток с ПРПО на 5-7 сутки пролонгации гестации содержание в околоплодных водах провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-2 было резко повышено. В то же время уровень противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10 был значительно ниже по отношению к таковым значениям в группе наблюдения до начала пролонгации гестации (табл.23, рис.9,11,12,13,14).

При завершении гестации обнаружено прогрессирующее возрастание уровней IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α в околоплодных водах у пациенток с ПРПО при стабильно высоком содержании IL-8 по сравнению с показателями в группе наблюдения до начала и на 5-7 сутки пролонгации гестации (рис.9,10,11,12,13,14). 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 ($r=+0,81$; $p<0,05$), свидетельствующая о высокой патогенетической значимости свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток и липидных компонентов биологических жидкостей в активации индуцибельного синтеза цитокинов. Что касается показателей содержания противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в околоплодных водах, то в период завершения гестации сохранялся их стабильно низкий уровень по сравнению показателями в группе наблюдения до начала пролонгации беременности (табл.23).

Таким образом, следует заключить, что в процессе пролонгации гестационного периода выявлены определенные закономерности изменений уровня провоспалительных цитокинов как в крови матери, так и в околоплодных водах. Последние могут быть использованы в качестве объективных высокочувствительных критериев оценки формирования реакций адаптации и дезадаптации в системе «мать–плацента–плод», свойственных ССВО. В то же активация противовоспалительных цитокинов носит индуцибельный характер и свидетельствует об усилении стимуляции иммунной системы матери и плода модифицированными в динамике пролонгации гестации антигенами-аллергенами фетоплацентарного комплекса.

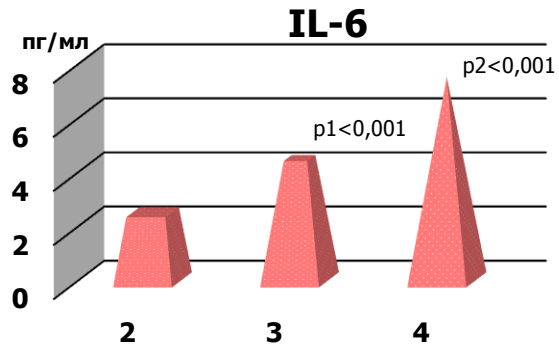


Рисунок 9.

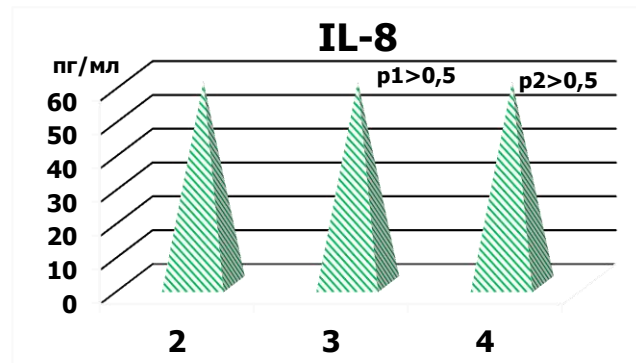


Рисунок 10.

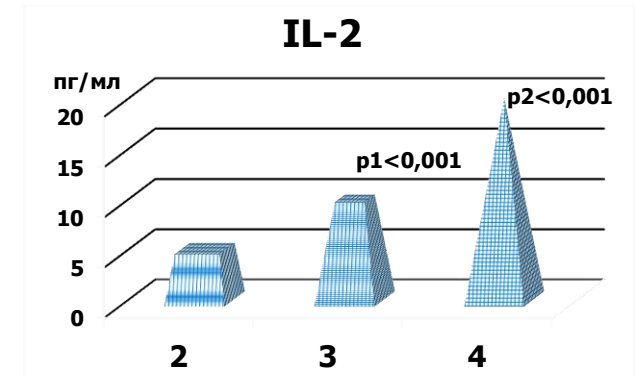


Рисунок 11.

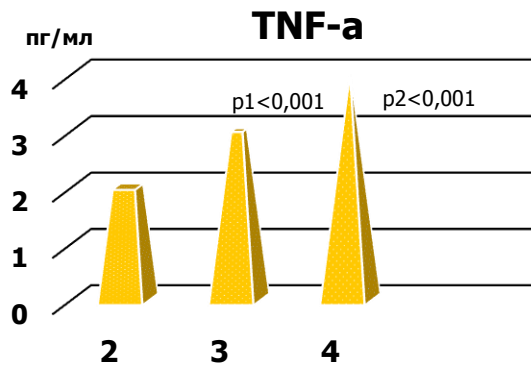


Рисунок 12

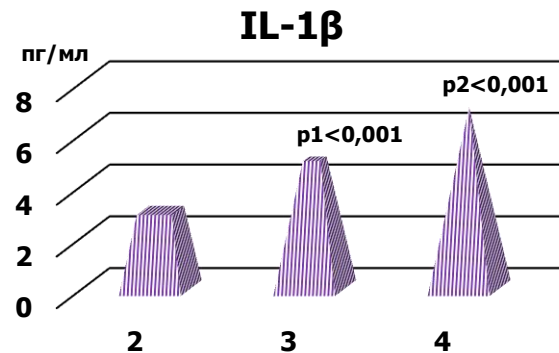


Рисунок 13.

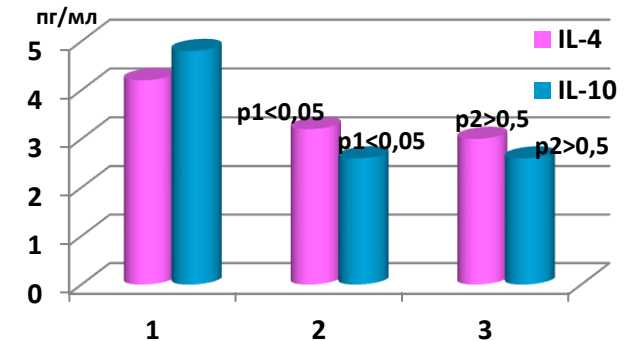


Рисунок 14.

Рис. 9, 10, 11, 12, 13, 14. Динамика показателей содержания цитокинов в околоплодных водах при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, в процессе пролонгации гестации.

Примечание: 1 - физиологическое течение беременности, 2 - недоношенная беременность при ПРПО (до начала пролонгации гестации), 3 - недоношенная беременность при ПРПО (5-7 сутки пролонгации гестации), 4 - недоношенная беременность при ПРПО (период завершения гестации); p- рассчитано по отношению к показателям при физиологическом течении гестации; p1- рассчитано по отношению к показателям беременных с ПРПО до начала пролонгации; p2 - по отношению к показателям беременных ПРПО на 5-7 дни пролонгации гестации.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что несостоятельность плодных оболочек возникает при подавлении синтеза противовоспалительных цитокинов и усилении продукции провоспалительных. Последние являются объективными показателями развития ССВО, формирующегося на фоне воспалительно-деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе. В связи с этим очевидна значимость мониторинга показателей содержания цитокинов в крови матери и в околоплодных водах как объективных высокочувствительных критериев определения сроков пролонгации недоношенной беременности при ПРПО и ее завершения.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ИСХОДОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ ПРОЛОНГАЦИИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Проблемы эффективной пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, особенно в сроках гестации 22-34 недели, чрезвычайно актуальны, поскольку организм матери еще не готов к физиологическому родоразрешению, а для плода необходимо завершение полноценного формирования нервной, эндокринной, иммунной и других систем.

До настоящего момента нет единой точки зрения относительно тактики ведения беременных с указанной формой патологии гестации. В соответствии с данными литературы имеются две основных концепции относительно тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

Согласно одной из концепций, дородовое излитие околоплодных вод при недоношенной беременности диктует необходимость родоразрешения в ближайшие часы после отхождения вод в целях снижения риска развития гнойно-септических осложнений у матери и плода (Сидельникова В.М., 2005). Между тем результаты многочисленных клинико-лабораторных наблюдений свидетельствуют о достаточно высокой эффективности выжидательной тактики ведения пациенток с недоношенной беременностью при ПРПО на фоне адекватной комплексной терапии, способствующей достижению большей морфофункциональной зрелости плода и снижению перинатальных осложнений (Орлова В.С., Калашникова И.В., Набережнев Ю.И., 2010; Амадянов У.Р., Абдрафикова К.Ф., Хамадянова А.У. и соавт., 2015; Menon R., 2012).

В связи с вышеизложенным становится очевидной необходимость оценки эффективности выжидательной тактики ведения пациенток с недоношенной гестацией, осложненной ПРПО, в частности, определения сроков пролонгации

беременности и своевременности ее завершения, определяемых регламентируемыми документами.

Ниже представлен анализ показаний к завершению пролонгации недоношенной беременности и исходов преждевременных родов для матери и ребенка, проведенный нами у 148 пациенток.

6.1. Анализ показаний к завершению пролонгации гестации и методов родоразрешения у пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Как указывалось выше, средний срок пролонгации недоношенной беременности в группе из 148 пациенток с ПРПО составил 10-14 дней. Показаниями для завершения гестации явились критерии, указанные в методическом письме Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011г. №15-4/10/2-12700 «Преждевременные роды»; протоколе «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014.

Так, в результате клинико-лабораторного обследования 148 пациенток с выжидательной тактикой ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, проведенного в соответствии с регламентирующими документами, установлено, что показаниями для завершения пролонгации беременности в 25,0% наблюдений явились местные и системные проявления хориоамнионита; в 10,81% – выраженное маловодие; в 45,94% – начало родовой деятельности; в 2,02% – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП); в 2,02% – острый дистресс синдром плода; лишь в 14,18% – достижение 34 недель гестации (табл. 24).

На основании анализа данных таблицы 24 определено, что ведущими показаниями для завершения пролонгации беременности явились начало родовой деятельности и хориоамнионит. Однако следует отметить, что клиническо-лабораторные признаки хориоамнионита, такие как тахикардия у матери, развитие лейкоцитоза, нарастание в крови уровня острофазных

белков, появление специфического запаха околоплодных вод свидетельствовали об уже развившихся воспалительно-деструктивных изменениях в фетоплацентарном комплексе.

Таблица 24

Показания к завершению пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, при выжидательной тактике ведения пациенток

Показания к завершению пролонгирования гестации	Абс. число наблюдений	% наблюдений
Хориоамнионит	37	25,0
Выраженное маловодие (ИАЖ<30мм)	16	10,81
Начало родовой деятельности	68	45,94
ПОНРП	3	2,02
Острый дистресс-синдром плода	3	2,02
Достижение 34нед. гестации	21	14,18
Итого:	148	100

Последнее диктует необходимость широкого внедрения в практику работы акушерских стационаров новых высокочувствительных критериев определения оптимальных сроков пролонгации недоношенной беременности при ПРПО и ее завершения на основе современных представлений о характере и механизмах развития ССВО при различных формах патологии и соответственно выявленных нами закономерностей нарушений иммунного, цитокинового статусов, коагуляционного потенциала крови; состояния процессов

липопероксидации, активности антиоксидантной системы крови, аутоинтоксикации при указанной патологии гестации.

Далее представлялось целесообразным проанализировать методы родоразрешения пациенток, у которых использовали выжидательную тактику ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

Методы родоразрешения пациенток при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Выбор метода родоразрешения зависит от состояния матери, плода, его предлежания, срока гестации, готовности родовых путей к родам, клинических проявлений хориоамнионита, акушерского анамнеза и др. Тем не менее при планировании метода родоразрешения пациенток с дородовым излитием околоплодных вод следует учитывать прежде всего риск развития гнойно-септических осложнений.

Способы родоразрешения для каждой пациентки из группы наблюдения определялись после оценки соматического, акушерского статусов, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. В результате 83 пациентки (56,1%) из группы пролонгации были родоразрешены через естественные родовые пути, 65 (43,9%) – путем операции кесарево сечение.

Родоразрешение через естественные родовые пути

С целью снижения перинатальных и постнатальных осложнений у ребенка ведение преждевременных родов осуществлялось в соответствии с клиническим протоколом «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014 г. Согласно данному протоколу, при ведении преждевременных родов через естественные родовые пути не показано применение анальгетиков, угнетающих дыхательный центр плода, а рекомендовано использование с целью обезболивания эпидуральной анальгезии. Во втором периоде родов не показано проведение акушерского ручного пособия по защите промежности.

После рождения ребенка нецелесообразно проводить вакуум-аспирацию содержимого верхних дыхательных путей у новорожденного. Для снижения риска развития анемии рекомендовано пережатие пуповины через 30 -120 сек после рождения ребенка.

В наблюдаемой нами группе пациенток при ведении консервативных родов не применялись схемы родовозбуждения и родостимуляции окситотическими средствами, в то же время при быстром течении родов использовали токолиз введением β -адреномиметиков, что позволило снизить риск акушерского травматизма у новорожденного ребенка. При ведении родов проводили мониторинг температуры, гемодинамических параметров роженицы, кардиотокографии. Новорожденному ребенку оказывалась квалифицированная помощь бригадой неонатологов-реаниматологов.

Касаясь характера течения преждевременных родов у наблюдаемой группы пациенток, следует отметить определенные особенности течения родового акта.

Анализируя данные таблицы 25, следует заключить, что ведущим осложнением течения преждевременных родов у пациенток с ПРПО при применении выжидательной тактики явилось укорочение продолжительности родов, связанное с выраженными структурными изменениями в шейке матки, поскольку пролонгация беременности в условиях ПРПО способствует «созреванию» шейки матки. Так, степень «зрелости» шейки матки у пациенток с консервативным методом родоразрешения составила по шкале Bishop 6-8 баллов. В результате у 37,4% рожениц длительность родов составила 4-5 часов, а у 16,9% – менее 4 часов (табл.25). Однако в 13,3% наблюдений роды длились более 18 часов и имели затяжной характер.

Течение третьего периода родов у 6% пациенток осложнилось частичным интимным прикреплением плаценты, что потребовало проведения операции ручного отделения плаценты и выделения последа. У 26,5% рожениц роды имели физиологическое течение (табл.25).

Таблица 25

Характер течения родов и их осложнений у пациенток при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Особенности течения родов	Абс. число наблюдений	% наблюдений
Быстрые роды	31	37,4
Стремительные роды	14	16,9
Затяжные роды	11	13,3
Частичное интимное прикрепление плаценты	5	6
Без осложнений	22	26,5
Итого:	83	100

Следует отметить, что 25 % беременных были родоразрешены через естественные родовые пути на фоне клинико-лабораторных проявлений хориоамнионита. Как известно, развитие воспалительного процесса в маточно-плацентарном комплексе является одним из патогенетическим факторов возникновения кровотечения в третьем периоде родов и раннем послеродовом периодах, что определило необходимость проведения инфузии окситоцина на указанных этапах ведения родов.

Оперативное родоразрешение

При проведении операции кесарево сечение в случае рождения недоношенного ребенка отдают предпочтение «родам в целом плодном пузыре» или в фетоплацентарном комплексе (Фаткуллин И.Ф., Фаткуллин Ф.И., 2010).

Операция кесарево сечение осуществлялась в нижнем маточном сегменте с применением синтетического шовного материала. При наличии длительного

безводного промежутка проводилась адекватная инфузионная терапия с применением антибиотиков. Полость матки обрабатывалась дезинфицирующими растворами.

Результаты анализа показаний к операции кесарева сечения у пациенток после завершения пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, приведены в табл. 26.

Установлено, что 65 беременных (43,9% наблюдений) были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Следует отметить, что только в 23,0% наблюдений кесарево сечение было проведено в плановом порядке, показанием к выполнению которого явились выраженное маловодие по данным УЗИ и неготовность родовых путей к родам (7,6% наблюдений), а так же достижение 34 недель гестации при неготовности родовых путей к родам (15,4% наблюдений), так как согласно инструктивным документам пролонгирование недоношенной беременности при ПРПО более 34 недель гестации нецелесообразно (табл.26). 77,0% операций кесарево сечение были выполнены в экстренном порядке. В 12,3% наблюдений показанием для оперативного родоразрешения послужили неготовность родовых путей к родам и выявление клинико-лабораторных признаков хориоамнионита (табл.26).

Как известно, при сочетании тазового предлежания и незрелого плода в процессе вагинальных родов имеется высокий риск акушерского травматизма для плода. Поэтому 20 беременных (30,7% наблюдений) с ПРПО, у которых было диагностировано тазовое предлежание плода, при вступлении в роды были родоразрешены путем операции кесарево сечение. В 27,4% наблюдений показанием для экстренного оперативного родоразрешения послужило наличие рубца на матке и начало родовой деятельности (табл.26).

Одним из серьезных осложнений при пролонгации недоношенной беременности при ПРПО является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП). В структуре показаний к операции кесарево сечение в группе пациенток с дородовым излитием околоплодных вод ПОНРП в 4,6% наблюдений послужила причиной для экстренного родоразрешения.

Таблица 26

Показания к операции кесарево сечение при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Показания к операции кесарево сечение	Абс. число наблюдений	% наблюдений
Хориоамнионит и отсутствие готовности родовых путей к родам	8	12,3
Выраженное маловодие (ИАЖ<30мм) в сочетании с неготовностью родовых путей к родам	5	7,6
Тазовое предлежание и начало родовой деятельности	20	30,7
Рубец на матке и начало родовой деятельности	16	24,7
ПОНРП	3	4,6
Острый дистресс-синдром плода	3	4,6
Достижение 34нед. гестации и отсутствие готовности родовых путей к родам	10	15,4
Итого:	65	100

У 3 пациенток из группы наблюдения на 10-14 сутки пролонгации гестации по данным кардиотокографии и УЗИ выявлены признаки острой гипоксии плода, что явилось показанием для экстренного оперативного родоразрешения (табл.26).

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что при пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, достаточно часто возникает необходимость оперативного родоразрешения путем операции кесарево сечение. Ведущими показаниями к операции кесарево сечение явились

хориоамнионит и достижение срока 34 недель гестации при отсутствии готовности родовых путей к родам, а также рубец на матке, тазовое предлежание плода в сочетании с недоношенностью.

6.2. Течение послеродового периода при выжидательной тактике ведения пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек

При анализе особенностей течения послеродового периода у пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась ПРПО, оценивались показатели общесоматического, гинекологического статусов, инволюции матки по данным УЗИ. Установлено, что в послеродовом и послеоперационном периодах у всех родильниц из группы наблюдения в течение пребывания в стационаре общее состояние оставалось удовлетворительным. Показатели артериального давления, пульса, частоты дыхательных движений, диуреза находились в пределах физиологической нормы. При изучении клеточного состава крови выявлена достаточная высокая вариабельность значений, однако исследуемые показатели не выходили за пределы референсных значений.

По данным УЗИ размеры матки у родильниц на 4-5 сутки после родов через естественные родовые пути соответствовали норме: длина матки – $10,14 \pm 0,13$ см, ширина – $9,15 \pm 0,28$ см, переднезадний размер – $6,01 \pm 0,18$ см (Братчикова О.А., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е., 2014). Показатели инволюции матки у 57 пациенток (87,6%), родоразрешенных путем операции кесарево сечение, на 6 сутки послеродового периода также находились в пределах референсных значений и составили: длина матки – $11,72 \pm 0,16$ см, ширина – $9,64 \pm 0,32$ см, переднезадний размер – $5,97 \pm 0,09$ см (Стражников И.А., Дятлова Л.И., 2008; Каримова Г.Н. и соавт., 2016). В то же время у 8 пациенток (12,4%) на 6 сутки послеоперационного периода отмечались УЗИ-признаки субинволюции матки, что потребовало проведения курса лечения окситотическими средствами.

6.3. Сравнительная оценка перинатальных исходов при активной и выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Для оценки эффективности выжидательной тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, был проведен сравнительный анализ течения раннего неонатального периода у 148 детей. В качестве сравнения аналогичный анализ перинатальных исходов был проведен у 181 ребенка при использовании активной тактики ведения беременности, осложненной ПРПО при сроках гестации 28-34 недели, т.е. при спонтанном развитии родовой деятельности без длительного безводного промежутка.

Учитывая определяющее влияние на исход беременности массы и гестационного возраста плода при рождении, все новорожденные были разделены на 2 группы. В первую группу включены дети с массой при рождении 1000,0-1500,0 г – очень низкой массой тела (ОНМТ), что соответствовало срокам гестации 28 нед.- 30 нед. и 6 дней.

Вторую группу составили дети, рожденные при сроках беременности 31-34 недели и массой при рождении 1500,0-2500,0 г – низкой массой тела (НМТ) (табл. 27).

Исходя из данных таблицы 27, следует отметить, что срок гестации к моменту родоразрешения при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, в наибольшем проценте наблюдений составил 31-34 недели.

Для определения эффективности выжидательной тактики при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, проведен сравнительный анализ течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с изучаемой патологией гестации на основании оценки следующих параметров:

- выраженность патологии центральной нервной системы;
- степень тяжести синдрома дыхательных расстройств;
- необходимость в применении дополнительной оксигенации; длительность ее проведения;
- наличие пневмонии; геморрагического синдрома, анемии, энтеральной

недостаточности, желтухи;

- летальность в раннем неонатальном периоде.

Таблица 27

Сравнительная оценка сроков завершения гестации при выжидательной и активной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Тактика ведения Срок гестации	Активная тактика ведения недоношенной беременности при ПРПО		Выжидательная тактика ведения недоношенной беременности при ПРПО	
	Абс. числ.	% наблюдений	Абс. числ.	% наблюдений
28нед.-30нед.и бдн.	60	33,1	49	33,1
31нед.-34нед.	121	66,9	99	66,9
Итого:	181	100	148	100

Прежде всего был проведен анализ течения раннего неонатального периода у детей с ОНМТ. Как оказалось, у детей с очень низкой массой при рождении как при выжидательной тактике ведения гестации при ПРПО, так и при активной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод, выявлена высокая частота патологии центральной нервной системы – церебральная ишемия и внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести.

Так, показатели обнаружения церебральной ишемии I, II и III степени тяжести у новорожденных с различной тактикой ведения изучаемой патологии гестации были идентичны (табл. 28). В неврологической симптоматике в раннем неонатальном периоде у детей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, так и при спонтанных преждевременных родах без длительного безводного промежутка преобладали

признаки церебральной ишемии I и II степени. Церебральная ишемия III степени, характеризующая тяжелое поражение ЦНС, диагностирована в небольшом проценте наблюдений (табл.28).

В группе детей от матерей с применением выжидательной тактики ведения гестации значительно реже выявлялись ВЖК I и II степени по сравнению с новорожденными группы сравнения. У детей из группы наблюдения не диагностировано ВЖК III ст., в то же время у 2 (3,33%) новорожденных от матерей с применением активной тактики ведения гестации обнаружено ВЖК III ст., что послужило причиной летального исхода (табл. 28).

Сравнительная оценка проявлений дыхательной недостаточности показала, что у детей с ОНМТ при выжидательной тактике ведения беременности у матерей значительно реже выявлялась дыхательная недостаточность II и III степени по сравнению с новорожденными от матерей с активной тактикой ведения гестации (табл.28).

В результате для купирования дыхательных расстройств у детей в группе наблюдения длительная (более 24 часов) искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась почти в 2 раза реже, чем новорожденным от матерей с активной тактикой ведения гестации (табл.28).

Далее был проведен анализ заболеваемости детей с ОНМТ в раннем неонатальном периоде для определения значимости пролонгации недоношенной беременности при ПРПО.

Как оказалось, несмотря на высокий риск развития гнойно-септических осложнений при выжидательной тактике ведения пациенток с ПРПО, выявляемость врожденной пневмонии у детей из группы наблюдения была сопоставима с таковым показателем у новорожденных из группы сравнения (табл. 28).

Частота возникновения анемии, неонатальной желтухи, энтеральной недостаточности и геморрагического синдрома у детей с выжидательной тактикой гестации была меньше по сравнению с таковыми показателями у детей с активной тактикой ведения гестации (табл. 28).

Таблица 28

Характер осложнений и частота их развития в раннем неонатальном периоде у детей с очень низкой массой тела, рожденных от матерей при различной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Виды патологии Группы наблюдения	Дети, рожденные от матерей при активной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО		Дети, рожденные от матерей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО	
	Абс. число	% набл.	Абс. число	% набл.
Церебральная ишемия I степени	52	86,67	41	83,67
Церебральная ишемия II степени	19	31,66	15	30,61
Церебральная ишемия III степени	2	3,33	2	4,08
ВЖК I ст.	24	40,0	12	24,49
ВЖК II ст.	16	26,66	8	16,32
ВЖК III ст.	2	3,33	0	0
ИВЛ (длительная)	25	41,66	11	22,44
Дыхательная недостаточность I ст.	5	8,33	9	18,36
Дыхательная недостаточность II ст.	18	30,0	7	14,28
Дыхательная недостаточность III ст.	2	3,33	1	2,04
Пневмония	18	30,0	13	26,53
Анемия	21	35,0	11	22,49
Геморрагический синдром	9	15,0	4	8,16
Неонатальная желтуха	55	91,66	35	71,42
Энтеральная недостаточность	28	80,0	24	48,97
Летальный исход	2	3,33	1	2,04

Примечание: в группе детей, рожденных от матерей при активной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО n=60; в группе детей, рожденных от матерей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО - n=49.

