Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Чистякова Ольга Михайловна

АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДОСРОЧНОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСТАТОЧНОГО ОБЪЁМА ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Радьков Олег Валентинович

Тверь – 2026 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ ……..……..…….. 4

ГЛАВА 1. ДОСРОЧНЫЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК: НЕРЕШЁННЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА (обзор литературы) …….. 14

1.1. Досрочный преждевременный разрыв плодных оболочек: эпидемиология, прогноз, концепции воспаления и перинатальные исходы ……..……. 14

1.2. Роль остаточного объема околоплодных вод при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в генезе акушерских и перинатальных осложнений ……..…….. 18

1.3. Микробиота влагалища и формирование перинатальных исходов при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек …… 23

1.4. Вопросы акушерской тактики при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек …….. 28

ГЛАВА 2. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** ……..…..... 34

2.1. Организация исследования и принципы формирования выборок … 34

2.2. Определение остаточного объёма околоплодных вод ……..… 41

2.3. Лабораторные методы исследования ...……...…… 42

2.3.1. Идентификация микроорганизмов микробиоты влагалища …..….... 43

2.3.2. Определение спектра газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой влагалища ……...……..... 45

2.4. Патоморфологическое исследование последа ……. 46

2.5. Методы статистической обработки полученных данных …..……..... 46

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ …..... 49

3.1. Факторы, ассоциированные с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод ……..……... 49

3.2. Клинические особенности безводного периода и родоразрешения при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод …… 65

3.3. Состояние новорождённых у матерей с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод ……... 70

3.4. Микробиота влагалища и спектр сигнальных газовых молекул бактерий при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод 78

3.5. Безводный период при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек: прогнозирование продолжительности и перинатальные исходы в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод ……..... 91

3.6. Прогнозирование реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек …… 107

3.7. Представление акушерской тактики при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод ……... 121

ГЛАВА. 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ……. 128

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……... 147

ВЫВОДЫ ……..……..... 148

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……..……. 150

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ……..……..... 152

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……..……... 154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Досрочный преждевременный разрыв плодных оболочек (ДПРПО) осложняет до 5% всех беременностей, инициирует 30-50% преждевременных родов (ПР), являясь одной из ключевых проблем акушерства настоящего времени, так как находится в прямой связи с крайне высоким уровнем перинатальной и младенческой заболеваемости, гибели и инвалидизации, а также с риском для матери, связанным с хориоамнионитом (до 60%), длительной госпитализацией, абдоминальным родоразрешением и послеродовым стрессовым синдромом [43, 65, 119, 128, 169].

Важнейшим фактором, определяющим исход гестации, осложненной ДПРПО, является остаточный объём околоплодных вод, который обеспечивает развитие лёгких и многоуровневую защиту плода, предотвращает компрессию пуповины, обладает антибактериальными свойствами [14, 114, 129, 195]. Маловодие, установленное на основании определения индекса амниотической жидкости (ИАЖ), отмечается у 37-45% беременных («классический» ДПРПО), и может ассоциироваться с неудовлетворительными гестационными исходами [4, 85, 115, 143, 153, 194]. Однако, акушерская тактика в настоящее время определена лишь в отношении беременных с ДПРПО и выраженным маловодием (ИАЖ <30 мм), тогда как при умеренной его форме (ИАЖ <50 мм) таковая до сих пор не разработана.

Накоплен большой объём научных данных об ассоциации дисбиотических состояний во влагалище с повышением риска (на 70%) реализации ДПРПО [49, 50, 72, 83, 214]. Так, у женщин с дисбиозом влагалища в I триместре гестации риск ПР повышается на 75%, а своевременная коррекция состава микробиоты влагалища эффективно снижает частоту ДПРПО [12, 53, 62, 92, 179]. Признаки дисбиоза вагинальной микробиоты у пациенток с ДПРПО включают уменьшение количества лактобактерий и увеличение колонизации влагалища условнопатогенными бактериями с повышенным разнообразием штаммов - строгие предикторы синдрома амниотической микробной инвазии/воспаления, ассоциированного с неудовлетворительными перинатальными результатами [98, 109, 112, 134, 172]. В свою очередь,

назначение антибиотикопрофилактики и пробиотических препаратов пациенткам с ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации способствует увеличению безводного периода (латентного промежутка) и улучшению состояния новорождённых [90, 176, 216, 217]. Однако сведений о составе микробиоты влагалища и её биохимических свойствах у пациенток с ДПРПО, различающихся остаточным объёмом околоплодных вод, в научной литературе нет, что затрудняет организацию медицинской помощи в группах высокого риска по этому осложнению гестации, а также непосредственно беременным с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности.

Современная тактика в отношении респонденток с ДПРПО при сроке 24/0-33/6 недель гестации, при отсутствии противопоказаний, является выжидательной для увеличения срока беременности с достижением большей степени морфологической и функциональной зрелости плода [42, 65, 170, 174, 204]. В этом случае может значимо возрастать частота реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) и инфекционно-воспалительных заболеваний у матери, так как внутриамниотическая инфекция/воспаление присутствует у 30–60% женщин с ДПРПО еще до излития вод. [24, 59, 118, 120, 138]. В этой связи проблема предикции реализации инфекционного фактора при пролонгировании беременности, осложненной ДПРПО, активно изучается, и в качестве неинвазивных маркеров предложены: гематологические тесты и индексы [56, 148, 149, 193], белки острой фазы воспаления (интерлейкин-6, протеин С-реактивный) [73, 86, 89, 139, 206], маркеры ультразвуковой плацентометрии, фетометрии и цервикометрии [4, 57,105, 152, 203, 209], амниотический «сладж» [46, 174]. Однако указанные предикторы ограниченно применимы в клинической практике, так не учитывается их изменчивость применительно к предикции конкретного состояния, а также отсутствует их дифференциация в зависимости от резидуального объёма амниотической жидкости (АЖ) при ДПРПО, как важнейшего фактора, определяющего исход недоношенной беременности.

Точный прогноз продолжительности латентного промежутка при ДПРПО имеет решающее значение для снижения осложнений у новорождённого, так как позволяет своевременно выполнить профилактику синдрома дыхательных нарушений и его нейропротекцию [9, 17, 42, 66, 165]. Продолжительность безводного

промежутка более 72 часов - оптимальный/минимальный период, при котором наблюдается улучшение гестационных исходов [175, 181, 185, 197]. В этой связи предложены предикторы времени безводного периода: объём АЖ [68, 93, 121, 200, 222], ультразвуковая цервикометрия [66, 80, 184, 207], показатели лейкограммы, уровни цитокинов, протеина С-реактивного [55, 73, 145, 169, 175], паритет и индекс массы тела пациентки [77, 94, 103, 137]. Однако сведения о клинической эффективности этих предикторов могут быть противоречивы, их применение не поддерживает позицию персонализации, а значит проблема прогнозирования продолжительности безводного периода у беременных с ДПРПО остается нерешённой.

Степень разработанности темы исследования

Результаты научных исследований, посвященных анализу факторов, ассоциированных с риском ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности, широко освещены в публикациях [1, 40, 57, 65, 105, 174]. Однако их клиническая эффективность без включения в модели прогноза крайне низка, а у беременных в зависимости от резидуального объёма АЖ не изучались вовсе. Вопросы, касающиеся ассоциации инфекционного фактора с акушерскими и перинатальными показателями при ДПРПО активно обсуждаются в профессиональном сообществе [72, 98, 107, 120, 176, 179]. Однако сведения о характере микробиоты влагалища, а также сигнальных газовых молекулах бактерий у беременных с ДПРПО, различающихся остаточным объёмом АЖ, в научных статьях отсутствуют. В научной литературе описаны свойства биомаркеров, позволяющих прогнозировать реализацию ВУИ или продолжительность латентного промежутка при недоношенной беременности, осложнившейся ПРПО и, как правило, к таковым относят факторы, регулирующие воспаление [32, 64, 73, 86, 118, 145]. Однако значимость этих предикторов зачастую бывает невысокой или трудновоспроизводимой в реальной клинической практике, а получение образцов материала для исследования инвазивным.

Таким образом, принимая во внимание научно-практическую актуальность и значимость решения клинической проблемы, касающейся рассматриваемых аспектов ДПРПО, а также с учётом очевидной недостаточной её разработанности, в рамках настоящего исследования формулируются цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования

Разработать акушерскую тактику при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, основанную на индивидуальном прогнозе акушерского и перинатального риска.

Задачи исследования

1. Установить предикторы ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, а также акушерские и перинатальные показатели при этом осложнении гестации в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.
2. Оценить особенности микробиоты влагалища, включая анализ спектра сигнальных газовых молекул бактерий, у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, различающихся остаточным объёмом околоплодных вод.
3. Разработать способ прогнозирования продолжительности безводного периода, и выяснить перинатальные исходы, связанные с этим временным показателем, у беременных с ДПРПО в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.
4. Обосновать и представить способ прогнозирования реализации внутриутробной инфекции при ДПРПО с учётом оценки остаточного объёма околоплодных вод.
5. Представить акушерскую тактику при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, основанную на индивидуальном прогнозе акушерского и перинатального риска, в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.

Научная новизна исследования

Впервые на основании анализа массива базы данных «Клинико-анамнестическая характеристика беременных групп высокого риска по преждевременным родам» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621365 от 05.08.2020 г.), установлены независимые предикторы двух вариантов ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, различающихся остаточными объёмом околоплодных вод, а также новые данные о перинатальных исходах при этом фенотипе ПР.