Летальность в группе детей с ОНМТ была идентична при различной тактике ведения гестации, осложненной ПРПО (табл.28).

Таким образом, анализ перинатальных исходов у детей с ОНМТ обследованных нами пациенток показал, что пролонгирование беременности в сроках гестации 28-34 недели при ПРПО способствует снижению частоты развития и тяжести синдрома дыхательных расстройств, внутрижелудочковых кровоизлияний, энтеральной недостаточности, геморрагического синдрома, анемии, неонатальной желтухи.

Далее представлялось целесообразным провести сравнительный анализ перинатальных исходов в группе детей с низкой массой тела (НМТ).

Исследования перинатальных исходов у детей НМТ, рожденных от матерей с применений выжидательной тактики ведения недоношенной беременности с ПРПО, свидетельствовали о сопоставимости выявления церебральной ишемии I степени и ВЖК I степени по сравнению с группой новорожденных с аналогичными сроками гестации при рождении без длительного безводного промежутка в анамнезе.

В то же время церебральная ишемия и ВЖК II степени у новорожденных группы наблюдения выявлялась значительно реже, чем у детей от матерей с активной тактикой ведения гестации (табл.29).

При оценке степени выраженности дыхательных расстройств у новорожденных при пролонгации недоношенной беременности установлено, что дыхательная недостаточность I степени встречалась с одинаковой частотой при различной тактике ведения гестации, в то же время дыхательная недостаточность II степени диагностировались значительно реже у детей от матерей с выжидательной тактикой ведения беременности (табл. 29). В результате длительная ИВЛ у детей из группы наблюдения была использована значительно реже, чем у новорожденных от матерей с активной тактикой ведения беременности (табл. 29). У детей из группы наблюдения значительно реже встречались такие осложнения течения раннего неонатального периода, как врожденная пневмония, энтеральная недостаточность, геморрагический

синдром. В то же время у детей с НМТ вне зависимости от тактики ведения гестации отмечался высокий процент выявляемости неонатальной желтухи. Летальность у детей с НМТ отсутствовала.

Таблица 29

Характер осложнений и частота их развития в раннем неонатальном периоде у детей с низкой массой тела, рожденных от матерей при различной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Группы наблюдения Виды патологии	Дети, рожденные от матерей при активной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО		Дети, рожденные от матерей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО	
	Абс. число	% набл.	Абс. число	% набл.
Церебральная ишемия I степени	63	52,06	56	56,56
Церебральная ишемия II степени	16	13,22	7	7,07
Церебральная ишемия III степени	0	0	0	0
ВЖК I ст.	31	25,62	29	29,29
ВЖК II ст.	17	14,05	8	8,08
ВЖК III ст.	0	0	0	0
ИВЛ (длительная)	32	26,46	19	19,19
Дыхательная недостаточность I ст.	16	13,23	14	14,14
Дыхательная недостаточность II ст.	16	13,23	5	5,05
Дыхательная недостаточность III ст.	0	0	0	0
Пневмония	23	19,0	11	11,11
Анемия	26	21,48	24	24,24
Геморрагический синдром	4	3,33	0	0
Неонатальная желтуха	72	59,51	60	60,60
Энтеральная недостаточность	28	23,14	8	8,08
Летальный исход	0	0	0	0

Примечание: в группе детей, рожденных от матерей при активной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО n=121; в группе детей, рожденных от матерей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО - n=99.

Таким образом, у детей с НМТ, рожденных от матерей с применением выжидательной тактики ведения гестации, определено снижение показателей степени выраженности патологии центральной нервной системы, синдрома дыхательных расстройств, энтеральной недостаточности, геморрагического синдрома, заболеваемостью пневмонией, необходимости длительной ИВЛ.

Как известно, периферическая кровь является одной из реактогенных систем организма матери, плода и новорожденного, подвергающихся выраженным изменениям в ответ на действие различных патогенных факторов инфекционной, иммуноаллергической и неинфекционной природы.

В процессе пролонгации гестации при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, безусловно, возникала возможность развития воспалительно-деструктивных изменений в системе «мать-плацента-плод» под влиянием различных этиологических факторов и факторов риска, что, естественно, не могло не отразиться на показателях клеточного состава периферической крови, в частности иммунного статуса новорожденного. Эти вопросы оставались не систематизированными до настоящего времени. В связи с этим представляло интерес установить особенности иммунного статуса новорожденных от матерей при использовании выжидательной тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

6.3.1. Значение пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, в формировании иммунологических механизмов защиты у новорожденных

Для выяснения роли пролонгации недоношенной беременности при сроках гестации 28 недель –33 недели и 6 дней (третий триместр беременности), осложненной ПРПО, в развитии реакций адаптации и дезадаптации у новорожденных от матерей группы наблюдения был проведен анализ клеточного состава и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови. Одновременно были исследованы иммунограммы пуповинной крови у

Таблица 30

Показатели клеточного состава пуповинной крови новорожденных детей от матерей с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, при пролонгации гестации

Показатели	Группы наблюдения	Дети, рожденные от матерей при активной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО	Дети, рожденные от матерей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО	
		M±m	M±m	p
Содержание лейкоцитов ($10^9/\text{л}$)		16,2±1,02	22,5±1,24	p<0,05
Лимфоциты (%)		27,3±2,74	41,2±2,65	p<0,001
CD3 ⁺ 4 ⁺ (%)		40,3±2,85	47,0±1,94	p<0,05
CD3 ⁺ 8 ⁺ (%)		21,5±1,24	18,1± 1,05	p<0,05
Индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,9±0,16	2,6±0,22	p<0,05
CD16 ⁺ 56 ⁺ (%)		8,2±0,723	11,1±0,821	p<0,05
CD19 ⁺ (%)		13,2±1,024	16,5±1,083	p<0,05

Примечание:

n - в группе дети, рожденных от матерей при активной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО составило 20;

n - в группе детей, рожденных от матерей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО составило 20.

новорожденных при активной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

Для оценки клеточного состава крови и иммунного статуса новорожденных забирали кровь из пуповины (путем свободного поступления крови в пробирку) до отделения плаценты.

Результаты проведенных исследований пуповинной крови новорожденных детей от матерей после пролонгации недоношенной беременности свидетельствовали о развитии выраженного лейкоцитоза и лимфоцитоза по отношению к таковым показателям в группе сравнения (табл. 30). Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови свидетельствовало о дисрегуляторных изменениях в соотношениях Т-лимфоцитов-хелперов ($CD3^{+4^{+}}$) и Т-лимфоцитов – киллеров ($CD3^{+8^{+}}$), а также натуральных киллеров ($CD16^{+} 56^{+}$) и $CD19^{+}$ – В-лимфоцитов. Так, у обследованного контингента новорожденных имело место незначительная активация клеточного звена иммунитета за счет повышения содержания Т-лимфоцитов– хелперов при одновременном снижении уровня в пуповинной крови Т-лимфоцитов – киллеров. Обращает внимание факт повышения уровня $CD16^{+} 56^{+}$ и $CD19^{+}$ – В-лимфоцитов, обеспечивающих соответственно антитело-зависимый цитолиз клеток – мишеней, несущих генетически чужеродную информацию, и усиление антителообразования против природных антигенов-аллергенов (табл. 30).

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что гистогенез элементов периферической крови плода в третьем триместре гестации и пуповинной крови новорожденных из группы наблюдения направлен на активацию гуморальных В-зависимых иммунных реакций и антителозависимого цитолиза генетически чужеродных клеток при участии $CD16^{+} 56^{+}$ лимфоцитов. В то же время выявлено некоторое снижение уровня $CD3^{+8^{+}}$ Т-лимфоцитов, обеспечивающих киллерную функцию и продукцию лимфокинов – медиаторов гиперчувствительности клеточного типа. В соответствии с этим очевидна значимость активации клеточно-опосредованных

реакций матери, направленных на коррекцию иммунного статуса плода в системе «мать–плацента –плод».

Таким образом, проведенная нами сравнительная оценка перинатальных исходов при активной и выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложнившейся ПРПО, показала, что выжидательная тактика ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, имеет ряд преимуществ по сравнению с активным ведением указанной патологии гестации. Пролонгирование недоношенной беременности в сроки 28 недель – 33 недели и 6 дней и гестации способствует ускорению морфофункционального развития лимфоидной ткани и активации клеточного звена иммунитета, антителозависимого цитолиза у новорожденных, снижению частоты и тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний, развития синдрома дыхательных расстройств, необходимости применения длительной ИВЛ у недоношенных детей, соответственно позволяет улучшить качество жизни и снизить процент инвалидизации в данной группе детей. В тоже время высокие показатели врожденной пневмонии, анемии, неонатальной желтухи, церебральной ишемии первой степени требуют оптимизации сроков пролонгации гестации до развития тяжелых воспалительно-деструктивных изменений в системе «мать-плацента-плод».

Анализируя результаты диссертационного исследования в целом следует сделать заключение об актуальности решения проблем этиологии и патогенеза невынашивания беременности, обусловленного ПРПО в РФ, в частности, Саратовском регионе в связи с высоким процентом встречаемости указанной патологии гестации.

До настоящего отсутствовали систематизированные представления о характере и механизмах развития функциональных и метаболических расстройств в системе «мать-плацента-плод» при указанной патологии гестации. В связи с этим очевидна необходимость патогенетического обоснования оптимизации ведения недоношенной беременности: активного родоразрешения или выжидательной тактики ведения.

В работе сделан акцент на приоритетность пролонгации недоношенной беременности (сроки гестации 28 недель – 33 недели и 6 дней).

Несмотря на гетерогенность происхождения патогенных факторов локального или системного действия, инициирующих развитие указанной патологии гестации, установлено, что эфферентным звеном реализации невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, является активация свободнорадикального разрушения биомембран клеток различной морфофункциональной организации и волокнистых структур соединительной ткани.

Важным аргументом относительно ведущей роли активации свободнорадикальной дестабилизации клеток и межклеточного вещества в системе «мать-плацента-плод» в условиях гемической гипоксии являются выявленные нами факторы риска развития ПРПО при недоношенной беременности в Саратовском регионе, среди которых ведущее место занимает анемия (65% наблюдений), а также воспалительные процессы различной локализации (генитальной и экстрагенитальной).

Как известно, активация процессов липопероксидации является универсальным общепатогенетическим процессом, формирующемся при различных патологических процессах и состояниях, в частности, при гипоксии или гипероксии, нарушениях водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, воспалительно-деструктивных процессах различной этиологии и локализации и т.д. Эфферентным звеном реализации указанной патологических процессов и состояний является образование активных форм кислорода в митохондриальных кристах с последующей дезорганизацией структур клеток, в том числе и фетоплацентарного комплекса.

Последнее подтверждено результатами гистологического исследования и стереоультраскопии плодных оболочек, плаценты и плацентарного ложа, УЗИ диагностики, доплерометрии, кардиотокографии при недоношенной беременности, осложненной ПРПО. Установлено, что избыточное накопление в крови матери и околоплодных водах продуктов липопероксидации является

причиной невынашивания, а преждевременное излитие околоплодных вод лишь манифестирует развитие указанной патологии гестации.

Одной из задач диссертационного исследования явилась сравнительная оценка исходов преждевременных родов при активной и выжидательной тактике ведения недоношенной беременности. Последнее было определено необходимостью оптимизации традиционных методов пролонгации гестации за счет профилактики невынашивания беременности, связанной с ПРПО, а также патогенетического обоснования новых критериев сроков эффективной пролонгации гестации.

Проведенный мониторинг показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционных звеньев гемостаза в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, позволил впервые разработать алгоритм диагностических критериев формирования ССВО в процессе выжидательной тактики ведения и патогенетически обосновать новые принципы повышения эффективности пролонгации гестации, позволяющие установить адекватные сроки пролонгации гестации, расширить возможности планового родоразрешения и существенно снизить риски гнойно-септических осложнений для матери и плода.

ГЛАВА 7. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ДО И В ДИНАМИКЕ ПРОЛОНГАЦИИ ГЕСТАЦИИ, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Проблемы этиологии, патогенеза невынашивания беременности, обусловленного несостоятельностью плодных оболочек и преждевременным излитием околоплодных вод, чрезвычайно актуальны в связи с широким распространением этой формы патологии гестации в различных странах мира, в том числе в России и, в частности, в Саратовском регионе. Столь же актуальны проблемы оптимизации пролонгации гестации, выявления высокочувствительных объективных критериев инициации, развития и прогрессирования ССВО в динамике пролонгации выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при ПРПО.

Имеющиеся в литературе единичные, разрозненные, несистематизированные данные клинических и фундаментальных исследований общесоматического, акушерского статусов, метаболических и функциональных расстройств при невынашивании беременности, обусловленного ПРПО, с одной стороны не отражают патогенеза этой патологии, а с другой стороны не определяют возможности оптимизации традиционных методов и способов пролонгирования недоношенной беременности.

В данной главе представлены систематизированные результаты собственных наблюдений и исследований общесоматического, акушерского статусов пациенток с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО, не только традиционно используемых в практике акушеров, но и вновь рекомендуемых методов комплексной оценки метаболического, иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционных звеньев гемостаза. Наиболее ранним объективным критерием развития ССВО при изучаемой патологии гестации, опережающими нарастание содержания в крови острофазных белков, развития нейтрофильного лейкоцитоза, нарушения

функциональной активности сердечно-сосудистой и дыхательной систем является активация свободнорадикальной дестабилизации клеток различной морфофункциональной организации и межклеточных структур с последующим усилением индуцированного синтеза цитокинов. В связи с этим очевидна практическая значимость скрининг-тестирования развития ССВО при пролонгации недоношенной беременности не только по содержанию в крови С-реактивного белка, но и по показателю Oxystat, уровню провоспалительных цитокинов в крови матери и околоплодных водах. Последние инициируют нарушения белково-синтетических функций печени, развитие нейтрофильного лейкоцитоза, выброс гормонов, аутоантител и соответственно метаболические расстройства.

В связи с вышеизложенным сформулирован алгоритм диагностических мероприятий для выявления наиболее патогенетически и диагностически значимых функциональных и метаболических расстройств при недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

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)

Группы наблюдения Показатели	Физиологическое течение беременности (28-33,6 нед. гестации) M ± m	Сроки наблюдения		
		До начала пролонгации гестации	5-7 сутки пролонгации гестации	Завершение пролонгации (10-14 сутки)
		M ± m	M ± m	M ± m
I	II	III	IV	V
Динамика показателей общесоматического статуса				
Показатели сердечно-сосудистой системы				
частота пульса (уд/мин)	68,4±3,61	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	У 84% отсутствие изменения показателя, у 16 % пациенток- тахикардия $p_2 > 0,5 / p_2 < 0,05$

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p_1 - рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p_2 - по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

I	II	III	IV	V
систолического давления (мм.рт.ст.)	116,3±6,52	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
диастолическое давление (мм.рт.ст.)	75,2 ±4,67	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Показатели дыхательной системы				
частота дыхательных движений в мин.	14,1±1,34	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	У 84% отсутствие изменения показателя, у 16 % пациенток – тахипноэ $p_2 > 0,5/ p_2 < 0,05$
Показатели мочевыводящей системы				
pH мочи	5,3-6,0	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
удельная плотность мочи	от 1,012 до 1,018	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Термометрия				
термометрия	36,6 ⁰ ±0,3 ⁰ C	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменения показателя у 84%, у 16 % пациенток – гипертермия $p_2 > 0,5/ p_2 < 0,05$
Количественные и качественные показатели периферической крови				
RBC (Эритроциты (10 ¹² /л)	3,8±0,222	Уменьшение показателя $p < 0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
HGB (Гемоглобин(г/л)	120,6±5,62	Уменьшение показателя $p < 0,02$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
HCT (Гематокрит (%)	37,6±2,04	Уменьшение показателя $p < 0,02$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
MCV (Объем эритроцита(фл)	82,2±4,33	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p_1 - рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p_2 -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

I	II	III	IV	V
МСН (Содержание гемоглобина в эритроците(пг)	32,1±2,44	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2>0,5$
МСНС (Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л)	366,6±16,21	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2>0,5$
PLT (Тромбоциты ($10^9/л$))	235,4±15,41	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Уменьшение показателя $p_1<0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_2>0,5$
MPV (Средний объем тромбоцита(фл)	7,4±0,311	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Повышение показателя $p_2<0,05$
PDW (Вариабельность тромбоцитов по объему (%))	10,1±0,312	Повышение показателя $<0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Повышение показателя $p_2<0,05$
P-LCR (Коэфф. больших тромбоцитов (%))	24,0±2,123	Повышение показателя $p<0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Повышение показателя $p_2<0,05$
WBC (Лейкоциты ($10^9/л$))	8,7±0,513	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2>0,5$
LYM(Лимфоциты (%))	20,5±1,834	Лимфопения $p<0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2>0,5$
LYM (Лимфоциты ($10^9/л$))	1,61±0,082	Лимфопения $p<0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2>0,5$
Сегментоядерные нейтрофилы(%)	70,2±2,04	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2>0,5$
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,1±0,192	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Повышение показателя $p_1<0,001$	Повышение показателя $p_2<0,001$
Эозинофильные (%)	1,5±0,141	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1>0,5$	Повышение показателя $p_2<0,001$
Моноциты (%)	5,1±0,51	Отсутствие изменений показателя $p>0,5$	Моноцитоз $p_1<0,001$	Отсутствие изменений Показателя $p_2>0,5$

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p_1 - рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p_2 - по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

I	II	III	IV	V
Показатели акушерского статуса				
Наружное акушерское исследование				
Размеры матки	Соответствие срокам гестации	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Тонус матки (мм. рт. ст.)	8-10 (нормальный тонус матки)	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя	54,1% наблюдений- нормальный тонус 45,9%- повышение сократительной деятельности
Внутреннее акушерское исследование				
Степень зрелости шейки матки по шкале Bishop	2,3±0,3	3,2±0,5	3,2±0,5	5,4±0,7
Показатели кардиотокограммы				
Базальная частота серд. сокр. (ЧСС)	134,3±12,34	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Вариабельность сердечного ритма По амплитуде (ударов) По частоте (в минуту)	12,3±1,2 8,2±0,89	Снижение показателя $p < 0,05$ Снижение показателя $p < 0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$ Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Снижение показателя $p_2 < 0,01$ Снижение показателя $p_2 < 0,001$
Акцелерации (вариабельные) (ударов)	15,3±1,41	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Децелерации (DIP 0) (ударов)	0	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Данные ультразвукового исследования				
Индекс амниотической жидкости (мм)	131,1±12,64	Снижение показателя $p < 0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Снижение показателя $p_2 < 0,001$
Толщина плаценты (мм)	30,2±1,41	Снижение показателя $p < 0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Показатели регионарного кровотока в системе «мать-плацента-плод»				
Индекс резист. маточных артерий	0,36±0,031	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p_1 - рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p_2 - по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

I	II	III	IV	V
Индекс резист. артерий пуповины	0,54±0,044	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателей $p_2 < 0,05$
Скор. кровотока в ср. мозг. арт. плода	41,5±4,621	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Показатели микроскопического и бактериологического исследований вагинального отделяемого				
Признаки инфекции половых путей	Отсутствуют	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя	79,1% наблюдений-отсутствие изменений показателя 20,9%- признаки инфекции половых путей
Показатели метаболического статуса				
Показатели биохимических параметров крови				
Креатинин (мкмоль/л)	74,3±2,52	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 < 0,5$
Общий билирубин (мкмоль/л)	5,2±0,26 мкмоль/л	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 < 0,5$
Активность АСТ (Ед/л)	21,1±3,01	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,001$
Активность АЛТ (Ед/л)	15,2±2,81	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,001$
Показатели белкового спектра крови				
Общий белок (г/л)	66,5± 3,13	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Альбумины (%)	46,9 ± 2,14	Гипо-альбуминемия $p < 0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
α_1 -глобулины (%)	5,5 ± 0,52	Снижение показателя $p < 0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
α_2 -глобулины (%)	14,5 ± 0,52	Снижение показателя $p < 0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p_1 - рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p_2 - по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

I	II	III	IV	V
β-глобулины (%)	16,1 ± 0,92	Повышение показателя $p < 0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
γ-глобулины (%)	17,2 ± 0,82	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
Фибриноген (г/л)	3,4 ± 0,32	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Повышение показателя $p_1 < 0,05$	Повышение показателя $p_2 < 0,05$
С-реактивный белок	2,7 ± 0,29	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Повышение показателя $p_1 < 0,05$	Повышение показателя $p_2 < 0,001$
Показатели содержания в крови промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и аутоинтоксикации				
Уровень молекул средней массы, ед. опт. пл.	0,24 ± 0,021	Повышение показателя $p < 0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,001$
Показатели Охуstat, мкмоль/л	146,8 ± 15,143	Повышение показателя $p < 0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,05$
ДК, мкмоль/мл	16,9 ± 1,442	Повышение показателя $p < 0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,05$
МДА, нмоль/мл	4,1 ± 0,402	Повышение показателя $p < 0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,05$
Показатели содержания в околоплодных водах промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и аутоинтоксикации				
Показатели Охуstat, мкмоль/л		763 ± 61,503	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,05$
ДК, нмоль/мл		56,4 ± 4,621	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,05$
МДА, мкмоль/мл		8,2 ± 0,771	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,05$

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p_1 - рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p_2 - по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

I	II	III	IV	V
Показатели состояния активности антиоксидантной системы крови				
Общий антиоксидантный статус (TAS), мкмоль/л	1,4±0,132	Повышение показателя p<0,05	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
Активность СОД, ус.ед./мл	141,3±14,101	Повышение показателя p<0,05	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
Содержание церулоплазмина, мг/мл	326,3±30,152	Повышение показателя p<0,01	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
Показатели состояния активности антиоксидантной системы околоплодных вод				
Общий антиоксидантный статус (TAS), мкмоль/л		3,4±0,251	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
Активность СОД, ус.ед./л		302,5±18,104	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
Содержание церулоплазмина, мг/мл		1047,1±80,134	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
Исследование тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза				
Показатели функционального состояния эндотелия				
Тромбомодулин (пг/мл)	78,9±6,13	Отсутствие изменений показателя p>0,5	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Повышение показателя p<0,05
Тромбоспондин TSP-1 (нг/мл)	1,6 ±0,151	Повышение показателя p ₂ <0,001	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Повышение показателя p ₂ <0,05
Молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 (пг/мл)	202± 15,92	Повышение показателя p ₂ <0,02	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Повышение показателя p ₁ <0,001
Метаболиты оксида азота (мкмоль/л)	43,3±3,63	Снижение показателя p<0,001	Снижение показателя p ₂ <0,05	Снижение Показателя p ₂ <0,001
Показателей тромбоцитарного звена гемостаза				
PLT (Тромбоциты (10 ⁹ /л)	235,4±15,41	Отсутствие изменений показателя p>0,5	Уменьшение показателя p ₁ <0,05	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
MPV (Средний объем тромбоцита(фл)	7,4±0,311	Отсутствие изменений показателя p>0,5	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Повышение показателя p ₂ <0,05
PDW (Вариабельность тромбоцитов по объему (%)	10,1±0,312	Повышение показателя p<0,05	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Повышение показателя p ₂ <0,05
P-LCR (Коэфф. больших тромбоцитов (%)	24,0±2,123	Повышение показателя p<0,05	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Повышение показателя p ₂ <0,05

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p₂ -по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