Впервые проведен сравнительный анализ данных о характере микробиоты влагалища и уровне газовых сигнальных молекул бактерий у беременных с ДПРПО, различающихся остаточным объёмом околоплодных вод.

Разработан новый способ прогнозирования длительности безводного периода и получены новые сведения относительно перинатальных исходов, связанных с латентным промежутком, при ДПРПО в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.

Обоснован и представлен, обладающий приоритетом, «Способ оценки риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» (Патент № 2745027 Российской Федерации от 18.03.2021 г.).

Впервые разработана акушерская тактика для ведения пациенток с ДПРПО в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, основанная на индивидуальном прогнозе акушерского и перинатального риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

Описаны клинико-анамнестические портреты пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, различающихся остаточным объёмом околоплодных вод, что даёт основание говорить о них, как о самостоятельных вариантах ДПРПО, а также использовать их независимые предикторы в клинике с помощью «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с ИАЖ <50 мм (≥50 мм)», обосновывая таким образом персонализированный инструмент оценки риска указанных осложнений гестации.

Данные об особенностях микробиоты влагалища и сигнальных газовых молекул бактерий при ДПРПО в зависимости от остаточного объёма АЖ открывают перспективы для внедрения в клинику способов коррекции дисбиоза влагалища, как часть алгоритма акушерской тактики в отношении пациенток с ДПРПО.

Получены новые сведения о значимости остаточного объёма околоплодных вод при ДПРПО в отношении времени латентного промежутка и риска реализации ВУИ у новорождённых, а выявленные закономерности легли в основу разработки инструмента прогноза, рекомендованного для использования в клинике: «Калькулятора расчёта риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и ИАЖ <50 мм (или ИАЖ ≥50 мм)» и «Калькулятора расчёта риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек».

Методология и методы исследования

Научный план выполнения диссертационной работы базируется на принципах биомедицинской этики и доказательной медицины. Для реализации поставленной цели и задач в диссертации было организовано проведение двух исследовательских этапов научного поиска.

Первый этап. Ретроспективное исследование для выявления факторов, ассоциированных с ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ, (**этап 1.1**). Исследование проведено в двух основных группах (группы I и II), где был диагностирован ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, длительность латентного промежутка более 12 часов, одноплодная беременность, отсутствовали противопоказания для выжидательной тактики и в контрольной (группа III), где было своевременное отхождение околоплодных вод, срочные одноплодные роды с рождением доношенных детей без асфиксии. В группу I вошли 116 беременных с ДПРПО и ИАЖ <50 мм (маловодие), а группу II составили 182 пациентки с ДПРПО и ИАЖ ≥50 мм.

Этап 1.2. - сравнительный анализ гестационных результатов у пациенток основных групп. В группе I выделена группа IA (n=28), которую составили пациентки с гестационным сроком на момент поступления 24/0-27/6 недель беременности и группа IБ (n=88), где срок гестации составил 28/0-33/6 недели. Аналогичным образом в составе группы II выделялась группа IIA (n=31) и группа IIБ (n=151).

Второй этап – проспективное исследование, где **на этапе 2.1.** изучались характерные признаки микробиоты влагалища и исследования спектра выделяемых газотрансмиттеров бактерий при ПРПО в сроке беременности 24/0-33/6 недели в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод и возможности пролонгирования гестации (выжидательная акушерская тактика), одноплодной беременности и информированном согласии на участие в исследовании. Здесь в группу IV отнесено 70 беременных с ДПРПО и ИАЖ <50 мм, а группа V представлена 94 пациентками с ДПРПО и ИАЖ ≥50 мм при поступлении в акушерский стационар.

Этап 2.2. - разработка способа предикции продолжительности латентного промежутка и выяснение гестационных исходов, связанных с этим временным фактором при ДПРПО в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.

Группы IV и V разделены дополнительно на две группы каждая. В группу IVA вошли 46 пациенток (латентный период <72 часов), а в группу IVБ – (безводный промежуток ≥72 часов) (n=39). Группу VA составила 61 респондентка (латентный промежуток <72 часов), в группу VБ выделено 42 женщины (латентный период ≥72 часов).

На **этапе 2.3.** разрабатывался способ оценки риска развития ВУИ у недоношенных новорождённых от матерей с ДПРПО. Сформирована группа VI из 113 женщин, чьи дети имели признаки реализованной ВУИ и группа VII (n=75), где у новорождённых клинико-лабораторных признаков ВУИ не отмечалось.

Клинико-анамнестические переменные пациенток включали данные исследований, чьи результаты использовали для доказательства выдвинутых в диссертации гипотез: ультразвуковое исследование для определения остаточного объёма околоплодных вод, гематологические тесты, с расчётом гематологических индексов, определение уровня протеина С-реактивного, ферритина и прокальцитонина, идентификацию микроорганизмов в составе микробного компонента влагалища с определением её представителями спектра газовых сигнальных молекул, патоморфологическое исследование тканей последа. Фактические данные пациенток анализировали с помощью соответствующих статистических тестов в среде прикладных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические варианты ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, определяемые остаточным объёмом околоплодных вод, различаются характерными для каждого из них независимыми предикторами, особенностями течения безводного промежутка и перинатальными исходами.
2. При ДПРПО на фоне выраженного дисбиотического состояния влагалища, в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, формируются особенности состава вагинальной микробиоты, а также спектра сигнальных газовых молекул бактерий.

3. Предикторы продолжительности безводного промежутка и связанные с этим временным фактором перинатальные показатели у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, ассоциированы с остаточным объёмом околоплодных вод.
4. Значение показателя остаточного объёма околоплодных вод является наиболее значимым предиктором реализации внутриутробной инфекции при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности.
5. Акушерская тактика при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности основывается на персонализированной оценке риска клинического варианта этого осложнения беременности, вероятности родоразрешения при безводном промежутке менее 72 часов, а также риска реализации внутриутробной инфекции, с учётом стратификации пациенток по остаточному объёму околоплодных вод.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, а также обоснованность выводов диссертационного исследования, определена чётким следованием плану научной работы, обоснована достаточными по объёму выборками обследованных пациенток, использованием лабораторных и инструментальных методов научного поиска с легко воспроизводимыми результатами, а также корректным и уместным применением арсенала биостатистических методов анализа полученных в работе переменных.

Основные научные положения и выводы диссертации были представлены на XX Всероссийском форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019); VII и VIII Всероссийской конференции «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2019, 2020); конкурсе Фонда содействия инновациям «Умник» (Тверь-Москва, 2019); Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2019); III Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2020); XXVII Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед» (Москва, 2024), проект удостоен серебряной медали.

Апробация диссертация проводилась на межкафедральной научно-практической конференции с участием представителей профессорско-преподавательского состава кафедр ФГБОУ ВО «Тверского государственного медицинского

университета» Минздрава России: репродуктивной медицины и перинатологии, акушерства и гинекологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, лучевой диагностики, а также сотрудников профильных отделений ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной». Заключение межкафедрального научного заседания утверждено протоколом №6 от 27.06.2024 г.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором диссертационной работы сформулированы направления научного поиска и разработана поэтапная схема исследовательской части для обоснования выдвигаемых научных тезисов. Автором самостоятельно разработана формализованная анкета для регистрации клинико- анамнестических и лабораторных показателей пациенток, включённых в состав исследуемых выборок. Данные анкет последовательно вносились автором в массив базы данных «Клинико-анамнестическая характеристика беременных групп высокого риска по преждевременным родам», утверждённой свидетельством о государственной регистрации базы данных № 2020621365 от 05.08.2020 г. для использования в зависимости от этапа исследования. Большинству пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности в выборках на проспективном этапе работы, медицинская помощь оказана автором лично. Кроме того, автор участвовал в сборе образцов крови для лабораторных тестов и содержимого влагалища для микробиологического исследования, успешно освоил и провёл все статистические расчёты. Автором внесён значимый вклад в подготовку материалов научных публикаций. Текст диссертационной работы, включая иллюстративный материал, подготовлен и представлен автором лично.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационной работы, включая разработанные инструменты прогноза событий на этапах лечебно-диагностических мероприятий в отношении пациенток с ДПРПО, реализованные в виде калькуляторов, внедрены в клиническую амбулаторную практику женских консультаций Тверской области, а также в клиническую практику госпитального этапа медицинского учреждения Тверской области IIIА группы, ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной». Положения научной работы включены в

дополнительные профессиональные программы повышения квалификации для проведения образовательной деятельности по специальности «Акушерство и гинекология» (2022, 2023, 2024), а также в основную профессиональную образовательную программу высшего образования для подготовки кадров высшей квалификации в профильной ординатуре (специальность 31.08.01 Акушерство и гинекология) в 2023 и 2024 году, разработанных в соответствии с федеральными нормативными актами для преподавания на кафедрах репродуктивной медицины и перинатологии, а также акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

Основные положения диссертационного исследования освещены в 19-ти печатных научных работах: 6-ти публикациях в изданиях, входящих в актуальный Перечень научных изданий, рекомендуемых для публикации основных результатов, полученных при диссертационных исследованиях (рекомендации Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России) (из них 5 статей в журналах, индексируемых в базе данных Scopus); 3-х работах, приравненных к публикациям в рецензируемых изданиях, предназначенных для изложения результатов диссертационных исследований, а именно, в патенте Российской Федерации на изобретение, свидетельстве о государственной регистрации программы для ЭВМ и свидетельстве о государственной регистрации базы данных; 10-ти публикация в научных журналах, сборниках тезисов докладов в материалах научных конференций, форумов и съездов.

Объем и структура диссертации

Диссертация излагается на 178 страницах текста, иллюстрирована 66 таблицами и 25 рисунками. Структура диссертации и оформление её текста соответствуют требованиям ГОСТ 7.0.11-2011. Список научных публикаций и регламентирующих документов, на которые в диссертации имеются ссылки, включает 222 источника, из них 60 работ российских авторов и 162 научных статьи зарубежных исследователей.

ГЛАВА 1. ДОСРОЧНЫЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА (обзор литературы)

1.1. Досрочный преждевременный разрыв плодных оболочек: эпидемиология, прогноз, концепции воспаления и перинатальные исходы

Досрочный преждевременный разрыв плодных оболочек (ДПРПО) – предмет внимания современной перинатальной медицины, так как непосредственно ассоциируется с повышением уровня перинатальной и неонатальной заболеваемости, а также высоким уровнем инвалидности и смертности [1, 132, 174]. Около половины из почти 60 тысяч преждевременных родов (ПР) (4,9% от общего количества родов), зарегистрированных в России в 2020 году, могут быть инициированы ПРПО [41, 42]. Для гестационного же срока сверхранних ПР (22/0-27/6 недель беременности), частота ДПРПО в структуре причин спонтанных родоразрешений превышает 90% [20, 56]. Данные мировой статистики, сопоставимые с российскими, указывают, что 3-5% всех закончившихся родами гестаций, осложняются ДПРПО, из них до 27/0 недель ДПРПО отмечено в 0,4-0,7% случаев, а в 27/0-33/6 и в 34/0-36/6 недель беременности по 1,0-1,5% соответственно [24, 65, 155]. Примерно у 50% пациенток с ПРПО в 24/0-34/6 недель гестации отмечается спонтанное начало родов в течение 7 суток латентного периода, а родоразрешение другой половины определяют гестационный срок, значения параметров состояния плода и наличие инфекции различной локализации [170, 171]. Многочисленность факторов риска ДПРПО свидетельствует о полиэтиологичности этого осложнения беременности и сложном механизме его реализации, а также трудностях прогнозирования [53, 54, 77, 143]. Среди значимых клинико-анамнестических предикторов ДПРПО отмечены: возраст матери, отсутствие родов, аборты, репродуктивные потери и спонтанные ПР всех фенотипов в анамнезе, синдром дисплазии соединительной ткани, врожденные аномалии анатомического строения матки , перенесенную ранее конизацию шейки матки, инфекции, передаваемые половым путем, исходный

выраженный дефицит массы тела и исходное ожирение, никотиновая зависимость, ранний половой дебют и низкий социально-экономический статус [103, 166, 180]. Факторы риска ДПРПО в течение беременности: экстракорпоральное оплодотворение, недостаточный уровень наблюдения, угрожающий выкидыш, острые респираторные заболевания и обострения хронических, бессимптомная бактериурия, истмико-цервикальная недостаточность и хирургические вмешательства (цервикальный серкляж, амниоцентез) [56, 57, 102]. Значимость биохимических и ультразвуковых маркеров для прогноза ДПРПО может обладать преимуществами перед клинико-анамнестическим факторами [104, 105, 166]. Так, по данным Odibo A.O. и соавт. [152] длина ШМ <25 мм и дилатация цервикального канала более >75% его протяженности у асимптомных пациенток в 14-24 недели гестации являются эффективными предикторами ДПРПО. Эффективность результатов цервикометрии в I триместре беременности (параметры ультразвуковой цервикометрии и определение длины ШМ как меньшей или равной 25 мм) и уровня связанного с беременностью белка А (PAPP-A) <0,5 МоМ для прогнозирования ДПРПО подтверждена и в другой работе [105]. Включение в 11-13 недель гестации в модель прогноза материнские факторы и уровень PAPP-A улучшает её прогностические характеристики в отношении ДПРПО [166]. Однако, в работе El-Achi V. и соавт. [104] предикторные свойства PAPP-A, определенном в I триместре гестации, в отношении ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности не подтвердились. Снижение пула лактобацилл на фоне большого разнообразия представителей родов условно-патогенных представителей нормофлоры, выявленные Brown R.G. и соавт. [98] в 6 недель беременности, могут являться предикторами ДПРПО, а также обосновывать направление его профилактики. Установление полиморфных вариантов генов, кодирующих структуры, включённые в патогенез ДПРПО (например, рецепторов и протеинов целого ряда цитокинов, матриксные металлопротеиназы-8, 9) и определяющих генетическую предрасположенность к этому осложнению гестации, очевидно является новым шагом к его предикции [8, 43, 56, 143].

Анализ клинико-патогенетических особенностей фенотипов ПР указывает, что наибольшую значимость внутриматочная инфекция/воспаление имеет для ПР,

инициированных ПРПО, что нашло отражение в современных концепциях этих осложнений гестации [89, 178, 201]. Синдром воспалительной реакции плода (fetal inflammatory response syndrome (FIRS) (чаще прочих используемый критерий - концентрация ИЛ-6 в плазме крови плода более 11 пг/мл) отмечается среди 20% пациенток с ПР при интактных плодных оболочках, а при ДПРПО достигает 40-70% и не коррелирует с частотой положительных посевов околоплодных вод [143, 192, 193]. Данный синдром инициирует преимущественно воспаление в околоплодных водах и хориоамнионит, а также неинфекционные факторы [118]. Патогенетически FIRS представляет собой цитокиновый шторм, а исходом его для новорождённых нередко являются полиорганная недостаточность с фокусом на перинатальное и неонатальное поражение ЦНС (интравентрикулярные кровоизлияния) и перивентрикулярная лейкомаляция), ранний бактериальный сепсис новорожденного и гибель в неонатальном периоде [61, 75, 127]. Новая концепция хориоамнионита: «Воспаление, инфекция или оба процесса» (inflammation, infection or both (Triple I) [16, 120, 163]. Авторы исключают трактовку изолированной лихорадки матери, как самостоятельного единственного признака хориоамнионита, но предлагают чёткие клинико-лабораторные критерии «подозрительного Triple I» или «несомненного Triple I», позволяющие дифференцированно оказывать помощь лихорадящим пациенткам с гестационным сроком более или менее 34-х недель, а также их новорождённым, исключая необоснованное назначение антимикробных лекарств [120, 163, 204]. Внутриамниотическое воспаление (критерий - концентрация ИЛ-6 в амниотической жидкости ≥745-3000 пг/мл) может определяться изолированно или в комбинации с бактериальной инвазией полости амниона (критерий - положительный ПЦР-анализ на *Ureaplasma* spp., *M. hominis* или *C. trachomatis* и/или положительное культивирование аэробный/анаэробный микрофлоры околоплодных вод и их сочетание) [110, 138, 145, 151, 192]. Сочетание микробной инвазии и воспаления в амниотической полости отмечается у 21-27% беременных с ДПРПО и ассоциируется с наименее благоприятными перинатальными исходами [181, 200]. В свою очередь, даже стерильное воспаление околоплодных вод связано с увеличением в 4,6 раза риска нейропсихологических дисфункций у недоношенных детей [94, 143].

Более 40% случаев перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности при ПР, ассоциированы с гестацией, осложненной ПРПО [8, 36, 97]. По сравнению с другими недоношенными новорождёнными, дети, рождённые при ДПРПО, характеризуются менее благоприятными перинатальными показателями по причине инфекционных заболеваний, родовых травм и респираторных расстройств [7, 13, 94, 189]. Кроме того, сам по себе ДПРПО представляет собой независимый предиктор дыхательных расстройств в раннем неонатальном периоде, в частности респираторный дистресс синдром новорожденных (РДСН), неонатального сепсиса и церебральной лейкомаляции, а также специфических осложнений, ассоциированных с маловодием – деформацией скелета и гипоплазии лёгких [178, 181]. Почти каждый пятый ребенок, родившийся с массой тела при рождении менее 1500 г., имеет одну и более причин ранней инвалидизации, а до 40% всех выживших детей с массой тела до 2000 г. страдают умственной отсталостью, судорожными расстройствами, нарушением поведения, органов слуха и зрения и церебральным параличом [65, 68, 111, 127]. Гестационный возраст 22/0-27/6 недель преимущественно ассоциируется с развитием РДСН; 28/0-33/4 недели с реализацией внутриутробной инфекции (ВУИ) в основном за счёт пневмонии в сочетании с дыхательными расстройствами; 34/0-36/6 недель с гипоксически-ишемической энцефалопатией, сочетающейся с другими заболеваниями неонатального периода [119, 141, 148]. Примерно 40 % всех новорожденных, родившихся при сверхранних ПР, которым предшествовал ПРПО и получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, умирают в течение первых 5 лет жизни [143].