I	II	III	IV	V
Показатели коагуляционного гемостаза				
Протромбиновое время (сек.)	15,6±1,24	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Снижение Показателя $p_2 < 0,001$
МНО	1,12±0,091	Отсутствие изменений показателя $p > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Снижение показателя $p_2 < 0,001$
Фибриноген (г/л)	3,4±0,322	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Повышение показателя $p < 0,05$	Повышение показателя $p_2 < 0,05$
АЧТВ (сек.)	29,0±1,91	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Снижение показателя $p_2 < 0,02$
Тромбиновое время (сек.)	15,8±1,40	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Снижение показателя $p_2 < 0,001$
Показатели иммунного статуса				
Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций лимфоцитов				
CD3 ⁺ 4 ⁺ (%)	44,8±2,80	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Снижение показателя $p < 0,001$
CD3 ⁺ 4 ⁺ (абсолютное количество)	804±41,9	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 < 0,02$
CD3 ⁺ 8 ⁺ (%)	21,4±1,60	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p < 0,01$
CD3 ⁺ 8 ⁺ (абсолютное количество)	352±22,3	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Повышение показателя $p_2 < 0,01$
Индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,0±0,13	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
CD16 ⁺ 56 ⁺ (%)	12,64±1,05	Снижение показателя $p < 0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
CD16 ⁺ 56 ⁺ (абс. количество)	402±23,6	Снижение показателя $p < 0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
CD45 ⁺ /14 ⁺ (абс. количество)	93,1±8,4	Отсутствие изменений показателя $> 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
CD19 ⁺ (%)	13,2±0,92	Снижение показателя $p_2 < 0,05$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$
CD19 ⁺ (абсолютное количество)	303±24,6	Снижение показателя $p < 0,001$	Отсутствие изменений показателя $p_1 > 0,5$	Отсутствие изменений показателя $p_2 > 0,5$

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p_1 - рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p_2 - по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

I	II	III	IV	V
Показателей содержания иммуноглобулинов в крови				
IgM (мг/дл)	102,20±8,2	Снижение показателя p<0,05	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
IgG (мг/дл)	697,1±32,1	Повышение показателя p<0,05	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Снижение показателя p ₂ <0,001
IgA (мг/дл)	122,8±10,5	Повышение показателя p<0,001	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
Показатели цитокинового статуса				
Показатели содержания цитокинов в крови				
IL-6 (пг/мл)	0,1±0,001	Повышение показателя p<0,001	Повышение показателя p ₁ <0,001	Повышение показателя p ₂ <0,001
IL-1β(пг/мл)	0±0	Повышение показателя p<0,001	Повышение показателя p ₁ <0,001	Повышение показателя p ₂ <0,001
IL-8 (пг/мл)	4,9± 1,219	Повышение показателя p<0,001	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
TNF-а (пг/мл)	0,02±0,002	Повышение показателя p<0,001	Повышение показателя p ₁ <0,001	Повышение показателя p ₂ <0,001
IL-2 (пг/мл)	0,07±0,012	Повышение показателя p<0,001	Повышение показателя p ₁ <0,001	Повышение показателя p ₂ <0,001
IL-4 (пг/мл)	5,04±0,231	Снижение показателя p<0,01	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
IL-10 (пг/мл)	3,3±0,279	Снижение показателя p<0,001	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
Показатели содержания цитокинов в околоплодных водах				
IL-6 (пг/мл)		1,3±0,08	Повышение показателя p ₁ <0,001	Повышение показателя p ₂ <0,001
IL-1β(пг/мл)		0,2±0,03	Повышение показателя p ₁ <0,001	Повышение показателя p ₂ <0,001
IL-8 (пг/мл)		58,1± 4,4	Отсутствие изменений показателя p ₁ >0,5	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
TNF-а (пг/мл)		1,26±0,08	Повышение показателя p ₁ <0,001	Повышение показателя p ₂ <0,001
IL-2 (пг/мл)		1,51±0,12	Повышение показателя p ₁ <0,001	Повышение показателя p ₂ <0,001
IL-4 (пг/мл)		4,6±0,12	Снижение показателя p ₁ <0,05	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5
IL-10 (пг/мл)		4,8±0,2	Снижение показателя p ₁ <0,05	Отсутствие изменений показателя p ₂ >0,5

Примечание: p - рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p₁- рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации; p₂ - по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод на 5-7 дни пролонгации гестации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность дальнейшего решения проблем этиологии, патогенеза и патогенетического обоснования высокоэффективных методов профилактики и ведения преждевременных родов не вызывает сомнений. Это обусловлено тем фактом, что частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным ряда авторов, от 8,7% до 12,5% (Абдуллаева Н.А., 2011; Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., 2012). В то же время установлено, что преждевременные роды играют определяющую роль в структуре перинатальных осложнений. Так, среди недоношенных детей отмечено до 60-70% ранней неонатальной смертности и 65-75% детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных (Радзинский В.Е., Костин И.Н., 2009; Селина Н.В., Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д. и соавт., 2012).

По данным литературы, более 35-60% преждевременных родов, независимо от особенностей этиологических факторов, начинаются с преждевременного разрыва плодных оболочек и несвоевременного излития околоплодных вод (Радзинский В.Е. и соавт., 2009; Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., 2012).

До настоящего момента остаются предметом дискуссий вопросы этиологии, патогенеза и оценки факторов риска невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, развития несостоятельности плодных оболочек и отсутствует единая концепция о тактике ведения пациенток с указанной патологией гестации.

В течение длительного времени была широко распространена активная тактика ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, включающая использование методов родовозбуждения и родоразрешения в ближайшие часы после излития околоплодных вод (Болотских В.М., 2012; Баев О.Р., Васильченко О.Н, Кан Н.Е., 2014; Караганова Е.Я., Карабанович Я.В., 2015; Марочко Т.Ю., Червов О.В. и соавт., 2016). Однако срочное родоразрешение при недоношенной беременности способствует рождению

детей с незавершенным формированием структур и функций различных органов и систем (Барановская Е.И., Лосицкая О.А., 2014; Орлова В.С., Калашникова И.В., Набержнев Ю.И., и соавт., 2010; Баев О.Р., Васильченко О.Н, Кан Н.Е., 2013; Савельева Г.М. и соавт., 2014; Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al., 2011; Fujimoto T., Parry S., 2016).

Другая тактика ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, является выжидательной, основанной на пролонгировании гестации. В этом случае при нарастании безводного промежутка увеличивается риск развития гнойно-септических осложнений.

В соответствии с данными литературы последних лет на основании катамнестического анализа исходов недоношенной беременности при дородовом излитии вод установлено преимущество выжидательной тактики, позволяющий значительно снизить неонатальную смертность от респираторного дистресс-синдрома и ряда других форм патологии (Сулейманова Э.С., 2015; Арушанова А.Г. и соавт., 2016; Neilson J.P., West H.M., Dowswell T., 2014). Последнее определяет целесообразность пролонгирования недоношенной беременности в условиях дородового излития околоплодных вод (Баев О.Р., Васильченко О.Н, Кан Н.Е., 2013; Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова О.В и соавт., 2016).

Как указывалось выше, к настоящему моменту разработан ряд инструктивных документов, в которых определены стандарты ведения пациенток с указанной патологией гестации (Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011г. №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» (Преждевременное излитие вод) 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. ак. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014). В указанных документах

определены целесообразность пролонгирования недоношенной беременности при ПРПО в сроки гестации 22-33,6 недели, а также показания для завершения гестации. Последние включают развитие в динамике пролонгации гестации хориоамнионита, выраженного маловодия, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечения при предлежании плаценты, декомпенсированного состояния плода. В то же время в соответствии с вышеуказанными инструктивными документами и практикой работы акушерских стационаров одним из показаний для завершения пролонгации гестации является обнаружение признаков ССВО, верифицируемого на основе ряда традиционных показателей, в частности, повышения температуры тела, учащения пульса беременной, развития лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево, нарастания уровня С – реактивного-острофазного белка в крови матери.

Следует отметить, что эти показатели до настоящего времени являются общепринятыми критериями развития ССВО, сформулированными еще в 1991г на согласительной конференции в Чикаго (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., 2010; Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2013).

В настоящее время ССВО рассматривают как патогенетическую основу развития не только критических ситуаций, таких как сепсис, шок, стресс, но и различных форм патологии инфекционной, аллергической, онкологической природы и т.д. Высказывается точка зрения и о том, что ССВО формируется в ряде случаев даже при физиологическом течении беременности, а также при различных формах патологии беременных (Сухих Г.Т., Ванько Л.В. 2003; Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., 2013).

В последние годы значительно расширены представления о характере метаболических и функциональных расстройств, свойственных ССВО, согласно которым объективными критериями ССВО является возрастание уровня в крови не только С-реактивного белка, но и церулоплазмينا, фибриногена, гаптоглобина, плазминогена, трансферрина, α_1 - антитрипсина, антитромбина

III, фракции C₃ комплемента и др. (Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б., 2016; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В., 2006).

Обращает на себя внимание и тот факт, что в динамике пролонгации гестации возможно развитие воспалительно-деструктивных изменений со стороны фетоплацентарного комплекса, обусловленных восходящим инфицированием. Очевидно, что формирование типовых сосудистых реакций в зоне альтерации включает в себя развитие нарушений микрогемодинамики, циркуляторной гипоксии и соответственно образование активных форм кислорода, потенцирующих альтеративно-деструктивные изменения в фетоплацентарном комплексе, вызывающих модификацию структур биомембран клеток различной морфофункциональной организации и соответственно образование вторичных аутоантигенов (Попков В.М., Чеснокова Н.П., 2012; Альфонсов В.В., Альфонсова Е.В., 2010; Антропова И.П., Юшков Б.Г., 2015).

В связи с вышеизложенным очевидна возможность активации первой линии защиты против генетически чужеродных структур в виде развития макрофагальной реакции в зоне альтерации и за ее пределами. Последнее приводит к образованию высокоиммуногенных фракций антигенов, вовлечению в иммунные процессы Т- и В-систем лимфоцитов, стимуляции индуцибельного синтеза цитокинов лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной системами (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2003). В то же время усиление индуцибельного синтеза цитокинов в условиях возможного развития воспалительно-деструктивного процесса в динамике пролонгации недоношенной гестации при ПРПО является важнейшим патогенетическим звеном формирования реакций адаптации или повреждения в системе «мать-плацента-плод», свойственных ССВО (Соколов Д.И., Лесничая М.В., Селютин А.В. и соавт., 2009; Бернс С.А., Шмидт Е.А., 2016; Ярилин А.А., 2010).

Следует отметить, что до настоящего момента в оценке динамических изменений структуры и функции маточно-плацентарного комплекса на фоне пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным

разрывом плодных оболочек, не используется мониторинг показателей активности В- и Т- системы лимфоцитов, цитокинового профиля крови, метаболического статуса беременных, коагуляционного потенциала крови и эндотелиальной дисфункции. Между тем указанный комплекс клинико-лабораторного обследования пациентов широко применяется для оценки степени выраженности ССВО при различных формах патологии (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. 2010; Alnemri E.S., 2010).

Вышеизложенное определило целесообразность дальнейших исследований, направленных на установление этиологии и патогенеза формирования несостоятельности плодных оболочек и соответственно патогенетического обоснования новых критериев определения сроков эффективной пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, на основании мониторинга вышеуказанных показателей ССВО, не используемых в практике акушеров-гинекологов при указанной патологии гестации.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности выжидательной тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, на основе установления патогенетической взаимосвязи между функциональным состоянием фетоплацентарного комплекса и динамическими изменениями системных реакций адаптации или дезадаптации матери, свойственных ССВО. Последнее позволило выявить новые патогенетически обоснованные критерии системных метаболических и функциональных расстройств, опережающих по времени развитие клинически манифестирующих локальных воспалительно-деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе.

Для установления пусковых механизмов развития несостоятельности плодных оболочек у обследуемых пациенток вначале были проанализированы этиологические факторы и факторы риска развития недоношенной беременности, осложненной ПРПО в Саратовском регионе, а затем проведена

оценка общесоматического статуса матери и фетоплацентарного комплекса до и в динамике пролонгации беременности.

В процессе выполнения диссертационного исследования впервые установлены закономерности динамических изменений иммунного, цитокинового, метаболического статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, а также патогенетически обоснованы новые, не используемые ранее в практическом акушерстве объективные критерии развития ССВО в динамике пролонгации гестации.

Диссертационное исследование выполнено на кафедрах патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца и акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им.В.И. Разумовского» Минздрава России (на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области») в период с 2012 по 2017гг.

В связи с широкой вариабельностью данных литературы относительно частоты встречаемости ПРПО как инициирующего фактора преждевременных родов была проведена сравнительная оценка указанного показателя при изучаемой патологии гестации по данными отчетной формы №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» ГУЗ «КПЦСО» и МЗ Саратовской области, а также по материалам «Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения в РФ» за период 2012 – 2016 гг. (Савельева Г.Н., Шалина Р.И., Курцер М.А., 2012; Егорова А.Т., Руппель Н.И., Маисеенко Д.А. и соавт., 2015; Князева Т.Н., 2016).

Как показали проведенные нами исследования, частота преждевременных родов по отношению к общему количеству родов в ГУЗ «КПЦСО» в указанный период наблюдения составила от 10,3% до 13,2%. В то же время как по данным Министерства здравоохранения РФ частота преждевременных родов в 2012-2016гг. колебалась от 5,7 до 8,0% по отношению к общему числу родов («Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ», 2012-2016 гг.). Приведенные нами

более высокие показатели частоты преждевременных родов в ГУЗ «КПЦСО» обусловлены тем, что данный стационар специализирован по ведению преждевременных родов.

В свою очередь, частота преждевременных родов при сроках гестации 22-34 недели по отношению к общему количеству преждевременных родов в ГУЗ «КПЦСО» в указанный период достигала 50,5% - 61,8%, причем в 35,5% - 48% прерывание беременности инициировано дородовым излитием околоплодных вод.

Вышеизложенные данные свидетельствовали о широкой распространенности изучаемой патологии гестации в Саратовском регионе и соответственно о необходимости усовершенствования тактики ведения пациенток с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО.

Далее представлялось целесообразным провести оценку и систематизацию факторов риска ПРПО при сроках гестации 22-34 недели для Саратовского региона.

Для установления этиологических факторов и факторов риска развития недоношенной беременности при ПРПО прежде всего было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 512 пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась преждевременным излитием околоплодных вод, находившихся на лечении в ГУЗ «КПЦСО».

Имеющиеся в литературе сведения относительно этиологических факторов и факторов риска несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности также весьма разнообразны в связи с различиями экологических, социально-демографических особенностей регионов, а также влиянием патогенных факторов эндогенной и экзогенной природы на состояние нервной, иммунной, эндокринных систем (Орлова В.С., Набережнев Ю.И., Калашникова И.В., 2010; Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К. и соавт., 2015; Селина Н.В., Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д. и соавт., 2012; Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е., 2014; Князева Т.Н., 2016).

Проведенный нами ретроспективный анализ 512 историй болезней пациенток с указанной патологией гестации убедительно свидетельствовал о гетерогенности этиологических факторов и факторов риска, приводящих к преждевременному разрыву плодных оболочек при недоношенной беременности.

Так, при изучении общесоматического анамнеза установлено, что к группе повышенного риска ПРПО при недоношенной беременности 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%), ВИЧ (5%), туберкулез (2%), токсоплазмоз (8%). Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о значимости очагов инфекции в мочевыделительной системе и в периодонте в формировании ССВО (Борисенко Л. Г., Мирная Е.А., 2013; Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П. и соавт., 2015).

К числу выявленных нами факторов риска относятся и диспластические поражения соединительной ткани (пролапс митрального клапана (13%), варикозная болезнь нижних конечностей (13%), а также никотиновая зависимость (87%). Одним из факторов риска является железодефицитная анемия (65%), обуславливающая формирование гемической гипоксии.

Проведенный далее анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза обследуемой группы из 512 пациенток подтвердил значимость воспалительных заболеваний генитального тракта: кольпита (70% наблюдений), аднексита и эндометрита (61%), фоновых заболеваний шейки матки (68%) в генезе несостоятельности плодных оболочек. К предикторным факторам развития несостоятельности плодных оболочек, согласно полученным нами данным, относится травматическое повреждение эндометрия при искусственных (72%) или самопроизвольных абортах (18%), диагностических выскабливаниях (15%), родах (98%), обуславливающих формирование

хронического воспалительного процесса с образованием медиаторов альтерации и типовых нарушений микрогемодинамики.

Риск дородового излития околоплодных вод при недоношенной гестации достоверно увеличивают нарушения менструально-овариального цикла, бесплодие в анамнезе, что свидетельствует о значимости гормонального дисбаланса в несостоятельности плодных мембран.

Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, определение факторов риска формирования недоношенной беременности при несостоятельности плодных оболочек свидетельствуют о возможности профилактики невынашивания беременности, обусловленного дородовым излитием околоплодных вод. К прегравидарной подготовке следует отнести санацию очагов инфекции экстрагенитальной и генитальной локализации, лечение анемии, восстановление менструально-овариального цикла, профилактику аборт, пропаганду методов контрацепции, социальную реабилитацию.

Об актуальности решения проблем этиологии и патогенеза недоношенной беременности при ПРПО, необходимости оптимизации традиционных принципов выжидательной тактики ведения пациенток с изучаемой патологией гестации, в частности, обоснования сроков пролонгации беременности свидетельствуют и результаты проведенного нами далее анализа осложнений в течении изучаемой патологии беременности.

Как оказалось, у обследуемых пациенток гестация в 67% наблюдений осложнилась ранним токсикозом, в 45% – угрозой прерывания беременности. У 65% беременных имела место анемия. В 25% наблюдений выявлена фетоплацентарная недостаточность. ОРВИ во время данной беременности имело место у 38% пациенток. О формирующейся патологии оболочек свидетельствовало наличие маловодия (25% наблюдений), многоводия (8%). В 8% наблюдений беременность наступила путем ЭКО.

Сопоставляя полученные нами результаты о характере факторов риска развития ПРПО при недоношенной беременности в Саратовском регионе,

следует отметить их согласованность с данными литературы. Так, ряд авторов утверждают, что факторами риска спонтанного разрыва оболочек при недоношенной беременности являются низкий социально-экономический статус, наркозависимость (Van der Ham D.P., Vijgen S.M.C., Nijhuis J.G. et al., 2012). В то же время очевидна значимость нарушений общесоматического и акушерского статусов, предшествующих или сопутствующих развитию недоношенной беременности, в частности, осложненной ПРПО. К ним относятся дефицит массы тела, анемия, аномалии развития матки, истмико-цервикальная недостаточность, перерастяжение матки, ятрогенные воздействия, в частности, амниоцентез, биопсия хориона, наложение швов на шейку матки при истмико-цервикальной недостаточности (Орлова В.С., Калашникова И.В., Набержнев Ю.И., и соавт., 2010; Селина Н.В., Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д. и соавт., 2012; Болотских В.М., 2013; Глухова Т.Н., Салов И.А., Аржаева Н.А., 2011; Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К. и соавт., 2015; Князева Т.П., 2016).

Таким образом, проведенный нами анализ факторов риска развития недоношенной беременности, осложненной ПРПО, у большого контингента беременных (512 пациенток) Саратовского региона позволил установить патогенетическую значимость системных или локальных заболеваний инфекционной природы, повреждения эндометрия травматического или инфекционного характера, а также гормонального дисбаланса, аномалий половых органов в генезе несостоятельности плодных оболочек. Полученные данные определяют возможность профилактики изучаемой патологии гестации в виде гормональной поддержки организма матери микронизированным прогестероном, а также назначения антиоксидантов, антианемической, антибактериальной терапии.

В соответствии с данными литературы, до настоящего момента остаются дискуссионными вопросы относительно приоритетного значения тех или иных видов патогенной микрофлоры и соответственно нарушения нормального микробиоценоза влагалища в формировании воспалительно-деструктивных

процессов в плодных оболочках и их несостоятельности (Сидельникова В.М., Сухих Г.М., 2010; Князева Т.П., 2016; Jahromi B., Poorarian S., Poorbarfehee S., 2008; Marisa I., Peyman E., Lohsoonthorn V., 2010).

Для частичного решения вопроса о роли воспалительного процесса инфекционной природы было проведено микроскопическое и бактериологическое исследование вагинального содержимого у 512 пациенток, беременность которых осложнилась ПРПО в сроках гестации 22–34 недели. Более детальное обследование количественного и качественного состава микроорганизмов цервико-вагинальной микрофлоры было проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 72 беременных из группы исследования. Забор материала у пациенток производили при поступлении в стационар.

При микроскопии вагинального отделяемого в случаях дородового излития околоплодных вод обнаруживается достаточно скудная микрофлора, как правило, кокковая, при незначительном количестве лактобацилл. Следует отметить, что метод микроскопии мазков вагинального содержимого далеко не всегда обеспечивает объективную оценку микробиоценоза влагалища. В связи с этим для выявления и идентификации инфекционных агентов, установления их роли в ПРПО был проведен культуральный метод исследования влагалищного отделяемого.

Анализ данных бактериологического исследования показал высокую частоту контаминации влагалища беременных с ПРПО транзитными микроорганизмами – *Bacteroides spp.*(59,6%); *Staphylococcus spp.*(50,0%), *Escherichia coli.*(44,3%); *Enterococcus spp.*(40,2%), *Streptococcus spp.*(23,4%); *Corynebacterium spp.*(17,9%), *Streptococcus spp.гем.*(13,3%). Установлено, что нормальная микрофлора, характеризующаяся преобладанием лактобацилл, определена лишь в 11,1% наблюдений.

Полученные нами данные находят подтверждение в результатах исследований ряда авторов, согласно которым при изучаемой патологии гестации в составе влагалищной микрофлоры доминируют условно-патогенные микроорганизмы (*Streptococcus B*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Clebsiella*

pneumonia, Staphylococcus aureus) (Сорокина О.В. и соавт., 2012; Шаленко К.В., 2014). Однако в других источниках литературы важная роль в этиологии несостоятельности плодных оболочек отводится вирусной инфекции (вирусу герпеса первого и второго типов, цитомегаловирусу, вирусу гриппа, ВИЧ и др.) (Ковалева Т.А., Чуйкова К.И., Евтушенко И.Д., 2012; Прилепская В.Н., 2014) или патогенной микрофлоре (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia spp., Trichomonas vaginalis*) (Козловская И.А., 2009; Новикова В.А. и соавт., 2012).

При проведении последующих исследований цервико-вагинального содержимого с помощью метода ПЦР у большинства пациенток из группы наблюдения выделялись как факультативные, так и облигатные анаэробы.

Нормобиоценоз с преобладанием лактобацилл определен у 15,3% пациенток с изучаемой патологией гестации. У беременных с изучаемой патологией гестации в цервико-вагинальной микрофлоре выявлено преобладание факультативных и облигатных анаэробов семейств *Enterobacteriaceae* (50%), *Staphylococcus spp.*(37,5%), *Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.*(34,7%), *Eubacterium spp.*(29,2%). Исследование цервико-вагинальной микрофлоры при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, методом ПЦР в режиме реального времени подтвердило значимость транзиторных микроорганизмов в ПРПО при недоношенной беременности.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что одним из этиологических факторов формирования несостоятельности плодных оболочек является нарушение нормальной микроэкологии влагалища, характеризующееся снижением содержания лактобацилл, развитием дисбиоза, преобладанием в цервико-вагинальном отделяемом облигатных и факультативных анаэробов, прежде всего *Bacteroides spp., Staphylococcus spp., Escherichia coli., Enterococcus spp., Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp., Eubacterium spp.*, и другой условно-патогенной флоры. Последнее подтверждает значимость мероприятий, направленных на восстановление нормальной микрофлоры влагалища как одной из мер профилактики ПРПО при недоношенной беременности.

Как известно, условно–патогенные микроорганизмы, присутствующие во влагалище, вырабатывают ряд протеаз, способных разрушать коллаген, составляющий основу соединительной ткани и определяющий эластичность плодных оболочек (Князева Т.П., 2016). Безусловно, активация латентной персистирующей инфекции у беременной возможна как следствие вторичного иммунодефицитного состояния различного генеза, что может быть предикторным фактором несостоятельности плодных оболочек (Веропотвелян П.Н. и соавт., 2013).

Представленные выше результаты проведенных нами исследований относительно распространенности несостоятельности плодных оболочек как одного из факторов невынашивания беременности в Саратовском регионе показали, что наиболее часто указанная патология гестации встречалась при сроках 28-34 недели. Этот факт определил контингент пациенток со сроками гестации 28-34 недели для последующих комплексных клинико-лабораторных исследований, направленных на решение цели и задач данной диссертационной работы, в частности, на углубление современных представлений о патогенезе несостоятельности плодных оболочек, обосновании возможности оптимизации традиционных принципов выжидательной тактики ведения указанной патологии гестации.

В связи с этим была сформирована группа из 148 пациенток, у которых применена выжидательная тактика ведения гестации. Критерием включения в группу пролонгации гестации явилось преждевременное излитие околоплодных вод при сроках гестации 28 недель –33 недели и 6 дней. Критерии исключения соответствовали ряду регламентирующих документов и включали в себя следующие виды патологии: хориоамнионит, выраженное маловодие, развитие родовой деятельности, преэклампсия/эклампсия, тяжелые формы экстрагенитальной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гломерулонефрит и др.), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кровотечение при предлежании плаценты, декомпенсированные состояния плода (Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011г.