Не менее трети новорождённых при ДПРПО реализуют различные формы ВУИ, среди которых до 90% составляет врождённая пневмония, связанная, в том числе, с аспирацией инфицированными околоплодными водами [9, 16, 28, 46, 200]. Частота же распространенной формы ВУИ и раннего бактериального сепсиса новорожденных, составляет по разным данным 6-18% среди недоношенных новорождённых и находится в строгой обратной корреляции от гестационного возраста при рождении и ряда других факторов, где ведущими являются хориоамнионит и маловодие [93, 101, 141, 189, 193]. Причём, относительный риск раннего бактериального

сепсиса новорожденных для ДПРПО составляет более 10 [97, 171, 185, 188]. Дыхательные расстройства отмечаются у 10-60% недоношенных детей в совокупной выборке [48, 61, 74, 155, 157]. Тяжесть и частота реализации РДСН значимо снижается по мере увеличения гестационного возраста и степени зрелости плода/новорождённого, составляя до 80% и выше в сроке <28/0 недель беременности, 35 - 40% - в 28/0–33/6 недели и 10 (5) - 20% в 34/0–36/6 недель [11, 25, 177]. Респираторные нарушения, ассоциированные с спонтанным досрочным родоразрешением, инициированным ПРПО, по данным Росстата (2015 год) упоминались в качестве из одной причин 92,9% случаев мертворождений и 46,1% ранней неонатальной смерти недоношенных детей [52] или в 54% случаев, по данным других авторов [85, 88]. Перивентрикулярная лейкомаляция головного мозга отмечается в 25-75% заключениях патологоанатомических исследований недоношенных новорождённых с экстремально низкой и очень низкой массе тела, а клинически среди 5-15% выживших детей [94, 100, 129]. В структуре перинатальной смертности недоношенных новорождённых ВЖК составляют до 25% [96, 111, 127]. В отдалённом же периоде от тяжелых неврологических нарушений, включая детский церебральный паралич, страдает, в зависимости от гестационного срока и массы тела при рождении, до четверти детей, родившихся при ПР, инициированных ПРПО [43, 45, 75, 88].

Таким образом, актуальность проблем, связанных с ДПРПО несомненна, а концепции воспаления могут определить направление разработки прогностических инструментов исходов гестации при ДПРПО для внедрения их в клинику.

1.2. Роль остаточного объема околоплодных вод при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в генезе акушерских и перинатальных осложнений

Околоплодные воды - сложная динамичная система, обеспечивающая пространство для необходимых движений (профилактика контрактур суставов) и роста плода, они также участвуют в развитии его лёгких, предотвращают компрессию пуповины, обеспечивают фетальную многоуровневую защиту, являясь, таким

образом, одним из определяющих факторов исхода беременности [68, 84, 113, 158]. Одна из основных функций амниотических оболочек и околоплодных вод - защита плода во время его роста и развития, обеспечивающаяся механическим и иммунным барьером в отношении внутриутробной инфекции [19, 79, 95]. Околоплодные воды реализуют защитные свойства, в том числе, через каскад эндогенных пептидов с антимикробной активностью: лактоферрин, маннозосвязывающий лектин-2, фукозилтрансфераза-2 и дефенсины. Бета-дефенсин-1 секретируется плодными оболочками, его уровень увеличивается во II-III триместре нормальной беременности и при наличии культивируемых микроорганизмов в амниотической полости. Бета-дефенсин-3 накапливается в околоплодных водах в процессе родов, что является защитным фактором в отношении хориоамнионита, а также бета-дефенсин-2 - его концентрация обратно коррелирует частотой реализации внутриамниотической инфекции/воспаления при ПРПО в 24/0-33/6 неделю гестации [162, 204].

Характеристики околоплодных вод исследуются в качестве данных о состоянии плода, так для оценки их объёма наибольшее распространение получили три способа: измерение индекса амниотической жидкости (ИАЖ) и наиболее глубокого вертикального кармана (амниотической жидкости (АЖ)), а также кармана двух диаметров [30, 66, 95, 121]. Каждый из способов имеет критерии избытка АЖ (многоводие) и их недостатка (маловодие) [115, 131]. В настоящее время ультразвуковое исследование является наиболее распространенным неинвазивным методом оценки объёма АЖ, и, преимуществом с точки зрения точности обладает метод оценки максимального вертикального кармана [115, 146, 130], однако другие исследования отмечают преимущества оценки ИАЖ, причём именно в диагностике маловодия [121, 130, 174, 222]. Существуют также данные об одинаковой клинической значимости вышеуказанных способов оценки объёма АЖ [113]. Ряд исследований указывает на необходимость использования у беременных с ДПРПО комбинации лучевых методов: оценку максимального вертикального кармана, определение ИАЖ и ультразвуковую цервикометрию [66, 207]. При этом профессиональные ассоциации в рекомендациях по ведению пациенток с ДПРПО всё-таки указывают на оценку ИАЖ, как метод выбора при анализе резидуального объема АЖ [41, 42,

65, 111]. Однако, есть мнение, что на сегодняшний день способы определения объёма АЖ требуют пересмотра и унификации [146]. В связи с этим заслуживают особого внимания данные, полученные Krispin E. и соавт. [210], где авторы сравнили клинические данные пациенток, имевших несомненное маловодие (критерии маловодия по «номограмме Moore и Cayle» [141] и «номограмме Magann et al.» [130, 131]) и данными женщин с умеренным маловодием (критерии маловодия только по «номограмме Moore и Cayle») и установили, что для первых частота маловесных новорождённых, их наблюдения и лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН), респираторных нарушений и сепсиса была значимо выше, чем для вторых. Клинические данные пациенток с умеренным маловодием и нормальным объёмом АЖ не различались. Существует также проблема оценки объёма АЖ, заложенная в субъективном компоненте этих методов и опыте врача, выполняющего исследование [30, 141, 146, 210], а значит клинико-лучевые ассоциации в акушерской клинике требуют дальнейшего изучения.

В научных публикациях в качестве критериев маловодия при ДПРПО наиболее часто приводится значение показателя ИАЖ менее 50 мм [14, 55, 93, 127, 162, 182]. Очевидно, что факт ДПРПО может играть роль в развитии «начального» маловодия, так как его частота при данном осложнении беременности может достигать 50%, тогда как спонтанные ПР при интактных плодных оболочках осложняются маловодием лишь в 2,7% случаев [84]. В работе Tchirikov M. и соавт. [143] в зависимости от резидуального объема АЖ выделяют два отдельных фенотипа дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности: «высокий ДПРПО» - разрыв амниотических оболочек не располагается над внутренним зевом шейки матки, а резидуальный объем АЖ нормальный или незначительно уменьшенный и «классический ДПРПО» - резидуальный объем АЖ соответствует олиго- или ангидрамниону. Описывается также, что в 13% случаев возможна спонтанная герметизация амниотических оболочек у беременных с ДПРПО, объём АЖ при этом остаётся нормальным, а исходы данной гестации для матери и плода благоприятные [158]. Эпидемиологические исследования указывают, что почти у каждой второй беременной на момент ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности

отмечаются признаки маловодия [75, 143]. Частота данного фенотипа ДПРПО, а также характер акушерских и перинатальных исходов у пациенток с олигогидрамнионом делают определение резидуального объема АЖ в этой ситуации строгой рекомендацией [41, 42, 65, 146, 158]. Данное заключение, обосновывающее исследование резидуального объема АЖ продиктовано тем, что олигогидрамнион у пациенток с ДПРПО ассоциируется с хориоамнионитом, дистрессом плода, необходимостью абдоминального родоразрешения, более низкой оценкой по шкале Апгар на 1 минуте, а также уровнем ранней неонатальной смертности [88, 96, 151, 194, 195, 200]. Другие исследователи не находят значимых различий в частоте хориоамнионита, преждевременной отслойки плаценты, кесаревых сечений и послеродовых кровотечений, а также РДСН, интравентрикулярных кровоизлияний, госпитализации и времени пребывания в ОРИТН, потребности в сурфактанте и интубации между пациентками с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности, различающимися остаточным объемом АЖ (порог для ИАЖ - 50 мм) [68, 85]. Однако, эти же авторы признают ассоциацию неонатальной смертности с маловодием при ДПРПО. В этой связи уточняется, что у 52% выживших новорождённых от матерей с ДПРПО был нормальный начальный резидуальный объем АЖ, тогда как в большинстве случаев ранней неонатальной смертности у пациенток при госпитализации с ДПРПО отмечалось маловодие, а мертворождение ассоциировалось преимущественно с ангидрамнионом [178]. Стоит отметить, что при применении активной тактики ведения пациенток с ДПРПО (родоразрешение не позднее 72 часов латентного периода) с маловодием установлена лишь связь частоты кесаревых сечений (выше), тогда как значимого различия по уровню интерлейкина-6 в АЖ и пуповинной крови, а также перинатальными исходами выявлено не было [153].

Известно, что маловодие при исходах сверхранних и ранних ПР, инициированных ПРПО является значимым фактором риска дыхательной расстройств и гипоплазии легочной ткани у новорождённых, так как развитие альвеолярно-капиллярной мембраны в лёгких в условиях снижения остаточного резидуального объема АЖ затруднено [24, 65, 68, 183]. Однако, непосредственно развитие респираторных нарушений у недоношенных новорождённых фактор маловодия реализует

исключительно в совокупности с факторами недоношенности, реализованной внутриутробной инфекции, инфекции в неонатальном периоде и полом ребёнка [157, 174, 175, 178]. Стоит отметить, что некоторые авторы, не отрицая вклад маловодия при ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности в структуру респираторных расстройств у недоношенных новорождённых, указывают, что патогенез этих осложнений полностью не выяснен [129, 142]. Определена связь менее продолжительного латентного промежутка при ДПРПО, как самостоятельного отягощающего фактора неблагоприятного исхода гестации со снижением резидуального объема АЖ, в особенности среди пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью, что наиболее выраженно в сроке сверхранних и ранних ПР [182, 194, 207].