№15-4/10/2-12700 «Преждевременные роды»; информационное письмо «Преждевременный разрыв плодных оболочек. Современные подходы к диагностике и лечению» Медиабюро «Status Praesens», 2011 г. ; клиническое руководство «Преждевременный разрыв плодных оболочек» (Преждевременное излитие вод) ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова», 2013 г.; протокол «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014 г.).

Средний период пролонгации беременности, в течение которого были исследованы основные проявления синдрома системного воспалительного ответа материнского организма, включающего развитие реакций адаптации и дезадаптации, составил 10–14 дней.

Комплексная клиничко-лабораторная оценка вышеуказанных проявлений ССВО осуществлялась трижды: при поступлении беременных в стационар, на 5–7 дни пролонгации беременности и в период завершения гестации.

Согласно стандартам ведения пациенток с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО, в течение пролонгации гестации проводилась токолитическая терапия (Neilson J.P, West H.M., 2014). С целью профилактики респираторного дистресс-синдрома плода назначался курс лечения глюкокортикоидами. Для профилактики гнойно-септических осложнений проводили курс антибиотикотерапии. С целью улучшения микроциркуляции в системе «мать-плацента-плод» использовали антикоагулянты и дезагреганты.

Прежде всего было проведено комплексное обследование 148 пациенток, включенных в группу наблюдения, до начала пролонгации гестации. Оценка общесоматического статуса указанного контингента пациенток в момент поступления в стационар позволила выявить изменения состава периферической крови, характеризующиеся развитием лимфопении, нормохромной анемии при сниженных показателях гематокрита и отсутствии функциональных расстройств со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем.

Стандарты выжидательной тактики ведения пациенток с указанной патологией гестации предусматривают оценку микробиоценоза влагалища по данным микроскопического и бактериологического исследований.

К моменту начала пролонгации гестации при микроскопическом и бактериологическом исследовании вагинального содержимого у обследуемого контингента беременных не выявлено патологической микрофлоры и клинических проявлений воспалительного процесса инфекционной природы в родовых путях, что являлось одним из критериев возможности применения выжидательной тактики ведения пациенток с указанной патологией гестации.

Последующая оценка показателей акушерского статуса пациенток с ПРПО до начала пролонгации гестации свидетельствовала о том, что размеры матки соответствовали срокам беременности. У всех пациенток с ПРПО по данным токографии матка находилась в состоянии нормального тонуса. При поступлении в стационар степень зрелости шейки матки у беременных из группы наблюдения по шкале Bishop в среднем составляла $3,2 \pm 0,5$ балла, что расценено как «незрелая шейка матки».

Проведенный нами далее анализ результатов ультразвукового исследования, доплерометрии кровотока в системе «мать-плацента-плод» и кардиотокографии позволил дать объективную оценку состояния фетоплацентарного комплекса до начала пролонгации гестации.

При этом результаты исследования кардиотокограмм свидетельствовали о снижении вариабельности сердечного ритма, в том числе об уменьшении амплитуды ударов и количества осцилляций в минуту. Последние, согласно общепринятым представлениям, являются признаками нарушения функционального состояния плода, характерными для внутриутробной гипоксии (Макаров И.О., Козлов П.В., Иванников Н.Ю. и соавт., 2014; Robert Peter J., Ho J.J., Valiapan J., Sivasangari S., 2015)

В то же время в соответствии с данными доплерометрии величины индекса резистентности маточных артерий, артерий пуповины и скорости

кровотока в среднемозговой артерии у плода находились в пределах референсных значений.

Результаты УЗИ, проведенных до начала пролонгации гестации, свидетельствовали об уменьшении толщины плаценты при отсутствии таких изменений структуры плаценты, как наличие кальцинатов, псевдокист, расширения межворсинчатого пространства, т.е. признаков плацентарной недостаточности (Никулин Л.А., 2008; Lai J., Nowlan N.C., Vaidyanathan R et al., 2016).

Одновременно выявлено снижение показателя индекса амниотической жидкости, что может быть обусловлено как потерей амниотической жидкости в связи с нарушением целостности плодных оболочек, так и с снижением продукции околоплодных вод в результате деструктивных процессов в околоплодных мембранах (Lin M. et al., 2016; Figueras F, Gratacos E., 2017).

В настоящее время очевидно, что морфофункциональное состояние плаценты, плодных оболочек, плацентарного ложа играет чрезвычайно важную роль в полноценном внутриутробном развитии плода, достижении «зрелости» различных органов и систем новорожденного. Безусловно, структурно-функциональные изменения в системе «мать-плацента-плод» имеют важное значение в этиологии и патогенезе досрочного прерывания беременности, в том числе при изучаемой патологии гестации (Радзинский В.Е., 2004; Забозлаев Г.Ф., 2007).

В связи с вышеизложенным представляло интерес с целью расширения представлений о патогенезе невынашивания беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек изучить морфологию плаценты, плодных оболочек и плацентарного ложа вскоре после отхождения околоплодных вод, при отсутствии клинико-лабораторных признаков хориоамнионита.

Для реализации этой задачи проведен анализ результатов гистологического исследования последа, а также оценка ультраструктуры участков последа и плацентарного ложа при использовании сканирующего

электронного микроскопа Hitachi S-450. Образцы указанных структур получены в ходе операции кесарева сечения у пациенток с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО, которые могли бы быть включены в группу пролонгации гестации, однако пролонгация не была осуществлена в связи с развитием родовой деятельности. Условием исследования явилось отсутствие клинико-лабораторных признаков хориоамнионита и соответственно потенцирующего воздействия на структуру изучаемых тканей клеточных и гуморальных медиаторов воспаления. Исследование позволяло установить исходные морфологические изменения, обуславливающие развитие невынашивания беременности при ПРПО.

При гистологическом исследовании препаратов последа, взятых у пациенток с изучаемой патологией гестации, установлено, что морфологическими особенностями являются истончение амниотического эпителия, увеличение стромального компонента ворсин по отношению к их сосудистому руслу. Полученные данные согласуются с результатами аналогичных исследований ряда авторов, свидетельствующих о выраженном фиброзе стромы стволовых, промежуточных, якорных ворсин при дородовом излитии околоплодных вод (Шубина О.С., Смертина Н.А., Мельникова Н.А., 2011; Сорокина О.В., 2013).

Проведенное далее изучение ультраструктуры участков плацентарного ложа и последа позволило более углубленно исследовать морфологические изменения в указанных тканях при недоношенной беременности, осложненной ПРПО. В качестве эталона сравнения изучены аналогичные структуры при физиологическом течении беременности.

Как известно, плодные оболочки, входящие в состав последа, представлены гладким хорионом, непосредственно прилегающим к децидуальной ткани, и амнионом, контактирующим с околоплодными водами. В связи с этим изучены амнион и гладкий хорион.

Как оказалось, при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, амниотическая оболочка имела более выраженную складчатость по сравнению с

физиологической нормой. Одновременно обнаружено увеличение межклеточных щелей. Щеточная кайма, покрывающая наружную поверхность амниотической оболочки, имела участки повреждения по сравнению со структурой щеточной каймы при физиологическом течении беременности.

В то же время ультраструктура гладкого хориона не отличалась от таковой при физиологически протекающей беременности и представляла собой однородную поверхность с всхолмлениями и отсутствием межклеточных щелей, покрытую микроворсинками звездчатой формы.

Далее с помощью метода стереоультраскопии была исследована плацента. Как оказалось, плацента при изучаемой патологии гестации имела морфологические изменения, характерные для хронической плацентарной недостаточности, а именно: на терминальных ворсинах выявлено множество синцитиальных почек и узлов, поверхность синцитиотрофобласта густо покрыта микроворсинками «булавовидной» формы за счет укорочения апикальной зоны (Longtine M.S., 2012).

Как известно, значение синцитиальных почек и узлов находится в стадии изучения. Однако в них обнаружена высокая концентрация β -субъединицы хорионического гонадотропина (Милованов А.П., 1999). По данным В.Е. Радзинского, в синцитиальных почках и узлах осуществляется синтез белка (Радзинский В.Е., 2004). Увеличение количества синцитиальных узлов, как правило, свидетельствует о реализации компенсаторных резервов плаценты в условиях гипоксии (Coleman S.J., 2013).

В настоящее время особую значимость в формировании фетоплацентарного комплекса отводят плацентарному ложу (Радзинский В.Е. 2004; Забозлаев Г.Ф., 2007). В связи с этим представляло интерес изучить ультраструктуру плацентарного ложа с точки зрения выявления характера морфологической основы, определяющей формирование несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности.

В результате исследования ультраструктуры плацентарного ложа при изучаемой патологии гестации установлено, что поверхность децидуальной

ткани, являющейся структурой плацентарного ложа, была уплощена, отсутствовало деление на септы, а также имелись признаки деструкции щеточной каймы.

Как известно, наиболее существенная функциональная роль тканевых элементов плацентарного ложа заключается в обеспечении маточно-плацентарного кровотока, иммунологического барьера между плодом и матерью и регуляции инвазии трофобласта в эндометрий (Мехтиева З.Ф., Гасымов Э.К., Рзакулиева Л.М. и соавт., 2015). Таким образом, выявленные нами изменения ультраструктуры плацентарного ложа свидетельствуют не только о дистрофических процессах, но и нарушениях функциональной активности указанной морфологической структуры.

Из вышеизложенного становится очевидным, что несостоятельность плодных оболочек является одним из проявлений патологических изменений структуры и функций всего маточно-плацентарного комплекса. Так, использование стереоультраскопии позволило установить патогенетическую взаимосвязь недоношенной беременности при несостоятельности плодных оболочек с развитием хронической плацентарной недостаточности, морфологическими признаками которой являются формирование синцитиальных узлов и почек, а также дистрофические изменения плацентарного ложа (Ростовщиков А.С., Шуберт Э.Е., Черняев А.Л., 1997; Милованова А. П., Савельева С.В., 2006; Р.К. Данилов Р.К., 2017). Особое значение имеют выявленные нами признаки повреждения щеточной каймы децидуальных клеток, симпласта и амниотического эпителия, обеспечивающей формирование иммунологического барьера между матерью и плодом и оптимальные условия микрогемодинамики в системе «мать-плацента-плод» (Оразмурадов А.А. и соавт., 2008; Груздев С.А., 2013; Кузнецов Р.А., 2008; Takashima S., Yasuo M., N. Sanzen N. et al., 2008).

Резюмируя полученные данные в целом, следует заключить, что использование традиционных в акушерской практике методов оценки данных анамнеза, общесоматического и акушерских статусов позволило установить

значение ряда этиологических факторов и факторов риска в развитии недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

В то же время очевидно, что полученные нами данные анализа общесоматического и акушерских статусов на основе традиционных методов диагностики изучаемой патологии гестации не вскрывают в достаточной мере иницирующие механизмы невынашивания беременности на системном уровне, что определяет целесообразность дальнейшего изучения патогенеза указанной патологии гестации и соответственно патогенетического обоснования новых объективных критериев оценки сроков эффективной пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

В связи с этим далее проведены более детальные исследования метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод» в соответствии с целями и задачами диссертационного исследования на основе мониторинга показателей метаболического, иммунного и цитокинового статусов, коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза в момент поступления пациенток в стационар, т.е. до начала пролонгации гестации, а затем и в динамике пролонгации гестации.

Результаты оценки метаболического статуса до начала пролонгации гестации позволили установить, что содержание в крови общего белка не отличалось от такового показателя при физиологическом течении беременности. В то же время имело место развитие диспротеинемии, о чем свидетельствовало снижение уровня альбумина в плазме за счет возрастания уровня α 1-, α 2-, β -глобулиновых фракций крови. Содержание γ -глобулинов в плазме было сопоставимо с аналогичным показателем при неосложненном течении беременности.

Как известно, одним из факторов развития диспротеинемии является системное воздействие цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8 и др.), которые подавляют синтез альбуминов и вызывают увеличение синтеза гепатоцитами и макрофагами белков острой фазы. Биологический смысл данной реакции заключается в повышении антиокислительной резистентности, в ограничении

объема альтерации, альбуминозависимом снижении железа и цинка в плазме для торможения размножения многих бактерий (Дегтярев О.В., Меснянкина О.А., 2014). Содержание острофазных белков (С-реактивного белка и фибриногена) при поступлении беременных в стационар с изучаемой патологией гестации не отличалось от показателей физиологической нормы. В этот период наблюдения отсутствовали проявления синдрома цитолиза: активность аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы в крови находилась в пределах референсных значений.

Как известно, метаболические расстройства, свойственные ССВО при различных формах патологии, носят цитокин- и гормонально – опосредованный характер и в соответствии с полученными нами данными проявляются у 65% пациенток с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО, в период до начала пролонгации гестации развитием анемии и соответственно гемической гипоксии. В то же время нами установлено, что у всех пациенток с изучаемой патологией гестации выявлены предшествующие или сопутствующие заболевания инфекционно-воспалительной природы генитальной или экстрагенитальной локализации. Последнее свидетельствует о возможности формирования оксидативного стресса и активации процессов липопероксидации.

Согласно данным литературы, одним из проявлений оксидативного стресса, обусловленного чрезмерным образованием активных форм O_2 в условиях патологии различного генеза, является активация процессов липопероксидации (Гришкова М.В., Кутузова Н.М., 2013; Dlinov V.V., Bogomolov A.V., Dlusskaya I.G., 2016).

Независимо от пусковых механизмов, интенсификация свободнорадикального окисления приводит к деградации биомембран клеток различной морфофункциональной организации и межклеточного вещества (Киселева Н.М., Кузменко Л.Г., Нкане Нкоза М.М., 2010; Акарачкова Е.С., Котова О.В., Вершинина С.В., 2014).

До настоящего момента оставалось не изученным значение процессов липопероксидации, аутоинтоксикации и антирадикальных механизмов защиты в патогенезе несостоятельности плодных оболочек при ПРПО и сроках гестации 28-33,6 недель, что определило одно из направлений данного диссертационного исследования.

Для выяснения роли свободнорадикального окисления в механизмах невынашивания беременности при несостоятельности плодных оболочек проведено определение содержания в крови матери промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых коъюгатов, малонового диальдегида), а также количественного суммарного уровня перекисей. Одновременно проведена оценка антирадикальных механизмов защиты клеток периферической крови на основе мониторинга показателей общего антиоксидантного статуса (TAS), активности супероксиддисмутазы и уровня церулоплазмينا. Для определения состояния аутоинтоксикации матери было исследовано содержание молекул средней массы в крови беременных. Вышеуказанные показатели были определены и в околоплодных водах для сравнительной оценки в динамике пролонгации гестации.

Результаты проведенных нами исследований позволили обнаружить у беременных с указанной гестационной патологией резкое возрастание содержания в крови матери уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и суммарного количества перекисей.

Касаясь механизмов выявленного увеличения уровня продуктов липопероксидации, следует отметить иницирующую роль активных форм кислорода (супероксидного анион-радикала, гидроксильного радикала, перекиси водорода), образующихся, как указывалось выше, при различных формах патологии, в частности, при гипоксии различного генеза, при свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток фетоплацентарного комплекса, (Воронина Т.А., 2012; Коваленко А.Е., Калинина Н.И., Алексеенкова М.В. и соавт., 2013; Ohyama K., Kishida T., Yamada H., Furuta I., 2013).

Как известно, активные формы кислорода вступают во взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) биологических мембран клеток (линолевой, линоленовой, арахидоновой) — важнейшими компонентами фосфолипидов биомембран. Отрыв атома водорода от молекулы ПНЖК в α -положении по отношению к двойной связи приводит к образованию перекисных радикалов, при дальнейшей окислительной модификации которых образуются высокотоксичные продукты — альдегиды, кетоны, спирты. Последние вызывают необратимую деградацию клеток, межклеточного вещества фетоплацентарного комплекса и плодных оболочек. Возрастание содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации являлось одним из патогенетических факторов увеличения уровня молекул средней массы, одного из показателей аутоинтоксикации.

Таким образом, избыточное образование гидроперекисей липидов в крови матери при дородовом излитии околоплодных вод, безусловно, является одним из патогенетических факторов истончения околоплодных оболочек, их несостоятельности, снижения резистентности к действию биохимических и физических факторов.

Одновременно была проведена оценка общего антиоксидантного статуса по показателю TAS в крови матери, позволяющему анализировать суммарное состояние различных звеньев антиоксидантной системы. Как оказалось, показатель TAS у беременных с дородовым излитием вод резко возрастал, что свидетельствовало, на наш взгляд, о развитии компенсаторно-приспособительной реакции, направленной на инактивацию свободных радикалов в системе «мать–плацента–плод». Для уточнения этого положения представляло интерес выяснить состояние ферментного звена антиоксидантной системы крови матери по показателям активности супероксиддисмутазы (СОД) и содержанию церулоплазмينا при указанном осложнении гестационного периода. Данные исследования свидетельствовали о резком повышении активности СОД и уровня церулоплазмينا.

Установлено, что основной биологической функцией СОД является дисмутация супероксидного анион-радикала с образованием H_2O_2 , восстанавливаемой каталазой и глутатионпероксидазой до H_2O . Что касается значения обнаруженного увеличения содержания церулоплазмينا, то необходимо отметить его двоякое значение в биологических системах. Церулоплазмин (голубая ферроксидаза) — один из реактантов острой фазы воспаления, гликопротеид, синтезируемый в печени, и, соответственно, возрастание уровня этого белка является показателем развития синдрома системного воспалительного ответа (Кузник Б.И., Витковский Ю.А., 2000; Белоцкий С.М., Авталион Р.Р., 2008).

Таким образом, несмотря на повышение активности изучаемых компонентов антиоксидантной системы, в целом имела место ее относительная недостаточность, на что указывает резкое возрастание содержания промежуточных продуктов липопероксидации и молекул средней массы в крови матери.

Как известно, активация процессов липопероксидации является эфферентным звеном модификации структуры клеток и межклеточного вещества, приводящей к появлению генетически чужеродных субстанций, индукции нарушений иммунного и цитокинового статусов, развитию эндотелиальной дисфункции и нарушениям коагуляционного потенциала крови при различных формах патологии гестации.

В ряде работ имеются указания на наличие патогенетической взаимосвязи активации процессов липопероксидации, дестабилизации биологических мембран и расстройств коагуляционного потенциала крови (Баркаган З.С., Момот А.П., 1999; Чеснокова Н.П., Михайлов А.В., 2006; Гришкова М.В., Кутузова Н.М., 2013; Попков В.М., Чеснокова Н.П., 2016). Последнее определяет возможность развития эндотелиальной дисфункции и связанных с ней изменений регуляции сосудистого тонуса, коагуляционного потенциала крови, нарушений микрогемодинамики в различных органах и тканях, в частности, в системе мать-плацента-плод.

До настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о роли эндотелиальной дисфункции и расстройств коагуляционного потенциала крови в механизмах нарушений регионарного кровотока в системе «мать-плацента-плод» в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод. В связи с этим представлялось целесообразным изучить состояние тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза при указанной патологии гестации.

Результаты проведенных нами исследований функциональной активности эндотелия у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек до начала пролонгации гестации свидетельствовали о развитии эндотелиальной дисфункции. Так, было выявлено выраженное нарастание уровня в крови таких тромбогенных субстанций, как тромбоспондин и молекул межклеточной адгезии sICAM-1 при неизменном уровне тромбомодулина. В то же время обнаружено снижение содержания в крови пациенток метаболитов оксида азота.

В то же время при определении корреляции между возрастанием показателя Oxystat в крови матери и уровнем тромбогенных и антитромбогенных субстанций установлена выраженной патогенетическая взаимосвязь между формированием оксидативного стресса и развитием эндотелиальной дисфункции. Так, выявлена положительная средняя корреляция между показателем Oxystat в крови матери и уровнем тромбоспондина ($r=+0,49$; $p<0,05$) и сильная корреляция между показателем Oxystat в крови матери и содержанием sICAM-1 ($r=+0,71$; $p<0,05$). В проведенных нами исследованиях была обнаружена сильная отрицательная корреляция между показателем Oxystat и содержанием метаболитов азота в крови матери ($r=-0,82$; $p<0,05$).

Касаясь биологической значимости возрастания уровня тромбоспондина, следует отметить, что тромбоспондин является белком внеклеточного матрикса, продуцируемым преимущественно тромбоцитами и макрофагами, способным регулировать процессы адгезии, миграции, пролиферации клеток различных типов. К числу биологических эффектов тромбоспондина относится его способность ингибировать процессы пролиферации эндотелия и в то же время

инициировать апоптоз эндотелиальных клеток. Экспрессия тромбоспондина, в соответствии с данными литературы, коррелирует с повреждением эндотелия микроциркуляторного русла, обеспечивая развитие антагонизирующих эффектов по отношению к оксиду азота на сохранность структуры сосудистой стенки (Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А., 2013; Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., 2016; Князева Л.И и соавт., 2016).

Анализируя значение снижения содержания метаболитов оксида азота в крови на основе данных литературы, следует отметить, что оксид азота синтезируется из L-аргинина при участии NO-синтазы эндотелия сосудов, макрофагов, неадренергическими-нехолинергическими нейронами, иннервирующими как сосудистую, так и внесосудистую гладкую мускулатуру (Вавилова Т.В., 2010; Друккер Н.А., Линде В.А., Зенкина З.В. и соавт., 2013). Стимуляторами активности NO-синтазы могут быть различные медиаторы альтерации, такие, как ацетилхолин, гистамин, серотонин, а также гормоны – вазопрессин, адреналин и другие соединения (Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов Н.И., Тлершуков И.К., 1995).

Как известно, основными свойствами оксида азота является вазодилатация и обеспечение дезагрегирующего эффекта в отношении тромбоцитов, а также антиоксидантные и мембранопротекторные эффекты. В связи с этим выявленное нами снижение уровня метаболитов оксида азота в крови беременных с ПРПО является одним из факторов риска развития вазоконстрикции и тромбофилии (Баркаган З.С., 1988; Антропова И.П., 2015; Roszkowski K., Wisniewska M., Mucha-Maleska A., 2014).

Выявленное нами возрастание уровня sICAM-1, основной функцией которых является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей миграцией их в очаг воспаления, свидетельствует об интенсификации процессов эмиграции лейкоцитов, свойственной развитию воспалительного процесса в различных органах и тканях (Раичевич Н., 2014; Азнабаева Л.Ф., Плотникова С.В., Сафуанова Г.Ш., 2015; Casella J.F., Bontempo F.A., Markel H. et.al., 1988).

Таким образом, проведенные нами исследования убедительно свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, характеризующейся нарушениями адгезивно-агрегационных свойств сосудистой стенки, инициирующими сдвиги коагуляционного потенциала крови (Николаев Н.А., Бунова С.С., Нелидова А.В. и соавт., 2008; Dlinov V.V., Bogomolov A.V., Dlusskaya I.G., 2016).

Последнее определило целесообразность последующих исследований состояния тромбоцитарного звена гемостаза в группе пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод до начала пролонгации гестации.

Как оказалось, у обследуемых беременных с ПРПО имело место увеличение показателей вариабельности распределения тромбоцитов по объему, а также коэффициента больших тромбоцитов, в то же время общее содержание тромбоцитов в крови и средний объем тромбоцита не изменялись по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении беременности.

Что касается состояния коагуляционного гемостаза, то в указанный период наблюдения все изучаемые показатели (протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, показатель МНО, содержание фибриногена в крови) были идентичны таковым при физиологическом течении беременности и свидетельствовали об отсутствии активации внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности. Одновременно не выявлено изменений и в третьей фазе свертывания крови в соответствии с используемыми нами методами оценки состояния гемостаза.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие невынашивания беременности при несостоятельности плодных оболочек обнаруживает параллелизм с нарушениями тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза, опережающими изменения коагуляционного гемостаза и соответственно инициирующими последующие сдвиги коагуляционного потенциала крови.

Как известно, активация процессов липопероксидации является эфферентным звеном модификации структуры клеток и межклеточного вещества, приводящей к появлению генетически чужеродных субстанций. Последнее индуцирует расстройства не только тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, но и иммунного, цитокинового статусов (Петров Р.В., Хаитов Р.М., 2010; Ярилин А.А., 2010; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и соавт., 2012; Давыдова Н.И., Эллиниди А.Н., Дрыгина Л.Б. и соавт., 2013). Указанные направления изучения патогенеза невынашивания беременности при ПРПО остаются в значительной мере не систематизированными и не могут быть в полной мере использованы в качестве объективных критериев определения сроков эффективной пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО. В аспекте решения указанной проблемы приобретает особую значимость установление закономерностей изменений иммунного и цитокинового статусов матери до начала и в динамике пролонгации гестации. Последнее позволяет выявить формирование воспалительно-деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе, возможных при выжидательной тактике ведения беременных с изучаемой патологией гестации.