Частота синдрома интраамниальной инфекции/воспаления и неблагоприятных перинатальных исходов ассоциирована с выраженностью маловодия [78, 106, 141]. В исследовании Patriota A.F. и соавт. [67] выявлено трёхкратное увеличение частоты хорионамнионита у пациенток с ДПРПО и выраженным олигогидрамнионом (ИАЖ <30 мм) в сравнении с данными пациенток с ИАЖ ≥30 мм, при том, что частота клинических признаков воспалительных изменений амниотических оболочек среди женщин с ИАЖ менее 50 мм и ИАЖ ≥50мм значимо не различалась. По мнению Кузнецовой Н.Б. и соавт. [24] частота раннего бактериального сепсиса новорожденных возрастает при ДПРПО и выраженном маловодии (ИАЖ <1-го процентиля) только в сроках сверхранних ПР, но не среди новорождённых от пациенток с ДПРПО в 28 недель и больше. В настоящее время выраженное маловодие с ИАЖ <30 мм в течение трёх дней является показанием к завершению выжидательной тактики [40]. Исход недоношенной беременности закономерно зависит от гестационного срока на момент родоразрешения. Так для совокупной выборки при ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности маловодие не влияет на частоту раннего бактериального сепсиса новорожденных [96, 127, 194, 195]. Однако только в сроках сверхранних ПР (до 28 недель) при пролонгировании беременности на 48 часов и более, частота форм генерализованного воспаления у новорождённых увеличивается [24], хотя Mousavi A.S. и соавт. [85] установили прямую связь между маловодием (ИАЖ <50 мм) риском раннего бактериального сепсиса новорожденных, как

для подгруппы новорождённых с гестационным возрастом 26-29, так и 30-34 недель. По данным Weiner E. и соавт. [68], при выжидательной тактике ведения пациенток с ДПРПО только до 28 недель беременности частота тяжёлых дыхательных расстройств при умеренном и выраженном маловодии значимо возрастает (относительный риск 3,27 и 4,11 соответственно). Для новорождённых от матерей с ИАЖ менее 50 мм при поступлении в 24-28 недель беременности значимо увеличивается частота респираторных нарушений, а общая заболеваемость этих детей сопоставима с таковой у пациенток без маловодия, но, выраженный олигогидрамнион ассоциирован со всеми нозологическими формами расстройств неонатального периода [24, 57, 75].

Таким образом, роль резидуального объёма АЖ при ДПРПО может влиять на её исход. Однако характер этой ассоциации, несомненно, требует уточнения, особенно применительно к разным гестационным возрастам новорождённых, а также относительно влияния олигогидрамниона на риск реализации ВУИ и время латентного промежутка, что в свою очередь позволит обосновать рациональную акушерскую тактику для этой категории пациенток.

1.3. Микробиота влагалища и формирование перинатальных исходов при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек

Микроорганизмы, присутствующие биотопах человека, могут влиять на иммунные реакции и обменные процессы [47, 107, 125]. В этой части влагалищный микробиоценоз уникален, так как в сравнении с микробиотой других биотопов, в здоровом состоянии он чаще всего характеризуется сниженным микробным разнообразием и доминированием *Lactobacillus* spp. [3, 26, 147]. Лактобациллы, выделяя пероксид водорода и молочную кислоту, участвуют в подавлении роста *Chlamydia trachomatis*, патогенных энтеробактерий*, Neisseria gonorrhoeae* [3, 202]. Они имеют комплекс факторов, избирательно элиминирующие патогены и препятствующие образованию биоплёнок [26, 27]. Тем не менее, у некоторых женщин в составе микробиоты влагалища отсутствуют *Lactobacillus* spp., и она состоит из широкого

спектра облигатных и факультативных анаэробов, что может коррелировать с повышенным риском неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [81, 83, 109, 213]. Однако, установлены 6 типов бактериальных сообществ влагалища, в одном из которых преобладание анаэробной флоры с отсутствием лактобацилл не повышает риск неблагоприятных исходов гестации [125, 215].

Состояние микробиоты влагалища непосредственно связано с исходом гестации, так как состояние его дисбиоза в I триместре повышает риск спонтанного родоразрешения до 33/6 недель беременности на 75%, а среди более 70% пациенток со всеми фенотипами ПР верифицируется цервико-вагинальная инфекция [40, 50, 83, 138]. Культивировать же микроорганизмы из образцов АЖ у беременных с ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации удаётся в 50% случаев, а у каждой четвёртой пациентки с этим осложнением гестации имеются клинические признаки внутриамниотической инфекции [25, 118]. Разные фенотипы ПР отличаются по составу микробиоты влагалища, так, у пациенток с ДПРПО в 3 раза чаще отмечены лабораторные признаки бактериального вагиноза или подобных состояний, при этом выраженный дисбиоз с повышением pH влагалищной среды более 4,5 является значимым фактором риска не только ДПРПО, но и клинического хориоамнионита [50, 133, 179, 187], однако данные других исследований отмечают отсутствие данной связи [134]. Дисбиотические состояния влагалища играют важную роль в патогенезе ДПРПО, так как ферменты условно патогенных бактерий негативно влияют на эластичность и плотность структуры амниотических оболочек [98, 125, 143, 179, 213]. Одни исследователи определяют у пациенток с ДПРПО смешанную, дисбиотическую вагинальную микрофлору с дефицитом лактобацилл и увеличением относительной численности и разнообразия условно-патогенных факультативных анаэробов [12, 83, 107, 179]. Другие авторы указывают на полное отсутствие детекции лактобацилл у пациенток с данным осложнением гестации [62]. Существуют также данные о влиянии самого излития вод на структуру и состав влагалищной микробиоты, так, в 59% случаев ДПРПО в первые сутки послеродового периода отмечается значительное снижение количества всех представителей влагалищной микробиоты [72, 143]. Профиль микробиоты при ДПРПО не коррелирует с

длительностью латентного периода [120, 187], при этом точка, в которой устанавливается бактериальное разнообразие влагалищной микробиоты перед этим осложнением беременности, неизвестна [98]. Однако, существуют данные что при излитии вод с нарастанием безводного периода нарушается самовосстановление микробиоты влагалища, что благоприятствует нарастанию обсемененности родовых путей облигатными и факультативными анаэробами с последующим восходящим инфицированием родовых путей и реализацией ВУИ [2, 19, 24, 36]. Установлено, что связь состава микробиоты влагалища у беременных с ДПРПО с реализацией ВУИ, при этом её риск зависит от количественных характеристик и наличия факторов патогенности микроорганизмов [2, 26, 57, 83]. Отмечено, что в 80-90% случаев послеродового эндометрита после ДПРПО связано с микробными ассоциациями аэробов и анаэробов [23, 120]. Другие данные свидетельствуют, что на *Enterococcus faecalis* et *faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae, Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis* et *aureus*, *Candida albicans*, *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp., как в монокультуре, так и в ассоциации приходится до 80% от всех высеиваемых возбудителей у пациенток с ДПРПО, а тяжёлые формы ВУИ у новорождённых связаны с ростом кишечной палочки, устойчивой к ампициллину [1, 8, 22, 173, 191].

Риск реализации ВУИ у плода при ДПРПО зависит от его восприимчивости к инфекции, количества и вирулентности представителей микробиоты родовых путей матери и длительности контакта с патогеном [16, 17, 92, 201]. Одни исследования рассматривают в качестве таксонов риска реализации ВУИ грамположительные бактерии – стрептококки группы В и грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*) [9, 12, 202]. В других исследованиях к таковым относят *Escherichia/Shigella, Prevotella* и *Peptostreptococcus* spp*., Facklamia*, а *Anaerococcus obesiensis* и *Campylobacter urealyticus* в качестве защитных таксонов [81, 98, 141]. В этой связи предполагается положительная корреляция между микробным дисбиозом во влагалище матери и кишечнике новорожденного, а также снижением количества лактобацилл, реализуемые в клинические формы ВУИ, включая неонатальный сепсис [92, 156, 214]. Ряд исследований указывает на адаптивные способности

дрожжевых грибов рода *Candida* к pH влагалищной среды, а также на оптимальный диапазон кислотности для их морфогенеза и размножения. Данная ситуация связана с присутствием во влагалищной среде достаточного количества лактобацилл и позволяет изучать грибы рода *Candida* в роли защитного таксона в отношении неблагоприятных исходов беременности [143, 173].

Биологическим свойством микроорганизмов является их химическая коммуникация, основанная на производстве, обнаружении и реагировании на внеклеточные сигнальные молекулы. Так, микроорганизмы в биоплёнке коммуницируют между собой с помощью сигнальных молекул газообразных веществ, которые активируют или приостанавливают развитие сообщества [26, 63, 71, 76]. Газовые сигнальные молекулы (газотрансмиттеры), к которым из наиболее изученных относятся: оксид углерода II (CO), монооксид азота (NO) и сероводород (H_2S) приводят к биохимическим изменениям в клетке [120]. Роль газотрансмиттеров представлена широким спектром регулируемых функций, к таковым относится модуляция работы всех отделов нервной системы, тканевое управление периферическим кровотоком, влияние на адгезию и агрегацию клеток крови, а также прямое или опосредованное участие в работе иммунитета [28, 76, 220].

Монооксид азота - ключевой вторичный мессенджер в организме, участвующий во внеклеточной и межклеточной передаче сигналов на этапах реализации своих биологических функций [62, 71, 76]. Кроме того, оксид азота играет важную роль в сохранении гомеостаза сосудов, агрегацию клеток крови, а также взаимодействие компонентов иммунной системы [62, 77, 122]. В свою очередь, оксид углерода II может непосредственно регулировать противовоспалительные и антипролиферативные эффекты, ингибировать активацию, пролиферацию, миграцию и секрецию большинства эффекторных клеток иммунной системы. Однако, при избытке концентрации CO в тканях наблюдается активация процессов воспаления [10, 76, 190]. Сероводород - классический газотрансмиттер, который обладает большим количеством эффектов, которые часто дублируют функции NO, но по иному пути реакций, так как эти молекулы также влияют на тонус сосудов (на более мелкие, чем NO), оказывают цитопротекторное влияние на сердечно-сосудистую

систему, но, как и оксид азота, он участвует в регуляции воспаления, ограничивая в большинстве своих эффектов его проявления [71, 122, 123, 124]. Участие газотрансмиттеров в патогенезе заболеваний продолжает изучаться, так опубликованы данные о роли этих молекул влагалищной микробиоты в генезе привычного невынашивания беременности [10].

Вопросы коррекции и профилактики дисбиотических состояний при ДПРПО с помощью пробиотических штаммов лактобацилл активно изучаются, так как пробиотики в клинической практике, усиливают барьерные функции эпителия, блокируют адгезию патогенных микроорганизмов, снижают pH и влияют на выработку антимикробных пептидов [91, 99, 217]. В мета-анализе с участием четырех рандомизированных исследований отмечена эффективность вагинального применения препаратов, содержащих *Lactobacillus rhamnosus* et *gasseri* в сочетании с антибактериальной терапией в отношении увеличения времени латентного промежутка, гестационного срока при рождении, массы тела новорожденного [216]. Помимо этого, отмечено уменьшение частоты наблюдения и длительности пребывания детей в ОРИТН, что может быть связано с увеличением времени латентного промежутка и временем созревания легких плода на фоне перорального применения у беременных с ДПРПО пробиотических штаммов *Lactobacillus fermentum* [90, 176, 219]. Однако не все исследователи приходят к подобному заключению [216].

Получены данные об эффективности применения при ДПРПО антибиотикопрофилактики с вагинальными формами препаратов на основе *Lactobacillus casei* et *rhamnosus*, свидетельствующие об увеличении времени латентного промежутка, снижении уровня лейкоцитов, нейтрофилов и С-реактивного белка в крови пациенток, у пациенток получавших комплексную профилактику по сравнению с группой, где применялся только антибиотик [99, 156]. Кроме того, перинатальные показатели у пациенток с ДПРПО, получающих ампициллин в сочетании с препаратами *Lactobacillus casei* et *rhamnosus,* частота раннего бактериального сепсиса новорожденных составила 15% против 50% по сравнению с пациентками, получавшими только ампициллин [99].

Таким образом, известна связь влагалищного дисбиоза с неблагоприятными исходами гестации при ДПРПО, однако вопрос о характере микробиоты влагалища в зависимости от остаточного объема околоплодных вод недостаточно изучен, а данные о роли газотрансмиттеров микробиоты влагалища в генезе процессов, ассоциированных с ПРПО в 24/0-33/6 недель в научной литературе отсутствуют.

1.4. Вопросы акушерской тактики при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек

Ключевым вопросом акушерской тактики при ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности является соблюдение баланса между преимуществами пролонгирования беременности и риском внутриамниотической инфекции, а также её последствиями для матери и новорождённого. В этой связи большинство врачей и профессиональных ассоциаций придерживаются выжидательной тактики при ведении беременности, осложнившейся ПРПО, до полных её 34-х недель [9, 11, 41, 42, 143, 174, 204].

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика акушерской тактики, рекомендуемой ассоциациями акушеров-гинекологов России [41, 42], США [65], Франции [171] и Великобритании [170, 204]. Представленные данные так или иначе основываются на принципах, включающих: срок выжидательной тактики с 24/0 (22/0) недель беременности; контроль клинических и лабораторных параметров матери; оценку состояния плода; исключение клинических признаков хорионамнионита, отслойки плаценты, компрессии пуповины, антенатального дистресса плода, прогрессирования маловодия; проведение антибиотикопрофилактики, профилактики РДСН глюкокортикостероидами и нейропротекцию плода.

Не все вопросы акушерской тактики при ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации решены, так продолжается поиск неинвазивных предикторов инфекционных заболеваний, связанных с этим осложнением гестации. Для этих целей предлагается определение уровня транспортных белков (лактоферрина, альфа-2-микроглобулина, альфа-1-антитрипсина и альбумина) [15]. Однако данные тесты на данный момент не рекомендованы для рутинной клинической практики [33, 35].

Таблица 1 – Варианты акушерской тактики в отношении беременных с ДПРПО (адаптация)

Элементы тактики	РОАГ [41, 42]	ACOG [65]	GNGOF [171]	RCOG [170, 204]
Осмотр в зеркалах	производится	производится	производится	производится
Анализ ИАЖ для диагноза ПРПО	роль неясна	возможно - низкая ценность	роль неясна	роль неясна
Анализ ИАЖ при мониторинге	выполняется	нет данных	выполняется	нет данных
Тесты на ПРПО	нитразиновый тест, ПАМГ-1, ПСИФР-1	фибронектин, низкая специфичность	ПАМГ-1, ПСИФР-1	ПАМГ-1, ПСИФР-1
Госпитализация	осуществляется	осуществляется	осуществляется	возможна
Амбулаторное ведение	не предусмотрено	не рекомендовано	возможно, после 48 часов мониторинга	возможно
Токолиз	с 24/0-32/0 недель не более 48 часов	не рекомендован	до 48 часов при сокращениях матки	не рекомендован
Амниоинфузия	не рекомендована рутинно	нет данных	нет данных	не рекомендована рутинно
Психопрофилактика для пациентки	нет данных	нет данных	рекомендована	рекомендована
Сроки выжидательной тактики	24/0-33/6 (36/6) недель	24/0-33/6 недель	22/0-37/0 недель	22/0-37/0 недель
Контролируемые лабораторные параметры	лейкоциты ежедневно, С-реактивный белок 1 раз в 3 дня	не рекомендовано лейкоциты и другие маркеры воспаления	лейкоциты, С-реактивный белок при поступлении; по показаниям	С-реактивный белок, лейкоциты 1 раз в 7 дней
Препарат и длительность антибиотикопрофилактики	ампициллин, амоксициллин, эритромицин (10 дней или до родов)	эритромицин + амоксициллин или амоксициллин (7 дней)	эритромицин, амоксициллин, цефалоспорины III (7 дней)	препарат выбора эритромицин (10 дней или до родов)
Повторные курсы антибиотикопрофилактики	по результатам инфекционного мониторинга	нет данных	по результатам инфекционного мониторинга	возможны
Нейропротекция магния сульфатом	с 24/0-33/6 недели	с 24/0-32/0 недель	с 24/0-32/0 недель	с 24/0-29/6 недель
Введение кортикостероидов	с 24/0-33/6 недель; 34/0-35/6 недель индивидуально	с 24/0-33/6 недель, с 23/0 недель при риске родов в течение 7 дней	с 24/0 до 33/6 недель	с 24/0-33/6 недель; с 34/0-35/6 недель индивидуально
Повторный курс кортикостероидов	через 14 и 7 («спасительный») дней	точной рекомендации нет	нет данных	нет данных

Примечание: ПАМГ-1 - плацентарный альфа-микроглобулин-1; ПСИФР-1 - фосфорилированная форма протеина-1 связанного инсулиноподобного фактора роста

Известно, что увеличение уровня среднего объема тромбоцитов накануне родоразрешения у пациенток с ПРПО до 28 недель прямо коррелирует с частотой раннего бактериального сепсиса новорожденных (9,5 против 6,3 фемтолитров/тромбоцит в группе без сепсиса) [32]. Тромбокрит в безводном периоде увеличивает сочетанно с частотой РДСН, которая увеличивалась по данным в 3,9 раз при повышении его уровня на одну единицу [208], или в 5,8 раза, когда его значения превышают уровень 0,22 [161]. Применение относительных гематологических индексов находят перспективных для прогноза осложнений беременности. Так, нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (НЛС) является наиболее апробированным биомаркером для прогнозирования клинической реализации синдромов внутриамниальной инфекции/воспаления, включая хориоамнионит [148, 149, 150, 196]. Кроме того, каждое повышение НЛС на 1 единицу ассоциировано с увеличением риска раннего неонатального сепсиса в 1,6 раза [154, 208]. Одним из маркеров системного воспаления является моноцит-лимфоцитарное соотношение (МЛС), так его уровень может прямо коррелировать с частотой РДС у недоношенных новорождённых при ПРПО [167], однако не всеми авторами связь этого гематологического индекса с риском реализации ВУИ подтверждается [208]. Tanakan A. и соавт. [193] предложен системный иммунно-воспалительный индекс (нейтрофилы × тромбоциты / лимфоциты) с высокими предикторными свойствами в отношении совокупности неблагоприятных исходов для новорождённых при ПРПО до 34 недель гестации. Перспективными в отношении прогноза реализации ВУИ при ДПРПО могут быть островоспалительные протеины [86, 89, 189]. Так уровень С-реактивного протеина при ДПРПО прямо коррелирует с частотой хориоамнионита и неонатальной заболеваемости и смертности [102, 138, 139, 167]. В публикации Kong X. и соавт. [163] протеин С-реактивный определён, как наиболее значимый предиктор реализации интраамниального воспалительного синдрома. Вместе с тем, рутинное исследование этого маркера не всегда может быть надежным, или его свойства уступают таковым у интерлейкина-6 (ИЛ-6) [73, 129, 140]. Однако есть, мнение, согласно которому ИЛ-6 и С-реактивный протеин в отличии от прокальцитонина являются сопоставимыми маркерами интраамниального воспаления [86,