Оценка иммунного статуса матери проведена с использованием традиционных методов определения клеточного состава периферической крови, субпопуляционного состава лимфоцитов ($CD3^+4^+$, $CD3^+8^+$ – Т-лимфоцитов и их соотношения, уровень $CD16^+56^+$ – NK –клеток, $CD19^+$ – В-лимфоцитов и $CD45^+/14^+$ – моноцитов крови) и уровня иммуноглобулинов (Ig M, Ig A, IgG).

Результаты исследований показали, что развитие несостоятельности плодных оболочек при недоношенной беременности формируется на фоне лимфопении, что соответствует особенностям иммунного статуса и при физиологическом течении беременности. Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов крови беременных с ПРПО до начала пролонгации гестации свидетельствовало об отсутствии изменений содержания в крови $CD3^+4^+$ – Т-лимфоцитов-хелперов, а также $CD3^+8^+$ Т-лимфоцитов- киллеров и продуцентов

лимфокинов. Уровень $CD45^+/14^+$ – клеток (моноцитов) не отличался от такового показателя при физиологическом течении беременности. В то же время отмечено падение абсолютного и относительного содержания $CD16^+56^+$ лимфоцитов (NK-клеток). Одновременно выявлено снижение уровня $CD19^+$ – В-лимфоцитов.

Таким образом, полученные данные исследования субпопуляционного состава лимфоцитов крови беременных с ПРОМ до начала пролонгации гестации свидетельствовали о недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунологических механизмов защиты в связи с дефицитом $CD16^+56^+$ лимфоцитов и $CD19^+$ –В-лимфоцитов. Последние, как известно, обеспечивают в условиях патологии различного генеза, в частности при возможном формировании воспалительно-деструктивных изменений в системе «мать-плацента-плод» инфекционной или неинфекционной природы, развитие реакций антителозависимого цитолиза клеток, несущих генетически чужеродную информацию, а также выработку иммунных или аллергических антител (Альфонсов В.В., Альфонсова Е.В., 2010; Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., 2013; Альбанова В.И., Пампура А.Н., 2014).

Для дальнейшего решения вопроса о значимости выявленного нами феномена изменений субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови у пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась дородовым излитием околоплодных вод, в нарушении иммунологической реактивности матери было проведено исследование функциональной активности В-лимфоцитов по уровню содержания в крови иммуноглобулинов классов А, М и G.

Как оказалось, у беременных с ПРПО до начала пролонгации гестации имело место возрастание содержания в крови матери иммуноглобулинов классов G и A по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении гестации. В то же время уровень иммуноглобулинов класса М был снижен по отношению к показателю физиологической нормы

Как известно, IgG играют важную роль в каскадном развитии иммунного ответа и являются основными иммуноглобулинами сыворотки крови, обеспечивающими эффективность реакций гуморального иммунитета по инактивации и элиминации патогенных агентов. Возрастание уровня IgG в крови свидетельствует об усилении антигенной стимуляции иммунной системы и активации вторичного иммунного ответа – основной линии специфических иммунологических механизмов защиты против патогенных агентов (Петров Р.В., Хаитов Р.М., 2010). Обнаруженное нами увеличение содержания в крови IgA указывает на активацию противoinфекционных механизмов защиты в системе мать–плацента–плод, обеспечивающих противовирусную и антибактериальную защиту слизистых оболочек различных органов и тканей (Ярилин А.А., 2010). В то же время очевидно, что увеличение содержания в крови матери IgG и IgA на фоне снижения уровня CD 19⁺ - В –лимфоцитов является одним из проявлений синдрома цитолиза на фоне гормонального дисбаланса.

По данным литературы, имеются разноречивые сведения относительно показателей содержания иммуноглобулинов при различных видах патологии гестации. Так, рядом авторов отмечено, что у беременных с инфекционной патологией имеется снижение содержания IgG и повышение уровня IgM и IgA (Сидорова И.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Матвиенко Н.А., 1999). В то же время другие исследования свидетельствуют о повышении уровня IgG и IgA или низком уровне всех классов иммуноглобулинов (Гориков Н.Н., Нахамчен Л.Г., Волкова Н.Н., Тальченкова Т.Е., 2012; Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Приходько В.Б., Квиткина И.Г., 2015).

Таким образом, возрастание уровней IgG и IgA, обладающих более высоким аффинитетом к антигенам-аллергенам бактериальной и вирусной природы, чем IgM, свидетельствовало, с одной стороны о дисрегуляции соотношения в системе В-лимфоцитов, а с другой – о развитии компенсаторных защитно-приспособительных реакций организма, направленных на подавление

инфекционного процесса за счет продукции или поступления в кровотоки в процессе цитолиза лимфоцитов высокоафинных фракций иммуноглобулинов.

Как известно, центральная роль в развитии адаптивных реакций организма в ответ на действие стрессорных факторов отводится цитокинам. Цитокины продуцируются в основном моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной системами, соединительнотканными клетками и др.

К числу важнейших функций цитокинов относится их участие в регуляции процессов эмбриогенеза, обеспечивающего развитие различных органов и тканей, митотической и пролиферативной активности клеток, в том числе в зонах репаративной регенерации и в области неоплазии (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Колова В.К. 2010; Кузник Б.И., 2012; Друккер Н.А., 2013; Шрамко С.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., и соавт., 2016; Bernardo A., Bal C., Nolasko L., 2004; Pietro C. Di., Cicinelli E., Guglielmino M.R. et al., 2013).

К настоящему моменту не систематизированы сведения относительно патогенетической, диагностической и прогностической значимости нарушений цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод при недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод при сроках гестации 28-34 недели. В связи с этим представляло интерес изучить взаимосвязь изменений цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод при изучаемой патологии гестации в динамике пролонгации беременности, а также при физиологическом течении беременности.

Результаты проведенного исследования содержания в крови беременных провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), а также IL-2, и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) позволили обнаружить определенные особенности изменений цитокинового профиля крови матери при физиологическом течении беременности и характерные сдвиги уровня цитокинов крови в условиях изучаемой патологии гестации.

Как оказалось, физиологическое течение беременности происходило на фоне отсутствия определяемого или сколько-нибудь значимого содержания в крови IL-1 β и предельно низкого уровня TNF- α . При этом выявлены низкие

величины IL-2, IL-6, IL-8 и относительно высокие показатели содержания IL-4, IL-10. Полученные нами результаты исследования цитокинового профиля крови при физиологическом течении беременности были сопоставимы с данными литературы (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2009; Батрак Н. В., 2014; Kishida T., Yamada H., Furuta I., 2013).

В то же время у пациенток с изучаемой патологией в сроки гестации 28-34 недель уже до начала пролонгации гестации обнаружено одномоментное возрастание содержания в крови провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , а также IL-2 на фоне снижения уровня противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10 по сравнению с таковыми показателями в группе пациенток с физиологическим течением беременности.

Касаясь биологической значимости обнаруженных нами изменений цитокинового профиля крови у обследуемого контингента беременных, следует остановиться на анализе данных литературы.

В результате исследований ряда авторов установлено, что IL-1 β относится к ключевым провоспалительным цитокинам и продуцируется в основном макрофагами и фагоцитами, а также лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками. IL-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы и простагландинов. IL-1 β , так же, как и IL-6, относится к цитокинам «первого поколения» (Чекнев С.Б., Ефремова И.Е., Писковская Л.С. и соавт., 2010; Генинг Т.П., Антонеева И.И., 2013).

В свою очередь IL-6 оказывает системное действие на организм матери и плода в виде активации В-лимфоцитов и гуморальных иммунных реакций, стимуляции синтеза острофазных белков гепатоцитами, усиливает гемопоэз. В последнее время показано, что IL-6 является костимулятором Т-лимфоцитов и тимоцитов, индуцирует продукцию IL-2 (Ishihara K., Hirano T., 2002).

Возрастание уровня IL-6 в крови матери свидетельствует о развитии комплекса защитно-приспособительных реакций за счет активации специфических и неспецифических механизмов резистентности.

При исследовании цитокинового профиля у беременных с ПРПО обнаружено возрастание содержания в крови IL-8 - одного из маркеров активации клеточного иммунитета. IL-8 синтезируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, эндотелиоцитами, NK-клетками, тучными клетками и другими клетками различных тканей матери, плода и плаценты, является фактором активации нейтрофилов и моноцитов, маркером острой воспалительной реакции. Согласно данным литературы, повышение уровня IL-8 в крови, как правило, ассоциируется с развитием острого или хронического воспалительного процесса (Кетлинский С.А. Симбирцев А.С., 2008; Browning D.D., 2000).

Особую значимость в изменениях цитокинового профиля крови имеет выявленный нами факт возрастания содержания TNF- α . Фактор некроза опухоли (TNF- α) занимает особое место среди провоспалительных цитокинов, обладающих способностью не только стимулировать продукцию IL-6, IL-1, но и активировать В-зависимые и Т-зависимые иммунные реакции, оказывать неспецифическое цитотоксическое действие, вызывать расстройство коагуляционного потенциала крови и микрогемодинамики в различных органах и тканях (Кетлинский С. А., Симбирцев А.С., 2008; Козловская И. А., 2008). Увеличение содержания в крови TNF- α при изучаемой патологии беременности, возможно, свидетельствует о включении в иммунный ответ Th1, обеспечивающих продукцию не только TNF- α , но и IL-2, а также активацию и клеточных реакций иммунитета. В то же время была установлена сильная положительная корреляция между показателем Oxystat и содержанием TNF- α в крови матери ($r=+0,71$; $p<0,05$), а также средняя положительная корреляция между показателями ДК и IL-6 ($r=+0,55$; $p<0,05$) в крови матери.

IL-2 в основном обеспечивает процессы дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, повышает цитолитическую активность CD8⁺ Т-лимфоцитов, в меньшей степени стимулирует В- систему лимфоцитов (Кузник Б.И., 2012; Ломова Н.А. и соавт., 2012). Выявленный нами факт возрастания

уровня IL-2 на фоне преждевременного разрыва околоплодных мембран также свидетельствует об активации клеточно- опосредованных иммунных реакций.

Как оказалось, возрастание содержания в крови беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек провоспалительных цитокинов закономерно сочеталось со снижением уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10.

По данным литературы IL-4, или В-клеточный фактор роста, продуцируется Th-2, а также макрофагами, клетками стромы, тучными клетками, является антагонистом IL-1, IL-6, TNF- α . IL-4 усиливает экспрессию МНС-1 и МНС-2, пролиферацию NK-клеток, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, а также стимулирует синтез иммуноглобулинов, обеспечивает развитие противовоспалительного действия (Попков В.М., Чеснокова Н.П., 2016; Леплина О.Ю. и соавт., 2014).

В то же время известно, что IL-10 вырабатывается клетками Th-2 типа, моноцитами, цитотоксическими клетками, является иммуномодулятором широкого спектра действия, тормозит секрецию активированными моноцитами IL-1 β , IL-6, TNF- α , одновременно стимулируя пролиферацию В-лимфоцитов, IgA, IgM, IgE, усиливая экспрессию антигенов МСН-2 (Леплина О.Ю. и соавт., 2012; Hu X.B., Ouyang L.Z., Tang L.L., 2013).

Таким образом, снижение содержания в крови пациенток с ПРПО IL-4 и IL-10 свидетельствует о развитии дисрегуляции в лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной системах в условиях активации процессов липопероксидации и относительной недостаточности антиоксидантных механизмов защиты в системе «мать-плацента-плод» (Чеснокова Н.П., Архангельский С.М., Яхамова Н.Н., 2008; Абдуллаева Н. А., 2011).

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что цитокиновый профиль крови у пациенток с изучаемой патологией гестации в период разрыва плодных мембран обнаруживает выраженные изменения баланса в сторону преобладания провоспалительных цитокинов - IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α и

IL-2 при одновременном снижении содержания противовоспалительных интерлейкинов 4 и 10.

Полученные нами результаты относительно характера изменений цитокинового профиля крови матери при изучаемой патологии гестации в определенной степени находят подтверждение их биологического значения в данных литературы. Так, рядом авторов установлено, что при повышении уровня в крови матери провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и снижении противовоспалительного IL-4 возникает риск невынашивания беременности, обусловленного ПРПО (Абдуллаева Н.А., 2011; Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К. и соавт., 2015). В других исследованиях показано, что при нарастании безводного промежутка при ПРПО в сыворотке крови матери и в амниотической жидкости увеличиваются показатели содержания IL-6, TNF- α (Тапильская Н.И., 2002; Барановская Е.И., Жаворонок С.В., Теслова О.А. и соавт., 2011).

Касаясь значимости и новизны полученных нами данных относительно цитокинового статуса в системе «мать-плацента-плод» до начала пролонгации гестации, следует заключить, что результаты проведенных нами исследований могут быть использованы для сравнительной оценки динамических изменений указанных показателей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, и соответственно установления сроков эффективной пролонгации гестации при указанной патологии.

Таким образом, результаты проведенных исследований общесоматического, акушерского статусов пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась ПРПО, а также установление закономерностей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, коагуляционного потенциала крови в период до начала пролонгации гестации позволили значительно расширить существующие представления о патогенезе невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, на молекулярно-клеточном, органном и системных уровнях, а также сформулировать новые патогенетически обоснованные критерии выявления развития воспалительно-

деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе и ССВО в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

Аргументация этих положений представлены в следующих выводах:

1. Проведенное комплексное клинико-лабораторное обследование большого контингента пациенток (512) с недоношенной беременностью, осложненной ПРПО, свидетельствует о гетерогенности этиологических факторов, факторов риска и инициирующих механизмов развития указанной патологии гестации в Саратовском регионе. Наиболее распространенными предикторами дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности являются предшествующая или сопутствующая анемия, экстрагенитальная и генитальная формы патологии воспалительной природы, травматические повреждения эндометрия в результате внутриматочных манипуляций, родов, а также анемия, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, гормональный дисбаланс.

Изучение особенностей микрофлоры содержимого влагалища у пациенток с изучаемой патологией гестации с использованием микроскопического, бактериологического исследований, а также метода полимеразной цепной реакции позволило установить значимость дисбиоза влагалища с преобладанием анаэробных микроорганизмов как одного из этиологических факторов формирования несостоятельности плодных оболочек.

Одним из оригинальных направлений исследования явилось изучение ультраструктуры плодных оболочек, плаценты и плацентарного ложа с использованием сканирующего электронного микроскопа при одновременном проведении УЗИ диагностики, доплерометрии кровотока и кардиотокографии. Данный методический подход к решению проблем недоношенной беременности, осложненной ПРПО, позволил сформулировать новую концепцию патогенеза изучаемой патологии гестации, согласно которой несостоятельность плодных оболочек – это лишь манифестирующее проявление глубоких структурных изменений всего маточно-плацентарного комплекса.

Морфологические изменения в маточно-плацентарном комплексе закономерно сочетались с функциональными признаками внутриутробной гипоксии плода, такими, как снижение вариабельности ритма у плода по данным кардиотокографии, уменьшение индекса амниотической жидкости и толщины плаценты по результатам УЗИ.

2. 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 структур, в том числе плацентарного ложа, плаценты, плодных оболочек, проявляющаяся чрезвычайным возрастанием содержания в крови матери показателей Oxystat, уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов с выраженным универсальным цитопатогенным действием.

3. Усиление свободнорадикального окисления в системе «мать-плацента-плод» возникает на фоне активации антиоксидантных систем, о чем свидетельствует увеличение активности СОД, увеличение показателей TAS и содержания церулоплазмينا в крови матери. Однако активация антиоксидантной системы оказывается относительно недостаточной в связи с чрезмерным усилением свободнорадикальной дегградации 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.

4. Одним из проявлений дезорганизации биосистем на фоне чрезмерного накопления продуктов липопероксидации является развитие эндотелиальной дисфункции при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, на что указывают такие признаки, как уменьшение продукции метаболитов оксида азота и возрастание содержания в крови тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии (sICAM-1). Об активации сосудисто-тромбоцитарного

звена гемостаза свидетельствует увеличение показателя вариабельности распределения тромбоцитов по объему и коэффициента больших тромбоцитов.

6. Развитие процессов аутоинтоксикации и свободнорадикальной дестабилизации клеточных мембран и межклеточного вещества сочетается с нарушениями иммунного статуса, признаками которых являются лимфопения, дефицит CD16+56+ лимфоцитов и CD19+ –В-лимфоцитов, обеспечивающих в условиях физиологической нормы развитие реакций антителозависимого цитолиза клеток, несущих генетически чужеродную информацию, а также выработку иммунных или аллергических антител в условиях формирования воспалительно-деструктивных изменений в системе «мать-плацента-плод» инфекционной или неинфекционной природы. Одним из проявлений нарушений иммунологических механизмов защиты в системе «мать-плацента-плод» является дисрегуляция продукции IgG, IgA и IgM в крови матери.

Обнаруженное нами возрастание уровня иммуноглобулинов G и A в крови у пациенток с изучаемой патологией беременности до начала пролонгации гестации свидетельствует о возможности или усилении антигенной стимуляции иммунной системы матери, или увеличении освобождения их в кровотоки в результате цитолиза лимфоцитов. В свою очередь, снижение продукции IgM позволяет предположить возможное компенсаторное перераспределение синтеза иммуноглобулинов в сторону IgG и IgA, обеспечивающих более длительную защиту от инфекций

7. Об усилении антигенной стимуляции лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной систем в условиях активации свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток до начала пролонгации гестации свидетельствует и выявленные нами изменения цитокинового профиля матери, в частности, нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Так, на фоне повышения содержания в крови матери провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и IL-2 отмечено снижение показателей уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). 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.

Влияние пролонгации гестации на изучаемые параметры общесоматического и акушерского статусов, характер метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод»

Как указывалось выше, одной из задач данного исследования явилось патогенетическое обоснование возможностей повышения эффективности пролонгации недоношенной беременности при ПРПО на основе мониторинга впервые выявленных нами критериев развития ССВО у пациенток с изучаемой патологией гестации в сочетании с традиционно используемыми показателями воспалительно-деструктивных изменений в системе «мать-плацента-плод».

В связи с этим представлялось целесообразным оценить не только традиционные показатели общесоматического, акушерского статусов, но и определить закономерности изменений метаболических и функциональных показателей, свойственных ССВО, в системе «мать-плацента-плод» в динамике пролонгации гестации, т. е. на 5–7 дни наблюдения и лечения пациенток с ПРПО.

Как оказалось, в вышеуказанный период наблюдения пациенток исследуемые параметры акушерского статуса не отличались от таковых до начала пролонгации беременности. По данным микроскопического и бактериологического исследований содержимого влагалища не было выявлено патологической микрофлоры и признаков воспалительного процесса. При оценке общесоматического статуса установлено, что показатели белкового спектра крови, содержания мочевины, общего билирубина, креатинина, активности трансаминаз были сопоставимы со значениями до начала пролонгации беременности. В то же время отмечено возрастание содержания в крови матери С-реактивного белка и фибриногена.

На 5-7 дни пролонгации гестации имели место лимфопения, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, моноцитоз, эритропения, снижение содержания гемоглобина в крови и уровня гематокрита. Одновременно обнаружено ускорение СОЭ по отношению к таковым показателям при физиологическом течении беременности и до начала пролонгации гестации.

В то же время выявлены стабильно высокие показатели Oxystat, содержания в крови матери диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности ферментного звена антиоксидантного статуса и общего антиоксидантного статуса (TAS). Содержание в околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации и уровень активности антиоксидантной системы были сопоставимы с показателями до начала пролонгации гестации. В этот период наблюдения показатели содержания в крови матери молекул средней массы оставались повышенными, как и в период до начала пролонгации гестации, что свидетельствовало о высоком уровне аутоинтоксикации.

Выявленный нами факт активации процессов липопероксидации и аутоинтоксикации сочетался с нарастанием содержания в крови матери молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и одновременным падением уровня метаболитов оксида азота. В то же время уровень тромбоспондина оставался повышенным, как и в предыдущий период наблюдения, по сравнению с таковым показателем при физиологическом течении гестации. Значения содержания в крови матери тромбомодулина оставались в пределах физиологической нормы.

Таким образом, в процессе пролонгации недоношенной беременности с ПРПО отмечалось нарастание признаков эндотелиальной дисфункции – предикторов последующих гиперкоагуляционных сдвигов в системе «мать-плацента – плод», обнаруженных при завершении гестации.

Одновременно установлены тромбоцитопения на фоне сохраняющихся повышенных значений вариабельности тромбоцитов по объему и коэффициента больших тромбоцитов, а также повышение содержания в крови матери

фибриногена при отсутствии изменений таких показателей, как протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, МНО.

При исследовании параметров иммунограммы в данный период наблюдения обнаружено, что абсолютное содержание и процентное соотношение субпопуляций лимфоцитов $CD3^+4^+$, $CD3^+8^+$ достоверно не отличалось от аналогичных показателей у пациенток с физиологическим течением беременности. Сохранялись низкие показатели содержания в крови $CD16^+56^+$ лимфоцитов (NK-клеток) и $CD19^+$ – В-лимфоцитов. В то же время отмечено возрастание содержания в крови $CD45^+/14^+$ (моноцитов) по отношению к таковым показателям при физиологической норме. Как и в предыдущий период наблюдения, имело место повышенное содержание в крови иммуноглобулинов классов G и A по отношению к физиологической норме.

В указанный период, т.е. на 5-7 сутки наблюдения усиливались признаки дисбаланса в крови матери про- и противовоспалительных цитокинов, о чем свидетельствовало дальнейшее нарастание синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α), а также IL-2 по отношению к таковым показателям до начала пролонгации гестации и к физиологической норме. В то же время сохранялся стабильно высокой уровень продукции IL-8 в крови.

В последние годы наряду с установлением закономерностей системных регуляторных процессов в организме матери все больший интерес привлекают локальные механизмы адаптации и дезадаптации, которые реализуются на уровне тканей и клеток фетоплацентарного комплекса при участии цитокинов. Сформировалось четкое представление о продукции цитокинов фетоплацентарным комплексом и их участии как в регуляции нормального развития плода при физиологическом течении беременности, так и в реализации преждевременного прерывания беременности (Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Говорин А.В., 2009; Абдуллаева Н. А., 2011; Шрамко С.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., 2016; Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Куприянова Н.Ю., 2016).

Соответственно данным литературы, в плаценте обнаружены все известные цитокины (Romero R., Nicolaides K, Conde-Agudelo A. et al., 2012). Дисбаланс сложной цитокиновой регуляции может являться причиной невынашивания (Тапильская Н.И., 2002). Однако особенности цитокиновой регуляции течения беременности четко адаптированы к конкретному гестационному этапу за счет стадийной продукции цитокинов во время беременности (Ширшев С.В., 2005). Анализ литературы свидетельствует лишь об единичных исследованиях цитокинового баланса амниотической жидкости при преждевременных родах (Друккер Н.А., Линде В.А., Зенкина З.В. и соавт., 2013). В связи с вышеизложенным одной из задач нашего исследования явилось определение спектра цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF α) в околоплодных водах в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, и сопоставление их уровня с цитокиновым профилем крови матери.

Так, на 5-7 дни пролонгации гестации выявлено возрастание содержания в околоплодных водах провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α , 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. Усиление индуцированного синтеза провоспалительных цитокинов в системе «мать-плацента-плод» является одним из значимых аргументов формирования деструктивных процессов в фетоплацентарном комплексе и реактогенных адаптивных изменений со стороны материнского организма.

Таким образом, комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток на 5-7 сутки пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, позволило выявить наиболее чувствительные критерии метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод», такие, как резкое усиление индуцибельного синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α и IL-2.

Как оказалось, усиление продукции провоспалительных цитокинов закономерно сочеталось с активацией цитокин-опосредованного синтеза острофазных белков, прогрессированием эндотелиальной дисфункции на фоне стабильно высокой активности процессов липопероксидации и аутоинтоксикации.

Следует отметить, что обнаруженные нами у обследуемых пациенток метаболические расстройства в системе «мать-плацента-плод» в динамике пролонгации гестации (на 5-7 сутки) носят нарастающий характер по сравнению с таковыми показателями до начала пролонгации гестации и опережают изменения функционального состояния фетоплацентарного комплекса, регистрируемого с помощью КТГ, УЗИ и доплерометрии.