108]. Прокальцитонин плазмы крови пациенток с ДПРПО в качестве маркера внутриамниотической инфекции, прогнозирования длительности латентного периода, реализации ВУИ и хориоамнионита часть исследований отметили неудовлетворительным [167, 206]. Известно, что уровень прокальцитонина имеет описанную динамику в соответствии с системным инфекционным процессом и положительно связан с его тяжестью, однако данных о применении этого теста у пациенток с ДПРПО недостаточно [167]. Ферритину отводят роль эффективного маркера произошедшего ПРПО, а также предиктора внутриутробной гибели плода при ДПРПО [189, 218]. Goldenberg R.L. и соавт. [160], указывают, что повышение уровня ферритина выше пороговых значений у пациенток с ДПРПО в сроке <32 недель гестации связано с трёхкратным увеличением риска раннего бактериального сепсиса новорожденных, но не других форм ВУИ.

Наиболее дискуссионным вопросом акушерской тактики является прогнозирование времени латентного промежутка, так как его укорочение имеет важное значение в выживаемости плода и в возникновении синдрома его ответной воспалительной реакции при прогрессировании которого необходимо родоразрешение («спасение рождением») [80, 89, 111, 175]. Так при безводном периоде более 2-7 суток при ПРПО в 22/0-36/0 недель гестации наблюдается увеличение на 63% или даже в 3 раза частоты хорионамнионита, но, с другой стороны, применение выжидательной тактики более недели положительно коррелирует с увеличением гестационного срока (в среднем на 6,8 суток), массы новорожденных и оценкой по шкале Апгар [17, 24, 132, 135, 159]. Кроме того, консервативно-выжидательная тактика в течение периода более 10 дней при ПРПО в 24–34 недели беременности играет важную роль в снижении частоты развития и тяжести РДСН, внутрижелудочковых кровоизлияний и инвалидизации у недоношенных детей [29, 74, 116]. Пролонгирование гестации на срок 3-7 суток ассоциировано также со снижением перинатальной смертности, потребности в респираторной поддержке (более, чем в 2 раза), а также с уменьшением частоты неврологических заболеваний во вторичных исходах у недоношенных новорожденных [45, 110, 116, 119]. Примечательно также, что выживаемость новорожденных при ПРПО в сроке менее 28 недель за

каждые 2 недели пролонгирования повышается в среднем на 20%, а пролонгирование гестации при ДПРПО до срока ранних ПР приводит к снижению перинатальной смертности в 1,5 раза [24, 119]. Длительный латентный период не связан с увеличением неонатальной заболеваемости при ПРПО в сроке 24-32 (34) недели гестации, а оптимальными для перинатальных исходов медианами его продолжительности в 24/0-28/6 недель гестации являются 34,5 дня между и 11,0 дней в сроке гестации 29/0-31/6 недель [9, 174, 197]. Однако, данные систематического обзора (7 независимых клинических исследований) указывают, что данных о выжидательной тактика или немедленном родоразрешении пациенток с ПРПО в 22/0-33/6 недель гестации недостаточно для обоснования клинической тактики в каждом конкретном клиническом случае [76].

Данные ультразвуковой цервикометрии могут быть эффективными для прогнозирования длительности безводного периода [80, 165, 203, 207]. Кроме того, описаны модели прогнозирования времени латентного промежутка, включающие срок беременности, ИАЖ и длину ШМ [77, 128, 153]. Связь данных ультразвуковой цервикометрии с безводным периодом при ДПРПО устанавливается не во всех исследованиях, но по мнению тех же авторов степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп, может быть независимым предиктором начала спонтанных родов при латентном периоде менее 3-х суток [136, 182]. В систематическом обзоре, посвященном анализу биомаркеров времени латентного промежутка, приводится данные по 17 таким факторам [73, 89]. Авторы заключают о весьма вариабельной значимости каждого из биомаркеров для клиники, но указывают, что с практической точки зрения наилучшим образом зарекомендовали себя ИЛ-6 и С-реактивный протеин. Прогностические модели находят широкое применение в оценке перинатальных исходов при ДПРПО, причем большинство из моделей включает предикторы, связанные с воспалением: количество лейкоцитов и лимфоцитов, дельта-нейтрофильный индекс, НЛС, протеин С-реактивный [44, 56, 151, 196, 221]. Важно отметить, что внедрение «неинвазивных» моделей, в частности для прогнозирования реализации ВУИ, не уступает по эффективности «инвазивным» моделям (используют образцы околоплодных вод, полученные при амниоцентезе) [37, 117, 151].

Открытым остаётся вопрос об акушерской тактике при ИАЖ ≥30, но менее 50 мм. Существуют данные, что выжидательная тактика при ДПРПО связана с повышением риска развития клинического хориоамнионита на 17% и риском компрессии спинного мозга плода при длительном маловодии [31]. Длительное умеренное маловодие при ДПРПО может быть связано с контрактурой и нарушениями опорно-двигательного аппарата, гипоплазией легких, задержкой физического и психического развития, а также снижением постнатальной выживаемости [127, 177, 183].

Применению токолиза при ДПРПО в сроке гестации 24/0-32/6 недели гестации посвящен мета-анализ (8 независимых исследований), так применение токолитиков до 32 недель гестации связано с увеличением латентного периода и оценки новорожденного по шкале Апгар на 5 минуте, однако коррелировал с повышенной потребностью в респираторной поддержке у новорожденных [69, 205]. Кроме того, в некоторых случаях удлинение латентного периода может быть связано с увеличением частоты хориоамнионита [205], но, с другой стороны, токолиз способствует снижению частоты гибели новорождённых от ВУИ при сверхранних ПР [82] или не оказывает никакого негативного влияния на исходы гестации [128]. Изучается вопрос об амбулаторном ведении пациенток с ДПРПО. Данные многоцентрового рандомизированного исследования с участием пациенток с ДПРПО в сроке 23/0-35/0 дней указывают, что такая тактика ассоциирована с увеличение латентного периода в среднем на 4 суток и улучшение перинатальных исходов по сравнению с тождественными показателями пациенток со стационарным пребыванием [64, 182]. Однако в другой работе различий между исходами у респонденток с ДПРПО в сроке 24-30 недель с амбулаторным и стационарным ведением не отмечено [87].

Следовательно, принимая во внимание значимую актуальность исследовательской гипотезы для акушерской науки и практики, крайнюю фрагментарность сведений, посвященных вопросам акушерской тактики у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности, различающихся резидуальным объемом АЖ в части прогнозирования этих фенотипов ПР, анализа микробиоты и спектре газотрансмиттеров бактерий, а также предикции времени латентного промежутка и реализации ВУИ, предпринято проведение данного исследования

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования и принципы формирования выборок

Исследовательская часть работы проведена в рамках запланированного направления научной деятельности работы кафедры репродуктивной медицины и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России). Клиническая часть научной работы (сбор фактического материала) проводилась на базе ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» (ГБУЗ ТО ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной) в период времени с 2018 по 2022 год. Научно-исследовательская работа проведена в соответствии с приказом Минздрава России «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 г. № 200н и международным этическим регламентом осуществления научной деятельности в области медицины. Проект протокола научного исследования был одобрен комиссией локального Этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Таблица 2 - Частота и гестационная структура ПР, инициированных ДПРПО в ГБУЗ ТО «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной» в 2015-2022 г.г., n (%)

Годы	Родов всего	Всего ПР	ПР, инициированные ДПРПО	22/0-27/6 недель	28/0-32/6 недель	33/0-36/6 недель
2015	2915	349 (12,0%)	131 (4,5%)	20 (0,7%)	30 (1,3%)	72 (2,5%)
2016	3267	381 (11,7%)	128 (3,9%)	20 (0,8%)	50 (1,5%)	58 (2,4%)
2017	2755	339 (12,3%)	129 (4,6%)	16 (0,6%)	33 (1,2%)	80 (2,9%)
2018	2936	350 (11,9%)	138 (4,7%)	20 (0,7%)	40 (1,4%)	78 (2,6%)
2019	3047	378 (12,4%)	146 (4,7%)	19 (0,6%)	37 (1,2%)	90 (2,9%)
2020	2682	308 (11,5%)	154 (5,7%)	15 (0,6%)	50 (1,9%)	89 (3,3%)
2021	3075	376 (12,2%)	113 (3,6%)	19 (0,6%)	38 (1,2%)	56 (1,8%)
2022	3253	319 (9,8%)	145 (4,5%)	26 (0,8%)	49 (1,5%)	70 (2,2%)
Всего	23930	2800 (11,7%)	1084 (4,5%)	155 (0,65%)	336 (1,4%)	593 (2,5%)

Исследуемая популяция: пациентки, родоразрешившиеся в учреждении здравоохранения третей А группы, в ГБУЗ ТО ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной, в период с 2015 по 2022 г.г. включительно, её характеристика, включая частоту и гестационную структуру ПР, инициированных ДПРПО, представлена в таблице 2.