Таким образом, проведенные нами исследования убедительно свидетельствуют о прогрессировании признаков ССВО в процессе пролонгации гестации и соответственно метаболических расстройств в системе «мать-плацента-плод», которые могут быть использованы в качестве объективных критериев оценки сроков эффективной пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО. Так, уже на 5-7 сутки пролонгации гестации выявлены признаки прогрессирования ССВО, такие как:

1) умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, моноцитоз, тромбоцитопения с повышением показателей вариабельности тромбоцитов по объему и коэффициента больших тромбоцитов;

2) возрастание значений С-реактивного белка и фибриногена;

3) повышение содержания sICAM-1, снижение уровня метаболитов азота в крови матери;

5) возрастание значений провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и IL-2 в крови матери и околоплодных водах.

Дальнейшие исследования, проведенные на 10-14 сутки пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, включающие аналогичную комплексную оценку общесоматического и акушерского статусов, а также ряда показателей ССВО позволили патогенетически обосновать новые

чувствительные критерии определения сроков завершения пролонгации гестации на основе выявления закономерностей влияния сроков пролонгации беременности на те или иные показатели метаболического статуса или функциональное состояние матери и плода.

Так, в результате исследования акушерского статуса в период завершения гестации установлено, что размеры матки у беременных из группы наблюдения соответствовали срокам гестации. Положение и предлежание плода у пациенток с ПРПО оставались прежними. У 68 (45,9%) беременных из группы наблюдения по данным кардиотокографии, а также наружного акушерского исследования выявлено повышение сократительной активности матки. Степень зрелости шейки матки по шкале Bishop соответствовала «созревающей шейке матки». Последнее позволило заключить, что пролонгация гестации способствует деградации коллагена, входящего в состав соединительнотканного каркаса шейки матки, и может быть расценена как преиндукционная подготовка родовых путей к родам.

В соответствии с данными кардиотокографии и доплерометрии у 145 пациенток прогрессировали признаки хронической внутриутробной гипоксии, на что указывало возрастание величин индекса резистентности маточных артерий и артерий пуповины по сравнению с таковыми показателями до начала пролонгации беременности, а также с аналогичными параметрами при неосложненном течении гестации. Одновременно у 3 (2,02%) пациенток с ПРПО на 10–14 сутки пролонгации гестации по данным кардиотокографии обнаружен «немой» ритм ЧСС плода, характеризующийся резким снижением вариабельности сердечного ритма и отсутствием акцелераций, что расценено как признак тяжелой гипоксии плода и явилось показанием для родоразрешения. В то же время по данным УЗИ отмечено резкое снижение величин индекса амниотической жидкости по отношению к таковым показателям при неосложненном течении беременности и в предыдущие периоды наблюдения. При этом у 16 (10,8%) беременных обнаружено снижение индекса амниотической жидкости менее 30 мм, что явилось

показанием для родоразрешения. Безусловно, снижение ИАЖ не всегда связано с излитием значительного количества околоплодных вод. Как известно, одной из причин маловодия является повреждение амниотического эпителия воспалительного генеза (Никулин Л.А., 2008).

Согласно стандартам выжидательной тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, с целью выявления признаков хориоамнионита в динамике пролонгации гестации проводилось микроскопическое и бактериологическое исследование вагинального содержимого. В результате в период завершения гестации у 31 пациентки обнаружены лабораторные признаки инфекции половых путей. Так, в 18,9% наблюдений при световой микроскопии мазков вагинального содержимого имело место увеличение содержания лейкоцитов в поле зрения, что соответствовало 3-4 степени чистоты влагалища. В то же время в 19,6% наблюдений результаты бактериологического анализа вагинального содержимого свидетельствовали о патологических концентрациях ($>10^4$ - 10^5 КОЕ/мл) *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, что было расценено как проявление инфекции половых путей.

При изучении общесоматического статуса 124 пациенток в период завершения гестации было установлено, что показатели термометрии, функции сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем находились в пределах физиологической нормы. В то же время у 24 беременных имело место развитие лихорадочной реакции, сопровождающейся тахикардией, тахипноэ.

В указанный период наблюдения содержание в крови общего билирубина, мочевины оставались в пределах физиологической нормы. Между тем на фоне стабильно высокого содержания в крови фибриногена и сохраняющихся признаков диспротеинемии выявлено резкое повышение уровня С-реактивного белка, возрастание активности аланин – аминотрансферазы и аспартат-аминотрансферазы. Последнее свидетельствует о развитии синдрома цитолиза.

В период завершения гестации выявлено развитие гипохромной анемии, эозинофилии при сохраняющихся лимфопении и умеренного нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево.

Далее в соответствии с поставленными в работе задачами была изучена динамика показателей метаболического, иммунного и цитокинового статусов, коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза в период завершения пролонгации гестации.

Как оказалось, накануне родоразрешения имело место максимальное возрастание уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и показателя Oxystat как в крови матери, так и в околоплодных водах по отношению к таковым показателям при физиологическом течении беременности и предыдущим периодам наблюдения. Одновременно с прогрессирующей активацией процессов липопероксидации выявлено повышение в крови матери содержания молекул средней массы – интегративного показателя аутоинтоксикации.

Таким образом, проведенные нами исследования состояния процессов липопероксидации в системе «мать-плацента-плод» в динамике пролонгации недоношенной беременности при дородовом излитии околоплодных вод позволили установить параллелизм между увеличением срока пролонгации гестации и прогрессирующим увеличением показателей свободнорадикальной дезорганизации биомембран клеток, межклеточных структур, усилением аутоинтоксикации.

Как известно, защита от цитотоксического действия свободных радикалов осуществляется на всех уровнях организации биосистем. Однако на фоне чрезмерного накопления промежуточных продуктов липопероксидации в крови матери и в околоплодных водах не выявлено адекватной активации антиоксидантной системы. Так, содержание церулоплазмينا, активность супероксиддисмутазы, уровень показателя TAS в крови и околоплодных водах соответствовали аналогичным значениям до начала пролонгации гестации.

Избыточное накопление молекул средней массы, продуктов липопероксидации является одним из звеньев развития эндотелиальной дисфункции и нарушения коагуляционного гемостаза. Как оказалось, накануне завершения гестации имело место прогрессирующее возрастание тромбогенной активности эндотелия, характеризующееся увеличением содержания в крови тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), уменьшением уровня метаболитов оксида азота. В то же время отмечено увеличение содержания в крови тромбомодулина.

Как известно, тромбомодулин является мембранным протеином эндотелиоцитов. В результате связывания тромбомодулина с тромбином последний теряет свою свертывающую активность. Таким образом, повышение содержания в крови тромбомодулина свидетельствует о развитии компенсаторной антиагрегантной активности сосудистой стенки.

Усиление тромбогенной активности сосудистой стенки обнаружило патогенетическую взаимосвязь с активацией тромбоцитарного звена гемостаза и развитием гиперкоагуляционных сдвигов. Последнее подтверждалось увеличением показателя вариабельности распределения тромбоцитов по объему и коэффициента больших тромбоцитов на фоне тромбоцитопении и укорочения тромбинового и протромбинового времени, АЧТВ, снижения МНО на фоне стабильно высокого содержания фибриногена в крови.

Сравнительная оценка субпопуляционного представительства лимфоцитов в крови пациенток с изучаемой патологией гестации накануне завершения гестации позволила обнаружить общие закономерности и определенные особенности изменений иммунного статуса, коррелирующие с характером нарушений метаболического статуса и тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционных звеньев гемостаза. Так, на фоне снижения общего количества лимфоцитов, в частности, $CD16^{+}56^{+}$ – NK-клеток, $CD3^{+}4^{+}$ – Т-лимфоцитов имело место возрастание уровня $CD3^{+}8^{+}$ –Т-лимфоцитов. Выявленный нами факт свидетельствует о подавлении функции Т-лимфоцитов, антителозависимого цитолиза при участии натуральных киллеров и компенсаторном усилении

киллерной функции $CD3^{+}8^{+}$ –Т-лимфоцитов. Одновременно имело место возрастание содержания в крови $CD45^{+}/14^{+}$ (моноцитов), обеспечивающих неспецифические механизмы резистентности за счет фагоцитоза и продукции цитокинов. В данный период наблюдения сохранялся сниженный уровень $CD 19^{+}$ – В- лимфоцитов, в то же время антителопродуцирующая способность В-лимфоцитов претерпевала определенные сдвиги, при этом уровень IgG снижался по отношению к таковому показателю в период до начала пролонгации гестации, содержание IgA оставалось стабильно высоким, а уровень IgM не изменялся на протяжении всех периодов наблюдения.

Не исключено, что снижение уровня IgG в крови матери связано с активным транспортом данного иммуноглобулина через фетоплацентарный барьер (Сидорова И.С. и соавт., 1999). Так, установлено, что во время родов в крови у плода уровень IgG (в основном иммуноглобулинов матери) может превышать содержание такового в крови матери (Костинов М.П., Шмитько А. Д., Бочарова И.И., 2014).

Через плаценту проникают различные субклассы иммуноглобулинов IgG, в особенности IgG₁ и IgG₃, благодаря большей аффинности к ним Fc-рецепторов трофобласта. Переходящие через плаценту IgG имеют существенное значение для обеспечения специфического пассивного иммунитета и торможения активности антителообразования за счет поддержания иммуносупрессии через Fc-рецепторы Т-лимфоцитов (Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., 2015).

Целью последующих наблюдений являлось исследование цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод накануне завершения гестации. При этом обнаружено прогрессирующее возрастание уровней IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α при стабильно высоком содержании IL-8 по сравнению с показателями физиологической нормы и предыдущих периодов наблюдения.

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, свидетельствующая о высокой патогенетической значимости свободнорадикальной дестабилизации

биомембран клеток и липидных компонентов биологических жидкостей в активации индуцибельного синтеза цитокинов.

В то же время показатели уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в крови матери и в околоплодных водах оставались стабильно низкими по сравнению с физиологической нормой.

Согласно данным литературы, активация экспрессии провоспалительных цитокинов является одним из иммунноопосредованных стимуляторов родовой деятельности (Romero R., Friel L., Edwards D. A., et al., 2010). Установлено, что IL-1 β , TNF- α усиливают сократительную деятельность матки (Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., 2004). А процесс «созревания» шейки матки связывают с повышенной концентрацией IL-6 и IL-8 (Арутинян Т.Г., Эльжорукаева Ж.А., Саркисова Е.И. и соавт., 2013). В свою очередь возрастание в околоплодных водах уровня IL-6 при неизменном содержании IL-8 коррелирует с дискоординированной родовой деятельностью (Кузьмина О.А., 2006).

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 предикторов развития родовой деятельности на фоне развития ССВО в ответ на воспалительно-деструктивные изменения в фетоплацентарном комплексе в период пролонгации гестации.

Резюмируя вышеизложенные данные в целом, следует заключить, что проведенные нами исследования общесоматического, акушерского, метаболического, иммунного и цитокинового статусов в системе «мать-плацента-плод», мониторинг показателей функционального состояния плода позволили выявить закономерности влияния на интенсивность развития ССВО и соответственно обнаружить наиболее чувствительные критерии развития деструктивных изменений со стороны фетоплацентарного комплекса, предшествующие и предопределяющие развитие клинически выраженных проявлений хориоамнионита. На основе диссертационного исследования

определены следующие проявления развития ССВО накануне родоразрешения (10-14 сутки пролонгации гестации):

1) нарастание признаков фетоплацентарной недостаточности, объективными критериями которой явились уменьшение толщины плаценты, снижение вариабельности ритма у плода, а также возрастание величин индекса резистентности маточных артерий, артерий пуповины и резкое снижение индекса амниотической жидкости;

2) гипохромная анемия на фоне нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении, эозинофилии;

3) прогрессирующая активация процессов липопероксидации и соответственно возрастание показателей содержания в крови и околоплодных водах малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, уровня Oxstat;

4) прогрессирующее развитие аутоинтоксикации, объективным критерием которой явилось увеличение содержания в крови молекул средней массы, достигающее максимума в период завершения гестации;

5) активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, на что указывало увеличение содержания в крови тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), уменьшение уровня метаболитов оксида азота, а также тромбоцитопения, повышение показателей среднего объема тромбоцита, вариабельности тромбоцитов по объему, коэффициента больших тромбоцитов, снижение значений ПВ, МНО, АЧТВ, ТВ;

6) развитие синдрома цитолиза, показателем которого явилось возрастание в крови матери активности трансаминаз (ALT, AST);

7) субпопуляционные сдвиги со стороны Т- и В- систем лимфоцитов у матери - снижение уровня $CD3^{+4^{+}}$ и возрастание уровня $CD3^{+8^{+}}$ – Т-лимфоцитов, падение содержания в крови IgG;

8) прогрессирующее по мере увеличения сроков пролонгации возрастание содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и IL-2 в крови матери и околоплодных водах.

Целью последующих наблюдений явился анализ эффективности выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при ПРПО для объективной оценки традиционных принципов определения сроков пролонгации гестации и ее завершения.

Оценка эффективности традиционных методов выжидательной тактики ведения беременных

Как указывалось выше, средний показатель продолжительности пролонгации гестации составил 10-14 суток. Показаниями для завершения гестации явились критерии, указанные в инструктивных документах федерального значения (Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011г. №15-4/10/2-12700 «Преждевременные роды»; информационное письмо «Преждевременный разрыв плодных оболочек. Современные подходы к диагностике и лечению» Медиабюро «Status Praesens», 2011 г.; клиническое руководство «Преждевременный разрыв плодных оболочек» (Преждевременное излитие вод) ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова», 2013 г.; протокол «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014 г.). Последние включают развитие в динамике пролонгации гестации хориоамнионита, выраженного маловодия, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечения при предлежании плаценты, декомпенсированного состояния плода.

Анализ показаний к завершению пролонгации гестации у 148 пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась ПРПО, свидетельствовал, что в 25,0% наблюдений причиной для родоразрешения явились 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 обнаружение выраженного маловодия по данным УЗИ. Как показала стереоультраскопия плодных оболочек, плаценты, плацентарного ложа, в основе снижения продукции околоплодных вод лежит повреждение щеточной

каймы структур всего маточно-плацентарного комплекса. Критерием завершения гестации в 2,02% наблюдений явилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. И наконец, в 2,02% случаев 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%). Как известно, быстрое и стремительное течение родов – это одна из причин родового травматизма для матери и плода.

Обращает на себя внимание высокий процент (43,9%) оперативного родоразрешения, в том числе в 76,9% наблюдений операция кесарево сечение выполнена в экстренном порядке. Последнее создает определенные проблемы для акушеров и пациенток (Гребенкин Б.Е., Заплата В.С., Беда Ю.В., 2009).

Течение послеродового периода в 12,4% наблюдений осложнилось субинволюцией матки.

Главным критерием эффективности пролонгирования недоношенной беременности в условиях длительного безводного промежутка являются перинатальные исходы.

Касаясь положительной значимости пролонгации гестации, следует отметить, что применение выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод способствует ускорению морфофункционального развития лимфоидной ткани и активации клеточно-опосредованных иммунных реакций. Так, у детей, рожденных от матерей из группы наблюдения, имела место активация гуморальных В-зависимых иммунных реакций и антителозависимого цитолиза генетически чужеродных клеток при участии CD16⁺ 56⁺ лимфоцитов. В то же время выявлено некоторое снижение уровня CD3⁺8⁺ Т-лимфоцитов, обеспечивающих

киллерную функцию и продукцию лимфокинов – медиаторов гиперчувствительности клеточного типа.

Далее был проведен сравнительный анализ перинатальных исходов у 148 детей, рожденных от матерей после применения выжидательной тактики ведения беременности при ПРПО, и у 181 ребенка при применении активной тактики ведения указанной патологии гестации в аналогичные сроки беременности.

В результате установлено, что пролонгирование беременности в сроки 28-34 недели гестации при преждевременном излитии околоплодных вод 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 ИВЛ (с 26,46% до 19,19%), частоты встречаемости внутрижелудочковых кровоизлияний (с 14,05% до 8,08%).

Таким образом, проведенная нами 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 согласно нормативных документов сопряжено с высоким риском осложнений и urgentных акушерских ситуаций, что требует оптимизации принципов пролонгации гестации.

Резюмируя в целом результаты проведенного исследования, необходимо заключить следующее:

1. Последовательное изучение этиологических факторов, факторов риска, оценка общесоматического и акушерских статусов, функционального состояния системы «мать-плацента-плод» с использованием современных информативных методов исследований позволили сформулировать новую концепцию патогенеза невынашивания беременности при ПРПО. Согласно полученным данным в основе невынашивания беременности в сроки гестации 28-34 недели лежат

глубокие структурные нарушения не только в плодных мембранах, но и в плаценте, плацентарном ложе, формирующиеся на фоне выраженных метаболических и функциональных расстройств в системе «мать-плацента-плод». Несостоятельность плодных оболочек – это лишь ярко выраженный манифестирующий симптом изучаемой патологии гестации.

2. Установление этиологических факторов и факторов риска невынашивания беременности при ПРПО дало возможность определить их патогенетическую взаимосвязь с иницирующими механизмами развития изучаемой патологии гестации – формированием оксидативного стресса и соответственно активацией процессов липопероксидации – универсального типового процесса, приводящего к разрушению биомембран клеток, межклеточных структур, а также модификации растворимых компонентов биологических жидкостей. Независимо от особенностей пусковых этиологических факторов, активация свободнорадикальных процессов является эфферентным звеном дезинтеграции биосистем. Важная роль в инициации оксидативного стресса, образовании активных форм кислорода при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, должна быть отведена таким формам экстрагенитальной и генитальной патологии, предшествующим или сопутствующим развитию данной патологии гестации, как воспалительные процессы (в 100% наблюдений), анемия (в 65%), недифференцированная дисплазия соединительной ткани (26%), гормональный дисбаланс (27%), а также многоводие и маловодие (33%), усиление моторики матки (45%).

Четкое определение факторов риска развития невынашивания беременности, осложненной ПРПО, позволило рекомендовать комплекс профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития указанной патологии гестации как на этапе прегравидарной подготовки, так и в течение беременности. Последние включают лечение анемии, коррекцию гормонального дисбаланса, санацию очагов инфекции, профилактику аборт, купирование симптомов фетоплацентарной недостаточности.

3. Впервые на основе мониторинга показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, эндотелиальной дисфункции, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза, не используемых ранее в практике акушеров, установлены закономерности патогенеза формирования невынашивания беременности при ПРПО, выявлены новые объективные высокочувствительные критерии оценки влияния выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при дородовом излитии околоплодных вод для определения оптимальных сроков эффективной пролонгации гестации и ее завершения.

4. Последовательный анализ исходов преждевременных родов для матери и новорожденного при пролонгации недоношенной беременности, осложненной ПРПО, свидетельствует о необходимости оптимизации традиционных методов и принципов выжидательной тактики ведения гестации, рекомендуемых инструктивными документами. В то же время установлены и определенные преимущества выжидательной тактики ведения недоношенной беременности по сравнению с активным родоразрешением. Практическая значимость проведенного в работе комплексного клинико-лабораторного обследования пациенток с недоношенной беременностью при ПРПО нашла отражение в разработанном алгоритме диагностики и анализе влияния пролонгации гестации на традиционно используемые критерии оценки общесоматического и акушерского статусов пациенток, а также ряд показателей состояния метаболического, иммунного, цитокинового статусов, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, обнаруживающих параллелизм со сроками пролонгирования гестации, динамическим взаимодействием реакций адаптации и повреждения.

ВЫВОДЫ

1. Проблемы этиологии, патогенеза и совершенствования методов ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек при сроках гестации 22-34 недели, являются актуальными 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 инфекционного-воспалительной природы экстрагенитальной и/или генитальной локализации, дисбиоз влагалища, общесоматические расстройства неинфекционной природы (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 сканирующей электронной микроскопии позволило установить глубокие нарушения ультраструктуры плодных оболочек, плаценты и плацентарного ложа, сочетающихся с нарушениями функциональной активности фетоплацентарного комплекса.

Патогенетически значимыми критериями развития синдрома системного воспалительного ответа в процессе пролонгации беременности являются нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз, тромбоцитопения, ускорение СОЭ 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 МДА и ДК, увеличение активности СОД, показателей TAS 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 (МДА, ДК), 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 (sICAM-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, характеризующиеся 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 IgG 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 (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и IL-2 при одновременном падении уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). По мере пролонгации гестации возникает прогрессивное снижение содержания в крови матери и околоплодных водах IL-4, IL-10 и возрастание уровней IL-1 β , IL-6, TNF- α , а также IL-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, недоношенной беременностью 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, что 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 IL-1 β , IL-6, IL-2, TNF- α), активации вазоконстрикторной и тромбогенной активности сосудистой стенки (по содержанию в крови тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), метаболитов оксида азота).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Невынашивание беременности, обусловленное преждевременным разрывом плодных оболочек, является значимой причиной перитальной заболеваемости и смертности и одной из часто встречающейся форм патологии гестации в различных регионах России, в том числе и в Саратовском, что требует дальнейшего совершенствования как лечебных, так и профилактических мероприятий.

1. В целях профилактики невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, необходимо анализировать катamnестические и анамнестические данные пациентов при амбулаторном или стационарном наблюдении, для выявления факторов риска развития вышеуказанной патологии гестации. В соответствии с результатами диссертационного исследования к числу наиболее часто встречающихся факторов риска невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, относятся: гипоксические состояния (анемии различного генеза); экстрагенитальные заболевания инфекционной природы, предшествующие или сопутствующие гестации (хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, хронический бронхит, кариес, хронический гастрит, хронический токсоплазмоз, ВИЧ-инфицирование, хронические гепатиты, туберкулез); воспалительные заболевания генитального тракта (хронический аднексит, фоновые заболевания шейки матки, кольпит, дисбиоз влагалища); травматические повреждения матки, истмико-цервикальная недостаточность, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, нарушения эндокринного статуса.

2. При выявлении факторов риска невынашивания беременности, обусловленного ПРПО, 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. Снижению риска развития указанной патологии гестации способствуют профилактика абортов, пропаганда методов контрацепции, социальная реабилитация пациенток высокой группы риска.

3. Пациенткам группы высокого риска по невынашиванию беременности, обусловленному ПРПО, в течение гестации необходимо провести курс лечебных мероприятий, направленных на предупреждение развития симптомов фетоплацентарной недостаточности, включающий в том числе назначение гормональной поддержки микронизированным прогестероном, антиоксидантов, антианемической и, в случае необходимости, антибактериальной терапии.

4. При решении вопроса о пролонгации гестации необходимо провести оценку не только общесоматического и акушерского статусов пациенток в соответствии с общепринятыми традиционными клинико-лабораторными методами диагностики, но и определить исходные (до начала пролонгации недоношенной беременности) показатели метаболического, цитокинового, иммунных 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. К последним относятся оценка 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 IL-1 β , IL-6, IL-2, TNF- α), развития эндотелиальной дисфункции (по содержанию в крови тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), метаболитов оксида азота).

Наиболее информативными критериями развития реакций дезадаптации матери и плода в процессе пролонгации гестации являются показатель Oxystat и уровень TNF- α в крови матери и околоплодных водах, а также МСМ в крови

матери, прогрессивно возрастающие по мере увеличения сроков выжидательной тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

7. Учитывая тенденцию к уменьшению продолжительности родового акта у пациенток, у которых была применена выжидательная тактика ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, показано в процессе преждевременных родов проведение токолитической терапии, что позволит существенно снизить риск акушерского травматизма для матери и плода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- КПЦСО – клинический перинатальный центр Саратовской области
- ДК – диеновые конъюгаты
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КТГ – кардиотокография
- МДА – малоновый диальдегид
- МНО – международное нормализованное отношение
- МСМ – молекулы средних массы
- ПВ – протромбиновое время
- ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ССВО – синдром системного воспалительного ответа
- СОД – супероксиддисмутаза
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ТВ – тромбиновое время
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- Ig – иммуноглобулин
- IL – интерлейкин
- НК - клетки – натуральные киллеры
- Oxystat – количественное определение перекисей
- CD - кластер дифференцировки
- sICAM-1 – молекулы клеточной адгезии
- TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева Н.А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 2. – С. 23–26.
2. Абрамченко В.В., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р. Индукция родов и их регуляция простагландинами. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 288 с.
3. Азнабаева Л.Ф., Плотникова С.В., Сафуанова Г.Ш. Предикторы воспаления (sICAM-1 и провоспалительные цитокины) у больных острым лейкозом // *Цитокины и воспаление*. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 38–42.
4. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой тела // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2011. – № 3. – С. 183–189.
5. Акарачкова Е.С., Котова О.В., Вершинина С.В. Стресс и расстройства адаптации // *Лечащий врач*. – 2014. – № 6. – С. 12–14.
6. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, В.В. Моррисон [и др.] / под ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2012. – С. 114–162.
7. Акушерство: национальное руководство / под общ. ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой; АСМОК, Рос. об-во акушеров-гинекологов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 608 с.
8. Алгоритм ведения преждевременных родов при преждевременном излитии околоплодных вод / Л.Н. Кеда, В.А. Лискович, Е.П. Ганчар, В.Л. Зверко // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2011. – № 6. – С. 4–10.
9. Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек: информ. письмо / под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордянц. – М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. – 20 с.

10. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. – 128 с.
11. Альфонсов В.В., Альфонсова Е.В. Механизм развития морфологического эквивалента ДВС-синдрома // Тромбоз, гемостоз и реология. – 2010. – № 1. – С. 44–51.
12. Анализ уровня экспрессии CD56 И CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки / И.В. Кудрявцев, А.Г. Борисов, А.Е. Волков [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 30–35.
13. Антибактериальная терапия при недонашивании и дородовом излитии околоплодных вод / К.С. Подтетенев, А.А. Оразмурадов, Е.А. Шишкин [и др.] // Вестник РУДН. Сер.: Медицина, акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 294–290.
14. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова [и др.]. – М.: Триада-Х, 2013. – 485 с.
15. Антропова И.П., Юшков Б.Г. Исходное функциональное состояние эндотелия и реакция системы гемостаза на крупное хирургическое вмешательство // Тромбоз, гемостоз и реология. – 2015. – № 4 (64). – С. 50–58.
16. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, № 1. – С. 37–39.
17. Арутюнян Т.Г., Линде В.А., Эльжорукаева Ж.А. Роль кортикотропин- рилизинг гормона в инициации родовой деятельности // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 26–29.
18. Аскорбиновая кислота и экспрессия генов / Р.В. Кунакова, Р.А. Зайнуллин, Л.У. Джемилева [и др.] // Вестник академии наук Республики Башкортостан. – 2015. – Т. 20, № 2 (78). – С. 5–13.
19. Ассоциация полиморфизма гена ESR1 преждевременным разрывом плодных оболочек / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, А.Е. Донников [и др.]

др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 12. – С. 811–814.

20. Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова О.В. Сигнальные молекулы как биомаркеры прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод (клинико-диагностические аспекты) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 6. – С. 19–27.

21. Баев О.Р., Васильченко О.Н, Кан Н.Е. Преждевременный разрыв плодных оболочек: клинич. руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 35 с.

22. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 17–20.

23. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 83–88.

24. Барановская Е.И. Акушерство: учебник. – Минск: Вышэйшая школа, 2014. – 287 с.

25. Барановская Е.И., Лосицкая О.А. Методы ведения беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек (излитии околоплодных вод) и недоношенной беременности (инструкция по применению). – Минск: Изд-во БГМУ, 2014. – 12 с.

26. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.

27. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 224 с.

28. Батрак Н. В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. Особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов фагоцитами при невынашивании беременности ранних сроков // Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи в свете «Концепции демографической политики на период до 2025 года». – Иваново, 2014. – С. 104–106.

29. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: Бином, 2008. – 240 с.

30. Бернс С.А., Шмидт Е.А. Роль генетической составляющей системного воспалительного ответа в формировании мультифокального атеросклероза // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 3–4. – С. 250–255.

31. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов / А.Е. Коваленко, Н.И. Калинина, М.В. Алексеенкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 43–47.

32. Биохимические методы исследования в клинике / под ред. А.А. Покровского. – М.: Медицина, 1969. – 112 с.

33. Богданович Р.Н., Бередовая Т.А., Лукьянов П.А. Значение определения гомонов фетоплацентарной системы и трофобластического β 1-гликопротеина у беременных с угрозой невынашивания для диагностики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 3–6.

34. Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 6. – С. 12–18.

35. Болотских В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 2. – С. 3–13.

36. Болотских В.М. Факторы риска развития преждевременного излития околоплодных вод // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, спец. вып. – С. 20–21.

37. Болотских В.М., Афанасьева М.Х., Борисова В.Ю. Преждевременное излитие околоплодных вод: проблемы диагностики и родовозбуждения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 2. – С. 18–24.

38. Болотских В.М., Милютин Ю.П. Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 4. – С. 104–116.
39. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1998. – № 5. – С. 107–112.
40. Борисенко Л.Г., Мирная Е.А. Диагностика и комплексное лечение заболеваний периодонта : учеб.-метод. пособие. – Минск : БГМУ, 2014. – 63 с.
41. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Современный взгляд на проблему невынашивания беременности инфекционного генеза // Ремедиум Приволжья.– 2016. – Т. 143, № 3. – С.19–24.
42. Братчикова О.А., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. Ультразвуковая диагностика послеродового эндомертита // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 65–69.
43. Вавилова Т.В. Тромбоэмболические осложнения и лабораторные исследования системы гемостаза. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
44. Венцковская И.Б., Белая В.В., Загородняя А.С. Преждевременные роды – проблемы и перспективы их решения // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 4. – С. 10–11.
45. Верясов В.Н., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Роль Т-регуляторных клеток при беременности // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 6–11.
46. Виноградова О.П., Бирючкова О.А., Бардаш Е.Г. Сальпингоофорит с позиции синдрома системного воспалительного ответа // Наука в современном информационном обществе: материалы V Междунар. науч.-практ. конф. – North Charleston, SC: Create Space, 2015. – С. 156–158.
47. ВИЧ-инфекция и беременность / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова [и др.]. – Минск: [Б. и.], 2011. – 201 с.

48. Возможности современного акушерства при преждевременных родах / Т.В. Марковская, С.И. Михалевич, С.Л. Якутовская [и др.] // Медицинские новости. – 2015. – № 2. – С. 11–15.

49. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 3. – С. 29–33.

50. Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза // Фармация и фармакология. – 2012. – Прил. 1. С. 8–17.

51. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 57–65.

52. Воспаление (Системные изменения в организме при воспалении: Хроническое воспаление): метод разработки для самостоятельной работы студентов медицинских вузов / под ред. Т.Е. Потемкиной, В.А. Лялева, С.В. Кузнецовой. – Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад., 2010. – 33 с.

53. Воспаление: этиология, патогенез, патогенетическое обоснование принципов терапии / Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, О.Л. Морозова [и др.] // Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2008. – 120 с.

54. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.

55. Гаврилова А.А., Парыгина А.Н. Сверхранные и ранние преждевременные роды: спорные вопросы // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 24–29.

56. Генинг Т.П., Антонеева И.И. Роль цитокинов (TNF α , IF γ и IL-1 β) в развитии локальных полимодальных эффектов при прогрессировании рака яичников // Креативная хирургия и онкология. – 2009. – С. 20–23.

57. Глухова Т.Н., Салов И.А., Аржаева И.А. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11–1. – С. 30–32.

58. Гребенкин Б.Е., Заплатина В.С., Беда Ю.В. Кесарево сечение в современных условиях // *Практическая медицина*. – 2009. – № 2 (34). – С. 72–74.

59. Гришкова М.В., Кутузова Н.М. Роль молекулярных шаперонов в развитии нейродегенеративных заболеваний (обзор литературы) // *Земский врач*. – 2013. – № 2. – С. 26–28.

60. Груздев С.А. Иммуноэкспрессия маркеров ворсинчатого хориона при нормальной и неразвивающейся беременности с ретрохориальной гематомой: автореф. дис. ... канд. мед наук. – Ульяновск, 2013. – 26 с.

61. Гусев Е.Ю., Черешев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Эволюционные аспекты. Ч. 2 // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2013. – № 1. – С. 3–14.

62. Дегтярев О.В., Меснянкина О.А. Диспротеинемия как один из факторов патогенеза псориаза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2014. – № 5. – С. 36–39.

63. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Патология системы гемостаза. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 288 с.

64. Диагностика и терапия бактериального вагиноза при беременности / К.В. Шалепо, В.В. Назарова, Ю.Н. Менухова [и др.] // *Педиатр*. – 2014. – № 3. – С. 86–96.

65. Диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза по маркерам гемостаза и воспаления / О.П. Виноградова, О.А. Бирючкова, Г.В. Коршунов [и др.] // *Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал) Modern Research of Problems*. – 2014. – № 9. – С. 41.

66. Диагностическое значение острофазных белков при гнойно-воспалительных заболеваниях тела матки / С.В. Шрамко, С.В. Архипова, Л.Г. Баженова [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. – № 3. – С. 112–117.

67. Динамика содержания лактогенных и стрессорных гормонов в крови у женщин в период беременности / Х.Д. Дюсембин, А.Г. Смирнова, Г.А. Куанышбекова [и др.] // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 6. – С. 114–118.

68. Дмитриенко К.В. Родоразрешение женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности с учетом параметров воспалительного ответа: автореф. дис. ... канд. мед наук. – Барнаул, 2014. – 24 с.

69. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Копылова Ю.В. Возможности терапии угрозы преждевременных родов // Гинекология. – 2016. – № 1. – С. 68–70.

70. Довжикова И.В. Влияние активации персистирующей вирусной инфекции в ранние сроки беременности на продукцию эстрогенов в плаценте // Системный анализ в медицине: материалы VIII Междунар. конф. / под общ. ред. В.П. Колосова. – Благовещенск, 2014. – С. 106–109.

71. Дородовое излитие околоплодных вод. Выжидательная тактика ведения. Преимущества. Ретроспективный анализ / Э.С. Сулеимова, Н.Ж. Джарделиева, Б.К. Кабыл [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 3. – С. 11–12.

72. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10 (2). – С. 210–214.

73. Ерофеев Б.Б., Иозефсон С.А., Ерофеева Л.Г. Содержание гормонов фетоплацентарного комплекса при преждевременных родах // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 69–71.

74. Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра: справ. практ. врача. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 340 с.

75. Забозлаев Г.Ф. Патоморфология матки, плацентарного ложа и плаценты при нарушении родовой деятельности специальность: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 39 с.

76. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – № 4.– С. 19–25.

77. Затраты общества, связанные с недоношенностью / М.Р.Г. Каррапато, М.Х.Р. Феррейра, Ф.Р. Соза, А. Мартинс, И. Монтейро // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2014. – № 1. – С. 43–50.

78. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Семенов В.В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии / под ред. Э. К. Айламазян. – СПб.: Нордмедиздат, 2005. – 304 с.

79. Изменения местной специфической защиты и системного воспалительного ответа при хроническом бронхите вирусной этиологии у беременных / Н.Н. Гориков, Л.Г. Нахамчен, Н.Н. Волкова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 45. – С. 84–87.

80. Иммунологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т.Егорова[и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2. – С. 62–66.

81. Интерлейкин-1 и дисфункция системы гемостаза / Г.В. Андреев, А.Т. Ашмарин, М.А. Карабасов, Л.В. Лютова // Нейрохимия. – 2009. – Т. 25, № 1–2. – С. 124–127.

82. Инфекции, передающиеся половым путем: клинич. лекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 160 с.

83. Инфекционный процесс / под ред. Н. П. Чесноковой, А. В. Михайлова. – М.: Академия естествознания, 2006. – 434 с.
84. Инфекция в акушерстве и гинекология / под ред. Э.Э. Петерсен; пер. с англ.; под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕД пресс-информ, 2007.– 352с.
85. Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2014. – 328 с.
86. Караганова Е.Я., Карабанович Я.В. Ведение своевременных родов при преждевременном излитии околоплодных вод // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 1. – С. 24–30.
87. Каримова У.А., Олимова Л.И. Современное представление об этиопатогенезе и ведении женщин с дородовым разрывом плодных оболочек // Вестник Педагогического университета. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 134–141.
88. Каюмова Д.Т. Перинатальные исходы при преждевременных родах // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 90–96.
89. Кейрс М. Разрыв плодного пузыря до начала родов // Руководство по эффективной помощи при беременности и родах / М. Энкин, М. Кейрс, М. Ренфрью, Д. Нейлсон; пер. с англ. Л. П. Симбирцева. – СПб.: Нордмед-Издат, 1999. – С. 201–202.
90. Кетлинский С. А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
91. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г., Нкане Нкоза М.М. Стресс и дезадаптация // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 30. – С. 1859–1864.
92. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 4. – С. 266–279.
93. Клиническая аллергология и иммунология / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кошкина. – М.: Медицина, 2009. – 450 с.

94. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Н. Е. Кан, М. В. Санникова, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 14–18.

95. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек / Н.Е. Кан, М.В. Санникова, Э.Ю. Амирасланов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 3.– С. 12–18.

96. Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 128–135.

97. Козлов П.В. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек при недоношенной беременности. Прогнозирование. Тактика ведения. Перинатальные исходы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 45 с.

98. Козловская И.А. Особенности клинического течения срочных родов при преждевременном излитии околоплодных вод: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 24 с.

99. Концепция плацентарной недостаточности / В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов, Т.А. Воронина [и др.] // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 28–31.

100. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Неокессарийский А.А. Организация и цитохимические особенности барьерных структур плаценты человека // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 3. – С. 63–65.

101. Краюшкин А.И., Багрий Е.Г., Алиева Э.А. Морфологические особенности плацент у многорожавших женщин с бессимптомной бактериурией // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 15–20.

102. Кузибаева Р.К. Причины и результаты преждевременных родов // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 67–71.

103. Кузнецов Р.А. Патоморфология, профилактика и коррекция плацентарной недостаточности у крыс: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 25 с.

104. Кузнецова И.В. Роль окислительного стресса и антиоксидантой защиты в репродукции человека // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 116–121.
105. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. I. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2 (50). – С. 12–23.
106. Кузник Б.И., Витковский Ю.А. Иммунный ответ и система гемостаза – проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: труды проблемной комиссии при Межведомственном науч. совете по гематологии и трансфузиологии РАМН. – Барнаул, 2000. – С. 119–127.
107. Кузьмина О.А. Состояние иммунологических факторов и цитокинов у рожениц с дискоординированной и чрезмерно сильной родовой деятельностью // Вестник Харьковского университета им. В.Н. Каразина. – Сер.: Медицина. – 2006. – № 12 (720). – С. 86-89.
108. Кулаков В.И, Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
109. Лазарева Г.А., Ведощенко Т.В. Восходящее инфицирование как причина преждевременных родов // Научные ведомости. Сер.: Фармация. – 2013. – Вып. 24, № 25 (168). – С. 132–137.
110. Лебедева А.В., Зотова О.А., Черняева В.И. Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверхранными преждевременными родами //Фундаментальная и клиническая медицина.– 2017.–№ 4.–С.27–31.
111. Лифшиц В.М. Лабораторные тесты при заболеваниях человека: справочник для врачей. – М.: Медицина, 2003. – 361 с.
112. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.Е. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23–27.

113. Ломунова М.А., Талеев В.Ю. Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействия с иммунной системой // Иммунология. – 2007. – № 1. – С. 50–58.

114. Макаров О.В., Бахарева И.В. Современные представления о внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 10–13.

115. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 448 с.

116. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 3. – С. 7–21.

117. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 3 (49). – С. 207–212.

118. Манухин И.Б., Бурдули Г.М., Селиванова Г.Б. Сепсис после осложненных родов // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 34–38.

119. Маркеры системного воспаления и компоненты системных матриксных металлопротеиназ – тканевых ингибиторов металлопротеиназ при различных стадиях хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Егорова, М.А. Кузьмина, В.В. Мазур [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 139–142.

120. Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 104–107.

121. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах / Ю.В. Кореновский, Л.М. Синельникова, О.Н. Фильчакова [и др.] // Бюллетень ВСНЦСО РАМН. – 2012. – № 5(87). – С. 146–149.

122. Матриксные металлопротеиназы -2, -7, -8, -9 и их тканевой ингибитор 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции / Е.С. Герштейн, В.В. Муштенко, Е.А. Короткова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 2. – С. 94–101.

123. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 86–89.

124. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е. Клинико-лабораторные проявления инфекционного процесса у детей с ранним врожденным сифилисом // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 1 (60). – С. 25–27.

125. Межитова Н.М., Данилова В.В., Овчаренко С.С. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1 (2). – С. 32–33.

126. Межклеточные молекулы адгезии sICAM-1 в диагностике доклинического атеросклероза у больных артериальной гипертонией без метаболических нарушений / Н.А. Николаев, С.С. Бунова, А.В. Нелидова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 1. – С. 109–110.

127. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 364 с.

128. Преждевременные роды: метод. письмо Минздравсоцразвития России от 16 дек. 2011 г. № 15-4/10/2-12700. – М., 2011. – 31 с.

129. Милованов А.П. Патология мать – плацента – плод. – М.: Медицина, 1999. – 447 с.

130. Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. – Красноярск: ЛИТЕРА-принт, 2009. – 161 с.

131. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутриутробное развитие человека. – М.: Медицина, 2006. – 382 с.
132. Михайлов А.В., Иванов Д.О. Плод и новорожденный как пациенты. – СПб.: Петрополис, 2015. – 1272 с.
133. Молекулярно-клеточные механизмы дестабилизации околоплодных оболочек и дородового отхождения околоплодных вод / Л.И. Дятлова, А.В. Михайлов, Н.П. Чеснокова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 644–648.
134. Морфофункциональная характеристика ворсинчатого хориона в ранние сроки беременности при наличии урогенитальной инфекции / Л.Р. Мустафина, Е.В. Хон, С.В. Логвинов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 19–22.
135. Мустафьева А.Г., Кузьмин В.Н. Ретроспективный анализ анамнеза беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек // Естественные и технические науки. – 2015. – № 2 (80). – С. 32–36.
136. Наблюдение амбулаторного пролонгирования беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек до достижения срока жизнеспособности плода / Ю.Э. Доброхотова, А.С. Оленев, П.А. Кузнецов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 4. – С. 59–61.
137. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. / В.Н. Серов, Н.М. Пасман, В.Г. Стуров [и др.]. – Новосибирск: СОВА, 2011. – 180 с.
138. Начаров П.В., Клячко Л.Л., Янов Ю.К. Цитокины в патогенезе средних отитов // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 5–11.
139. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 16–20.
140. Николаева Л.Б., Тимощук Г.И., Тришкин А.Г. Фетоплацентарная недостаточность: профилактика, диагностика, лечение: метод. рекомендации. – Кемерово: Кузбассвуиздат, 2004. – 66 с.

141. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. Перинатальные факторы риска инфицирования плода, патологии и смерти в перинатальном и младенческом возрасте // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 29–34.

142. Определение IL-1 β , вырабатываемого клетками крови человека в присутствии белков γ -глобулиновой фракции и их металлокомплексов / С.Б. Чекнев, И.Е. Ефремова, Л.С. Писковская [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 497–502.

143. Организация и цитохимические особенности барьерных структур плаценты человека / Д.Э. Коржевский, В.А. Отеллин, А.А. Неокессарийский [и др.] // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 3. – С. 63–65.

144. Орлова В.С., Калашникова И.В., Набережнев Ю.И. Подходы к ведению недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод // Научные ведомости. Сер.: Медицина. Фармация. – 2010. – Вып. 11, № 16 (87). – С. 13–22.

145. Особенности секреции провоспалительных цитокинов тканью ворсинчатого хориона при невынашивании беременности / О.Н. Павлов, Л.А. Сельков, Д.В. Лалаян [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 6. – С. 606–610.

146. Особенности строения последа и экспрессии коллагена-6, матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора в плодных оболочках у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод / Э.К. Айламазян, В.М. Айламазян, И.Н. Костючек [и др.] // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 1. – С. 42–48.

147. Особенности экспрессии маркеров апоптоза при беременности, наступившей после использования вспомогательных репродуктивных технологий / Н.В. Александрова, Е.А. Дубова, К.А. Павлов [и др.] // Материалы VIII Междунар. конгресса по репродуктивной медицине: сб. тр. конференции / под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. – М.: МЕДИ Экспо, 2014. – С. 227.

148. Оценка микробиоценоза влагалища с преждевременным излитием околоплодных вод методом полимеразной цепной реакции в реальном времени / О.В. Сорокина, Е.В. Шипицына, В.М. Болотских [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 2. – С. 57–64.

149. Патологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, И.А. Салов [и др.]. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед ун-та, 2003. – 511 с.

150. Пекарев О.Г., Оноприенко Н.В., Штукина П.Ю. Проблема XXI века: преждевременные роды // JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES. – 2013. – № 4. – С. 1–7.

151. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 608 с.

152. Поиск путей профилактики преждевременных родов / Г.М.Савельева, Е.Ю. Бугеренко, Р.И. Шалина [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4. – С. 18–34.

153. Показатели системного иммунного ответа у женщин с хроническим сальпингоофоритом хламидийной и нехламидийной этиологии / Н.И. Давыдова, А.Н. Эллиниди, Л.Б. Дрыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXI, № 1. – С. 55–61.

154. Полозская Ю.В., Шакурова Е.Ю., Попова Т.В. Тактика ведения беременных с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 5. – С. 32–36.

155. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности / Н.Н. Елизарова, Н.В. Артымук, Е.Г. Поленок [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 4. – С. 23–27.

156. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний // Медицина и здравоохранение в Сибири. – 2010. – № 5. – С. 1–10.

157. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности (факторы риска, диагностика, акушерская тактика / У.Р. Амадьянов, К.Ф. Абдрафикова, А.У. Хамадьянова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 4 (58). – С. 48–51.

158. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности / Н.В. Селина, Л.Ю. Карахалис, М.Д. Андреева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 89–91.

159. Преждевременные роды – медико-социальная проблема / В. Гаче, А.С. Оленев, Д.И. Крючкова [и др.] // Вестник РУДН. Сер.: Медицина. – 2016. – № 3. – С. 110–115.

160. Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, Н.В. Ворганетова, З.С. Ходжиева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 17–26.

161. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8. – С. 4–10.

162. Преждевременные роды: анализ причин и перинатальных исходов / Р.Ж. Юлдашева, Н.О. Мусабаева, А.М. Сапаралиева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 3. – С. 17–25.

163. Преждевременные роды: анализ причин и перинатальных исходов / Юлдашева Р.Ж., Мусабаева Н.О., Сапаралиева А.М. [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 15–20.

164. Преждевременные роды: есть ли перспективы? / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 99–103.

165. Преждевременные роды: клинич. рекомендации (протокол) / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова». – М., 2014. – 37с.

166. Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор / Г.Б. Бапаева,

К.Б. Джанамаева, Т.К. Чувакова, С.Н. Кулбаева // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 3. – С. 17–28.

167. Преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор / Г.Б. Бапаева, К.Б. Джаманаева, Т.К. Чувакова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 3. – С. 17–28.

168. Преждевременный разрыв плодных оболочек – инфекционный фактор / П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевская, Н.П. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. – 2013. – № 5 (81). – С. 57–64.

169. Преждевременный разрыв плодных оболочек (Преждевременное излитие вод): клинич. руководство / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова». – М.: [Б. и.], 2013. – 35 с.

170. Преждевременный разрыв плодных оболочек. (Преждевременное излитие вод): клинич. рекомендации / О.Р. Баев, О.Н. Васильченко, Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3 (протоколы). – С. 18–27.

171. Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения / О.В. Макаров, П.В. Козлов, Н.Ю. Иванников [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 42–48.

172. Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения / О.В. Макаров, П.В.Козлов, Н.Ю. Иванников [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 42–48.

173. Применение мифепристона у женщин с дородовым излитием околоплодных вод при недоношенной беременности / Т.Ю. Марочко, В.О. Червов [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – № 2. – С. 46–50.

174. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 4–5.

175. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 4–5.

176. Провоспалительные цитокины в диагностике осложнений у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Т.М. Дорошенко, С.Т. Акалович, В.А. Бакерова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 3–4. – С. 269–274.

177. Пролиферативная активность и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов в ткани миомы матки вне и во время беременности / А.А. Тюрина, А.Г. Ящук, Р.А. Нафтулович [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – Т. 93, № 1. – С.101–105.

178. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. – 688 с.

179. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца. – М.: Эксмо, 2009. – 288 с.

180. Раикевич Н. Оценка прогностической значимости уровней молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1 и других маркеров воспаления у больных с хронической ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 26 с.

181. Регуляторно-транспортные белки и цитокины в крови больных с заболеваниями матки / С.В. Шрамко, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 104–108.

182. Репина М.А. Гиперкортицизм и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LXVI, № 3. – С. 116–124.

183. Риск преждевременных родов и низкого веса плода на фоне заболевания пародонта и верхушечного периодонта / Н.Н. Триголос,

В.Ф. Михальченко, Л.К. Гавриков [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 32–34.

184. Роль IL-12p40 и IL-12p70 в патогенезе герпетической инфекции / С.В. Кныш, Т.А. Невежкина, Н.А. Жукович [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 42–44.

185. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян, Е.В. Рыбалка [и др.] // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2012. – Т. 12, № 6. – С. 35–39.

186. Роль полиморфных вариантов HLA-DRB1* в развитии врожденных пороков сердца / А.В. Цепочкина, А.В. Шабалдин, Н.А. Литвинова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 63–66.

187. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе / Д.И. Соколов, М.В. Лесничая, А.В. Селютин [и др.] // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 22–27.

188. Ростовщиков А.С., Шуберт Э.Е., Черняев А.Л. Стереоультраструктура плаценты и плодных оболочек при нормальной беременности у женщин средней полосы и Северо-Востока России // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 5. С. 53–57.

189. Руководство по гистологии / под ред. Р.К. Данилова. – 2-е изд. – СПб.: СпецЛит, 2017. – Т. 1. – 831 с.

190. Санникова М.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 25 с.

191. Световое и электронно-микроскопическое исследование структур, участвующих в формировании плацентарного барьера при преэклампсии / З.Ф. Мехтиева, Э.К. Гасымов, Л.М. Рзакулиева [и др.] // Світ медицини та біології. – 2015. – № 4 (53). – С. 45–51.

192. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 156 с.

193. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Куприянова Н.Ю. Особенности цитокиновой регуляции иммунного ответа при гельминтозах // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 148–153.
194. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 13. – С. 741–742.
195. Сехин В.И. Воспалительные заболевания органов малого таза: просто о сложном // Consilium. Medicum. – 2012. – № 6. – С. 48–53.
196. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
197. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс информ, 2009. – 352 с.
198. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: рук. для практ. врачей. – М.: Изд-во МИА, 2010. – 536 с.
199. Синдром системного воспалительного ответа у больных детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / И.В. Бабаченко, Л.А. Алексеева, О.М. Ибрагимова [и др.] // Педиатрия. – 2017. – № 4. – С. 22–27.
200. Скачкова О.В., Быстрицкая Т.С., Жуковец И.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с дисфункцией гипоталамуса // Амурский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (6). – С. 93–96.
201. Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 11–14.
202. Современные представления о регуляции родовой деятельности / Т.Г. Арутюнян, Ж.А. Эльжорукаева, Е.И. Саркисова [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – № 1. – С. 29–31.
203. Современный взгляд на проблему преждевременного излития вод при недоношенной беременности (факторы риска, диагностика, акушерская тактика / В.С. Орлова, И.В.Калашникова, Ю.И. Набержнев [и др.] // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2010. – № 5. – С. 17–23.

204. Сорокина О.В. Клинико-микробиологическое обоснование антибиотикопрофилактики при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2013. – 24 с.

205. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных групп высокого риска по внутриутробному инфицированию / И.С. Сидорова, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 10–16.

206. Состояние фетоплацентарной системы при обострении хронического необструктивного и обструктивного бронхита у женщин в III триместре беременности / Л.Г. Нахамчен, И.Н. Гориков, В.Б. Приходько [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 5. – С. 73–77.

207. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности от ее исходов / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова [и др.] // Иммунология. – 2013. – № 4. – С. 193–198.

208. Сравнительная характеристика фенотипа и цитокин-секреторной активности дендритных клеток человека, генерированных *in vitro* в присутствии IFN-альфа и IL-4 / О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Т.В. Тыринова [и др.] // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 2. – С. 60–65.

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

210. Суплонов С.Н., Баркова Э.Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и Крайнего Севера // Лабораторное дело. – 1986. – № 8. – С. 459–463.

211. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 399 с.

212. Тактика ведения беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С / Т.А. Ковалева, К.И. Чуйкова, И.Д. Евтушенко [и др.] // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1 (2). – С. 31–38.

213. Талеев В.Ю. Ломунова М. А., Зайченко И.Е. Действие клеток цитотрофобласта на созревание и функцию Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины // Клиническая иммунология. – 2006. – № 2. – С. 68–73.

214. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности: Предпосылки для фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 19–26.

215. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 27.

216. Тетрашвили Н.К. Привычный выкидыш // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2017. – № 4. – С. 70–88.

217. Течение беременности и родов при спонтанном многоводии и одноплодной беременности / А.Т. Егорова, Н.И. Руппель, Д.А. Маисеенко [и др.] // Научные ведомости Белгор. гос. ун-та. Сер.: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 30, № 10. – С. 75–80.

218. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Клеменов, О.П. Алексеева, А.А. Востокова [и др.] // РМЖ. – 2003. – № 28. – С. 1565.

219. Типовые патологические процессы как основа патогенеза различной этиологии / В.М. Попков, Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон [и др.] / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2017. – 540 с.

220. Токова З.З., Тетрашвили Н.К., Ан А.В. Материнская смертность при преждевременных родах // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 97–101.

221. Толкач Ю.И., Кабисашвили М.К. Оценка полиморфизма генов цитокинов при недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод // Здоровье и образование в веке. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 15–16.

222. Трачук Т.Ю., Шраер О.Т. Биоценоз влагалища и коррекция его нарушений у беременных // Мать и дитя в Кузбассе. – 2001. – № 1 (2). – С. 17–20.

223. Тришкин А.Г. Резервы снижения перинатальной смертности в промышленном регионе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 30 с.

224. Тюрина Н. А., Нарваткина М.А. Влияние инфекций передаваемых половым путем на дородовое излитие околоплодных вод и развитие преждевременных родов у беременных с невынашиванием // Науч. альманах. – 2016. – № 11–2. – С. 417–420.

225. Уровень IgG-антител к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных с учетом возраста матерей / М.П. Костинов, А.Д. Шмитько, И.И. Бочарова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С. 30–34.

226. Участие провоспалительных цитокинов амниотической жидкости в регуляции уровня оксида азота при преждевременных родах/ Н.А. Друккер, В.А. Линде, З.В. Зенкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 16–18.

227. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 611–617.

228. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, Н.И. Деянов [и др.]. – М.: Медицина, 1995. – 243 с.

229. Флоренсов В.В., Баряева О.Е. Невынашивание беременности: учеб.-метод. пособие. – Иркутск: Изд-во Иркут. гос. мед. ун-та, 2010. – 36 с.

230. Функциональная активность IFN α - и IL-4-индуцированных клеток человека: сравнительное исследование / О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова,

Т.В. Тыринова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 43–52.

231. Хазипов Р.Н., Гиниатуллин Р.А. Окситоцин и физиологическая адаптация плода во время родов // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 5. – С. 728–735.

232. Хирзоева Д.Х. Патогенез и профилактика разнообразных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома в акушерской практике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2014. – 45 с.

233. Цилина С.В., Говорова Н.В., Долгих В.Т. Клиническая значимость показателей синдрома системного воспалительного ответа, лейкоцитарного индекса интоксикации и прокальцитонинового теста в диагностике гнойно-деструктивного пиелонефрита беременных // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 3. – С. 29–31.

234. Цинзерлинг В.Л., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции // Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинικο-морфологических сопоставлений. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 353 с.

235. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В. Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 5–14.

236. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция сосудистого эндотелия / М.М. Руда, Т.И. Арефьева, М.И. Трипотень [и др.] // Российский физиологический журнал. – 2009. – Т. 95, № 6. – С. 54–62.

237. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: рук. для врачей / под ред. В.К. Колова. – М.: СПб.: Альтер эго, 2010. – 148 с.

238. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза / В.М. Попков,

Н.П. Чеснокова, Н.Б. Захарова [и др.]; под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2016. – 448 с.

239. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практ. руководство. – Донецк: Альматео, 2006. – 640 с.

240. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов // Российский физиологический журнал. – 2010. – Т. 96, № 7. – С. 696–707.

241. Чернуха Е.А. Родовой блок. – М.: Медицина, 2001. – 533 с.

242. Чеснокова Н.П., Архангельский С.М., Яхамова Н.Н. О роли нарушений иммунного статуса матери и плода в патогенезе гестоза // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 26–28.

243. Шубина О.С., Смертина Н.А., Мельникова Н.А. О взаимоотношении плаценты и амниотической оболочки // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 173–177.

244. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов, И.М. Ордянец [и др.]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.

245. Эстрогены в репродуктивной медицине. Рекомендации для практического применения / под ред. Т.А. Назаренко, В.С. Корсак. – 2-е изд. – М.: МЕД пресс-информ, 2017. – 56 с.

246. Эффективная фармакотерапия / А.Г. Арушанова, М.К. Меджидова, Н.А. Ломова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 43.

247. Эхографические маркеры внутриутробной инфекции / Л.А. Никулин, Н.В. Бойко, А.В. Поморцев [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 7. – С. 34–44.

248. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

249. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 1. – С. 113–125.
250. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that to prelabor rupture of membranes (PROM) / R. Romero, L. Friel, D.R. Velez Edwards [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203, № 4. – P. 360–361.
251. A multiscale model of placental oxygen exchange: the effect of villous tree structure on exchange efficiency / M. Lin, B. Mauroy, J.L. James, M.H. Tawhai [et al.] // Journal of Theoretical Biology. – 2016. – Nov. 408. – P. 1–12.
252. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // C. Di. Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol. 69, № 5. – P. 509–517.
253. Baradaran-Rafii A., Arjmand B., Javadi M. Amniotic membrane transplantation // Iran. J. Ophthal. Res. – 2007. – № 2. – P. 58–75.
254. Blencowe H. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 2162–2172.
255. Browning D.D., Diehl W.C., Hsu M. Autocrine regulation of interleukin – 8 production in human monocytes // Am J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. 1129–1136.
256. Carole R. Mendelson R. Minireview: Fetal-Maternal Hormonal Signaling in Pregnancy and Labor // Mol. Endocrinol. – 2009. – Vol. 23, № 7. – P. 947–954.
257. Carranza F.A., Newman M.G. Clinical Periodontology. – 10th ed. – Philadelphia: Saunders, 2006. – 1286 p.
258. Carroll S., Knowles S. Clinical practice guideline: preterm prelabour rupture of the membranes // Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Care, Health Service Executive. – 2013. – Version 1.0. – № 24. – P. 19.

259. Characterization of laminin isoforms in human amnion / S. Takashima, M. Yasuo, N. Sanzen [et al.] // *Tissue Cell*. – 2008. – № 40. – P. 75–81.
260. Cohen C.R. Association of *Mycoplasma genitalium* with acute endometritis // *Int. J. STD AIDS*. – 2000. – Vol. 12. – P. 1214.
261. Coleman S.J. Syncytial nuclear aggregation in normal placenta show increased nuclear condensation, but apoptosis and cytoskeletal redistribution are uncommon // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 449–455.
262. Costeloe K., Henessy E., Haider S. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies) // *Br. Med. J.* – 2012. – № 345. – P. 7976.
263. Crescimanno C. Immunocytochemical patterns of carbonic anhydrase isoenzymes in human placenta, cord and membranes // *Placenta*. – 1993. – № 14. – P. 11.
264. Cytokines in the placenta of Pakistani newborns with and without intrauterine growth retardation / S. Amu, M. Hahn-Zoric, A. Malik [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 59, № 2. – P. 254–258.
265. Dechen T., Sumit K., Ranabir P. Correlates of vaginal colonization with Group B Streptococci among pregnant women // *Journal of Global Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 236–241.
266. Dechen T., Sumit K., Ranabir P. Correlates of vaginal colonization with Group B Streptococci among pregnant women // *Journal of Global Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 236–241.
267. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus / L.A. Vodstrcil, O. Shynlova, J.W. Verlander [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2010. – Vol. 83, № 5. – P. 818–824.
268. Di Giulio D., Romero R., Kusanovic J. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes // *Amer. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 64, № 1. – P. 38–57.

269. Dlinov V.V., Bogomolov A.V., Dlusskaya I.G. Prediction of disadaptation disorders in terms of the immune status // *Journal of Stress Physiology and Biochemistry*. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 16–26.

270. Dong J. F. Cleavage of ultra-large von Willebrand factor by ADAMTS-13 under flow conditions // *J. Tromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1710–1716.

271. Dumasia K., Kumar A., Kadam L. Effect of estrogen receptor subtype-specific ligands on fertility in adult male rats // *J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 225, № 3. – P. 169–180.

272. Effect of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow / A. Bernando, C. Bal, L. Nolasko [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 100–106.

273. Extreme preterm premature rupture of membranes: risk factors and fetal/maternal outcomes / N. Al-Riyami, L. Al-Ruheili, E. Al-Shezaw [et al.] // *Oman. Med. J.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 108–111.

274. Fetal movements as a predictor of health / J. Lai, N.C. Nowlan, R.Vaidyanathan [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 95, № 9. – P. 968–975.

275. Figueras F., Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction // *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2017. – Jan. – Vol. 38. – P. 48–58.

276. Fortunato S.J., Menon R., Ahmed N.U. Amniotic fluid concentrations, of collagenase-1 and-collagenase-3 are increased in polyhydramnios // *J. Perinat. Med.* – 2004. – Vol. 32, № 2. – P. 122–125.

277. Fujimoto T., Parry S. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase (MMP-1) promoter influences amnion cell MMP-1 and risk for preterm premature rupture of fetal membranes // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 8. – P. 6296–6302.

278. Genitourinary diseases prior spontaneous abortion as a risk factor for recurrent pregnancy loss / V. Culic, P. Konjevoda, K. Mise Kardum [et al.] // *Coll Antropol.* – 2009. – № 33. – P. 187–192.

279. Gonzalez J.M., Romero R., Girardi G. Comparison of the mechanisms responsible for cervical remodeling in preterm and term labor // *J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 97, № 1. – P. 112–119.

280. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth / G.C. Di Renzo, L. Cabero Roura, F. Facchinetti [et al.] / *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24. – P. 659–667.

281. Haas D.M., Caldwell D.M., Kirkpatrick P. Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network metaanalysis // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. 6226.

282. Handbook on preterm prelabor rupture of membranes in a low resource setting (Asia&Oceania Federation of Obstetrics & Gynaecology) / M.B. Bellad, R.M. Bellad, V. Phupong [et al.]. – Jaypee Brothers Medical: Publishers Ltd., 2012. – P. 102–117.

283. Holbrook W.P., Oskarsdottir A., Fridjonsson T. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population // *Acta. Odontol. Scand.* – 2004. – Vol. 62, № 3. – P. 177–179.

284. Hu X.B., Ouyang L.Z., Tang L.L. Interleukin-2 gene polymorphisms and prognosis of breast cancer // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* – 2013. – № 17 (6). – P. 453–457.

285. Huang R., Deng L., Shen A. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10, № 7. – P. 840–847.

286. Human decidua and invasive trophoblasts are rich sources of nearly all human matrix metalloproteinases / J. Anacker, S. Segerer, C. Hagemann [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2011 – Vol. 17. – P. 637–652.

287. IL-1 stimulates human chorionic gonadotropin secretion by first trimester human trophoblast / S. Yagel, K. Pleyush [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1989. – Vol. 68, № 4. – P. 992–995.
288. IL-10 production differentially influences the magnitude, quality, and protective capacity of Th1 responses depending on the vaccine platform / P.A. Darrah, S.T. Hegde, D.T. Patel [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 207, № 7. – P. 1421–1433.
289. Ishihara K., Hirano T. IL-6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2002. – № 13. – P. 357–368.
290. Jahromi B., Poorarian S., Poorbarfehee S. The prevalence and adverse effects of group B Streptococcal colonization during pregnancy // *Archives of Iranian Medicine.* – 2008. – Vol. 11, № 6. – P. 654–657.
291. Jahromi B., Poorarian S., Poorbarfehee S. The prevalence and adverse effects of group B Streptococcal colonization during pregnancy // *Archives of Iranian Medicine.* – 2008. – Vol. 11, № 6. – P. 654–657.
292. Jaleel R., Khan A. Paternal factors in spontaneous first trimester miscarriage // *Pak J Med Sci.* – 2013. V. 29. – P. 748–752.
293. Kacerovsky M., Pavlovsky M., Tošner J. Preterm premature rupture of the membranes and genital mycoplasmas // *Acta Medica (Hradec Kralove).* – 2009. – Vol. 52, № 3. – P. 117–120.
294. Kichimoto T. Interleukin -6: discovery of a pleiotropic cytokine // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 2–14.
295. Kim G., Romero R., Kuivaniemi H. Expression of bone morphogenetic protein 2 in normal spontaneous labor at term, preterm labor and preterm PROM // *Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 193, № 3. – P. 1137–1143.
296. Kishida T., Yamada H., Furuta I. Increased levels of interleukin-6 in cervical secretions and assessment of the uterine cervix by transvaginal ultrasonography predict preterm premature rupture of the membranes // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 98–104.

297. Kudryavtsev I.V. Memory T-cells: major populations and differentiation stages // *Russian Immunological Journal*. – 2014. – Vol. 8, № 17 (4). – P. 947–964.

298. Kusanovic J., Romero R., Chaiworapongsa T. Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm, and intraamniotic infection / inflammation // *J Matern.-fetal. neonatal. Med.* – 2009. – Vol. 22, № 12. – P. 1151–1166.

299. Laughon S., Reddy U., Sun L. Precursors for late preterm birth in singleton gestations // *Obstet. gynecol.* – 2010. – Vol. 116, № 5. – P. 1047–1055.

300. Li T., Wang H., He S. Induction of interleukin-6 release from monocytes by serine protein and its potential mechanisms // *Scand. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 64, № 1. – P. 10–16.

301. Lo W., Rai R., Hameed A. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage // *J. Family Comm. Med.* – 2012. – Vol. 19. – P. 167–171.

302. Longtine M.S. Caspase-mediated apoptosis of trophoblasts in term human placental villi is restricted to cytotrophoblasts and absent from the multinucleated syncytiotrophoblast // *Reproduction*. – 2012. – Vol. 143, № 1. – P. 107–121.

303. Marisa I., Peyman E., Lohsoonthorn V. A case-control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 34–44.

304. Markers of periodontal infection and preterm birth / K. Jarjoura, P.C. Devine, A. Perez-Delboy [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192, № 2. – P. 513–519.

305. Matrilysin (matrix metalloproteinase-7) in parturition, premature rupture of membranes, and intrauterine infection / E. Maymon, A. Maymon, R. Romero [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 182. – P. 1545–1553.

306. McCawley L.J., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 13, № 5. – P. 534–540.
307. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // *Pathog Glob Health.* – 2012. – Vol. 106, № 3. – P. 139–140.
308. Mittal V., Jain A., Pradeep Y. Development of modified diagnostic criteria for bacterial vaginosis at peripheral health centres in developing countries // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2012. – Vol. 6, № 5. – P. 373–377.
309. MMP-2 and 9 in Chronic Kidney Disease / Z. Cheng, M.H. Limbu, Z. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 776.
310. Mohr T. Premature rupture of the membranes // *Gynakol Endokrinol.* – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 28–36.
311. Muhlhauser J., Crescimanno C., Rajaniemi H. Immunohistochemistry of carbonic anhydrase in human placenta and fetal membranes // *Histochemistry.* – 1994. – № 101. – P. 91–98.
312. Nabet C.N., Ancel P.Y., Saurel-Cubizolles M.J. Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study // *Eur. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 22, № 10. – P. 715–721.
313. New Scope in Angiogenesis: Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), NO, Lipid Peroxidation, and Vitamin E in the Pathophysiology of Pre-Eclampsia among Egyptian Females / E.M. El-Salahy, M.I. Ahmed, A. El-Gharieb [et al.] // *Clinical Biochemistry.* – Vol. 34, № 4. – 2011. – P. 323–329.
314. Oxytocin receptor in human fetal membranes at term and during labor / M. Benedetto, F. De Cicco, F. Rossiello [et al.] // *J. Steroid. Biochem.* – 1990. – № 35. – P. 205–208.
315. Papatsonis D., Flenady V., Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – № 1. – P. 5938.

316. Pere G.J., Albrecht E.D. Central integrative role of estrogen in regulation of placental steroidogenic maturation and the development of the fetal pituitary-adrenocortical axis in baboon // *Human reproduction update*. – 1998. – Vol. 4, № 4. – P. 406–419.

317. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study/ N. Buduneli, H. Baylas, E. Buduneli [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – Vol. 32, № 2. – P. 174–181.

318. Petraglia F., Imperatore A., Chalis J.R. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition // *Endocrine Reviews*. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 783–816.

319. Plunkett J., Borecki I., Morgan T. Population-based estimate of sibling risk for preterm birth, preterm premature rupture of membranes, placental abruption and pre-eclampsia // *BMC Genetics*. – 2014. – № 9. – P. 44–52.

320. Potential survival markers in cancer patients undergoing chemotherapy / K. Roszkowski, M. Wisniewska, A. Mucha-Maleska [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 28. Sept. DOI 10.1007/s10238-014-0313-6.

321. Predictive social factors in relation to preterm birth in a metropolitan region / K. Beeckman, S. van De Putte, K. Putman [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – № 88. – P. 787–792.

322. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering / H. Niknejad, H. Peirovi, M. Jorjani [et al.] // *Eur. Cell. Mater.* – 2008. – № 15. – P. 88–99.

323. Renzo G.C., Roura L.C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labour // *Archives of Perinatal Medicine*. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 29–35.

324. Rey G., Skowronk F. Toll-receptor 4 Asp299Gly polymorphism and its association with preterm birth and premature rupture of membranes in South American population // *Mol. Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 14, № 9. – P. 555–559.

325. Robert Peter J., Ho J.J., Valiapan J., Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. Issue 9. Sep.: CD008136.

326. Role of dendritic cells in the regulation of maternal immune responses to the fetus during mammalian gestation / U. Kämmerer, A.Kruse, G. Barrientos [et al.] // *Immunol. Invest.* – 2008. – Vol. 37. – P. 499–533.

327. Romero R., Friel L., Edwards D. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM) // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 4. – P. 360–361.

328. Rosenberg V.A., Buhimschi I.A., Dulay A.T. Modulation of amniotic fluid activin-A and inhibin-A in women with pre-term premature rupture of the membranes and infection-induced preterm birth // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 67. – P. 122–131.

329. Russell S., Dasanayake A.P. Periodontal status is unrelated to preterm low birth weight in a group of Caucasian German women // *J. Evid. Based. Dent. Pract.* – 2006. – Vol. 6. – P. 240–241.

330. Scott N.M., Hodyl N.A., Murphy V.E. Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 58, № 2. – P. 30–21.

331. Searching for Preeclampsia Genes: The Current Position / A.M. Lachmeijer, G.A. Dekker, G. Pals [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2012. – Vol. 105. – P. 94–113.

332. Subsequent Pregnancy after Preterm Prelabor Rupture of Membranes before 27 Weeks' Gestatio / J.L. Van der Eeyden, S.M. Van Kuijk, D.P. Van der Ham [et al.] // *AJP Rep.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 113–118.

333. Successful treatment of homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation / J.F. Casella, F.A. Bontempo, H. Markel [et al.] // *Lancet*. – 1988. – № 1. – C. 435–438.

334. Synthesis of basement membrane by gastrointestinal cancer cell lines / T. Akashi, T. Miyagi, N. Ando [et al.] // *Jpathol.* – 1999. – № 187. – P.223–228.
335. The association between MMP-12 82 A/G polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis / S.S. Chen, J. Song, X.Y. Tu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 7. – P. 10845–10854.
336. The Relationship between Periodontitis and Preterm Low Birthweight / M.V. Vettore, M.C. Leal, A.T. Leao [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 87, № 1. – P. 73–78.
337. The Th1 life cycle: molecular control of IFN- γ to IL-10 switching / A. Cope, G. Le Friec, J. Cardone [et al.] // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol. 32 (6). – P. 278–286.
338. Therapy side-effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour / L. Driul, A.P. Londero, A. Adorati-Menegato [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 34, № 8. – P. 684–689.
339. Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies / S. Porat, H. Amsalem, P.S. Shah [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207. – P. 393.
340. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and metaanalysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 2. – P. 124.e1-124.e19.
341. Van der Ham D.P., Vijgen S.M.C., Nijhuis J.G. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks // *A Randomized controlled trial.* – 2012. – № 9. – P. 4.
342. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / S.H. Abd-

Alah, S.M. Shalaby, H.F. Pasha [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2012. – № 16 (1). – P. 15–20.

343. Vink J., Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 30. – P. 1–7.

344. Whitworth M., Quenby S. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm labour in singleton pregnancies // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – P. 1.

345. Wongsurawat T., Nakkuntod J., Charoenwongse P. The association between HLA class II haplotype with Graves' disease in Thai population // *Tissue Antigens*. – 2006. – Vol. 67, № 1. – P. 79–83.

346. Xia Y., Yamagata K., Krukoff T.L. Differential expression of the CD14/TLR4 complex and inflammatory signaling molecules following i.c.v. administration of LPS // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1095, № 20. – P. 85–95.