В процессе реализации поставленных в научной работе цели и задач, было организовано проведение трех отдельных исследовательских этапов.

Первый этап (2018-2019 г.г.). Ретроспективное исследование для выявления факторов, ассоциированных с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности в зависимости от резидуального объёма жидкости полости амниона, установленному сонографическим методом с вычислением значений ИАЖ при поступлении пациентки в стационар (**этап 1.1**). Кроме того, на этом этапе проведен сравнительный анализ особенностей течения безводного периода и родоразрешения у пациенток с ДПРПО, различающихся ИАЖ. Исследование проведено в двух основных группах (группы I и II - «случай») и в контрольной группе (группа III - «контроль»), представлены ПР, инициированными ПРПО в период с 2015 по 2019 годы. Таким образом, в группу I вошли 116 беременных с ДПРПО и ИАЖ <50 мм. В диссертации объём жидкости полости амниона, оцениваемый по ИАЖ и соответствующий его значению, как <50 мм, согласно данным научных работ других авторов [67, 96, 114] и клинической практики, определён в качестве критериев «маловодия» у беременных с ДПРПО на момент поступления в клинику. Группу II составили 182 пациентки с ДПРПО и значениями ИАЖ ≥50 мм.

Критерии включения в группы I и II (группы «случай»):

- установленный спонтанный ПРПО в сроке беременности 24/0-33/6 недель;
- продолжительность безводного (латентного) периода более 12 часов;
- нет противопоказаний к выжидательному ведению латентного периода;
- одноплодная беременность.

Критерии невключения/исключения из групп I и II (группы «случай»):

- срок беременности при поступлении в стационар ≥34/0 недели;
- продолжительность безводного (латентного) периода ≤12 часов;

- противопоказания к выжидательному ведению латентного периода;
- многоплодная беременность;
- хромосомные аномалии, пороки развития плода;
- аутоиммунные, онкологические и гематологические заболевания матери;
- значения ИАЖ <30 мм при госпитализации;
- беременность при всех формах изоиммунизации и сахарного диабета;
- экстрагенитальные заболевания, протекающие с сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной, почечной недостаточностью или выраженным неврологическим дефицитом, острые инфекции у матери.

Группу III (группу «контроль») составили 120 пациенток.

Критериями включения в группу III явились: своевременное излитие околоплодных вод; одноплодные роды в сроке гестации 37/0 – 41/6 недель, живорождённые доношенных дети без признаков асфиксии при рождении.

Критерии невключения/исключения для группы III («контроль»):

- многоплодная беременность;
- хромосомные аномалии, пороки развития плода;
- аутоиммунные, онкологические и гематологические заболевания матери;
- беременность при всех формах изоиммунизации и сахарного диабета;
- экстрагенитальные заболевания, протекающие с сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной, почечной недостаточностью или выраженным неврологическим дефицитом, острые инфекции у матери.

Этап 1.2. исследования заключался в сравнительном анализе перинатальных результатов у пациенток основных групп в двух клинических группах для каждой (соблюден принцип адекватности сравнения состояния новорожденных, зависящего от их гестационного возраста). В этой связи в группе I выделена группа IA (n=28), которую составили пациентки с гестационным сроком при поступлении в стационар 24/0 – 27/6 недель беременности и группа IБ (n=88), где срок беременности был определен как 28/0 – 33/6 недель гестации. Аналогичным образом в группе II выделялась группа IIA (n=31) и группа IIБ (n=151) соответственно.

Клинико-анамнестические данные на первом этапе исследования были получены путём выкопировки из медицинской документации, относящейся к оказанию медицинской помощи пациенток и их детей, включенных в основные и контрольную группы. Указанная медицинская документация регламентирована по форме и ведению действующими порядками оказания медицинской помощи [34, 35], а также документации по результаты патологоанатомического вскрытия умерших новорожденных (форма № 013-1/у). Фактические качественные и количественные признаки пациенток и их новорождённых вносились в разработанную формализованную анкету.

Второй этап – проспективное исследование, основанное на анализе данных выборки из 188 пациенток с ДПРПО, поступавших в ГБУЗ ТО ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной в период с 2020 по 2022 г.г. для наблюдения и родоразрешения.

На этапе 2.1. проведен анализ особенностей микробиоты влагалища и исследования спектра выделяемых газотрансмиттеров бактерий у пациенток с ДПРПО в зависимости от резидуального объёма жидкости полости амниона. Для этих целей в группу IV из общей выборки отнесено 85 беременных с ДПРПО и верифицированным ИАЖ <50 мм, а группа V представлена 103 пациентками с ДПРПО, характеризовавшимися ИАЖ ≥50 мм при поступлении в акушерский стационар.

Критериями диагноза спонтанного ДПРПО являлись:

- ✓ Жалобы беременной: одномоментное появление обильных жидких выделений и/или постоянное подтекание жидких выделений из влагалища;
- ✓ Данные осмотр в стерильных зеркалах с верификацией подтекания вод околоплодных из цервикального канала и/или обнаружения их в заднем своде влагалища. В ряде случаев, для уточнения данных осмотра, исследование дополнялось проведением «кашлевой» пробы. Повторная оценка указанных клинических признаков у пациенток выполнялась также через 1 час наблюдения;
- ✓ При невозможности достоверного определения подтекания жидкости амниотической во время осмотра в зеркалах, проводилось исследование с помощью иммунохроматографического тест-набора «AmniSure ROM Test» (QIAGEN Sciences, США), разработанного для детекции АЖ при нарушении целостности

амниотических оболочек, и основанного на выявлении молекул ПАМГ-1 в образцах из влагалища (задний свод) [41, 42].

Критерии включения в группы IV и V:

- установленный спонтанный ПРПО в сроке гестации 24/0-33/6 недель;
- нет противопоказаний к выжидательному ведению латентного периода;
- одноплодная гестация;
- информированное согласие респонденток на участие в исследовании.

Критерии невключения/исключения в группы IV и V:

- срок беременности при поступлении в стационар ≥34/0 недели;
- наличие противопоказаний к ведению пациенток выжидательно;
- многоплодная беременность;
- хромосомные аномалии, пороки развития плода;
- гибель плода до начала родов;
- аутоиммунные, онкологические и гематологические заболевания матери;
- значения ИАЖ <30 мм, верифицированное при госпитализации;
- беременность при всех формах изоиммунизации и сахарного диабета;
- экстрагенитальные заболевания, протекающие сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной, почечной недостаточностью или выраженным неврологическим дефицитом;
- острые инфекции у матери;
- отказ респондентки от участия в клиническом исследовании.

Этап 2.2. - разработка способа предикции времени латентного промежутка и выяснение перинатальных исходов, связанных с этим временным фактором при ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ. Для этой цели группы IV и V разделены дополнительно на две группы каждая. В группу IVA вошли 46 пациенток, чей латентный промежуток составил <72 часов, а в группу IVБ - с латентным промежутком ≥72 часов (n=39). Группу VA составили 61 респонденток (латентный промежуток <72 часов), в группу VБ выделено 42 женщин (латентный промежуток ≥72 часов). По результатам работы на этом этапе определялись предикторы родов

менее, чем за 3-е суток латентного промежутка после ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ с реализацией прогностических моделей в программном коде клинических калькуляторов.

На **этапе 2.3.** разрабатывался способ оценки риска реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) при ДПРПО в клинических группах недоношенных новорождённых. Принципом разделения общей выборки на группы для этого этапа было наличие/отсутствие реализации ВУИ среди детей. Сформирована группа VI из 113 женщин, чьи дети имели признаки реализованной ВУИ и группа VII (n=75), где у новорождённых клинико-лабораторных признаков ВУИ не отмечалось. Результатом исследования данного этапа работы явилось определение маркеров прогноза ВУИ с разработкой на их основе прогностического калькулятора для применения в акушерской клинике в отношении респонденток с ДПРПО.

Общая схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Лечебные мероприятия выполнялись в зависимости от клинической ситуации и включали антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода глюкокортикостероидами, проведение нейропротекции плода с помощью сульфата магния, а также назначение антибактериальных препаратов. Клиническое наблюдение за состоянием матери и плода при оказании медицинской помощи проводился согласно порядкам оказания медицинской помощи, актуальным протоколам лечения (клиническим рекомендациям) [16, 33, 41, 42]. На всех этапах проведения исследования пациенткам оказывалась медицинская помощь в соответствии с действующим на момент проведения диссертационного исследования порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [34], а пациенткам, получавшим медицинскую помощь с 01.01.2021 г., в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [35], а также актуальными стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями, определенными в качестве регламентирующих документов по рассматриваемым нозологическим формам заболеваний и патологических состояний [33, 41, 42].

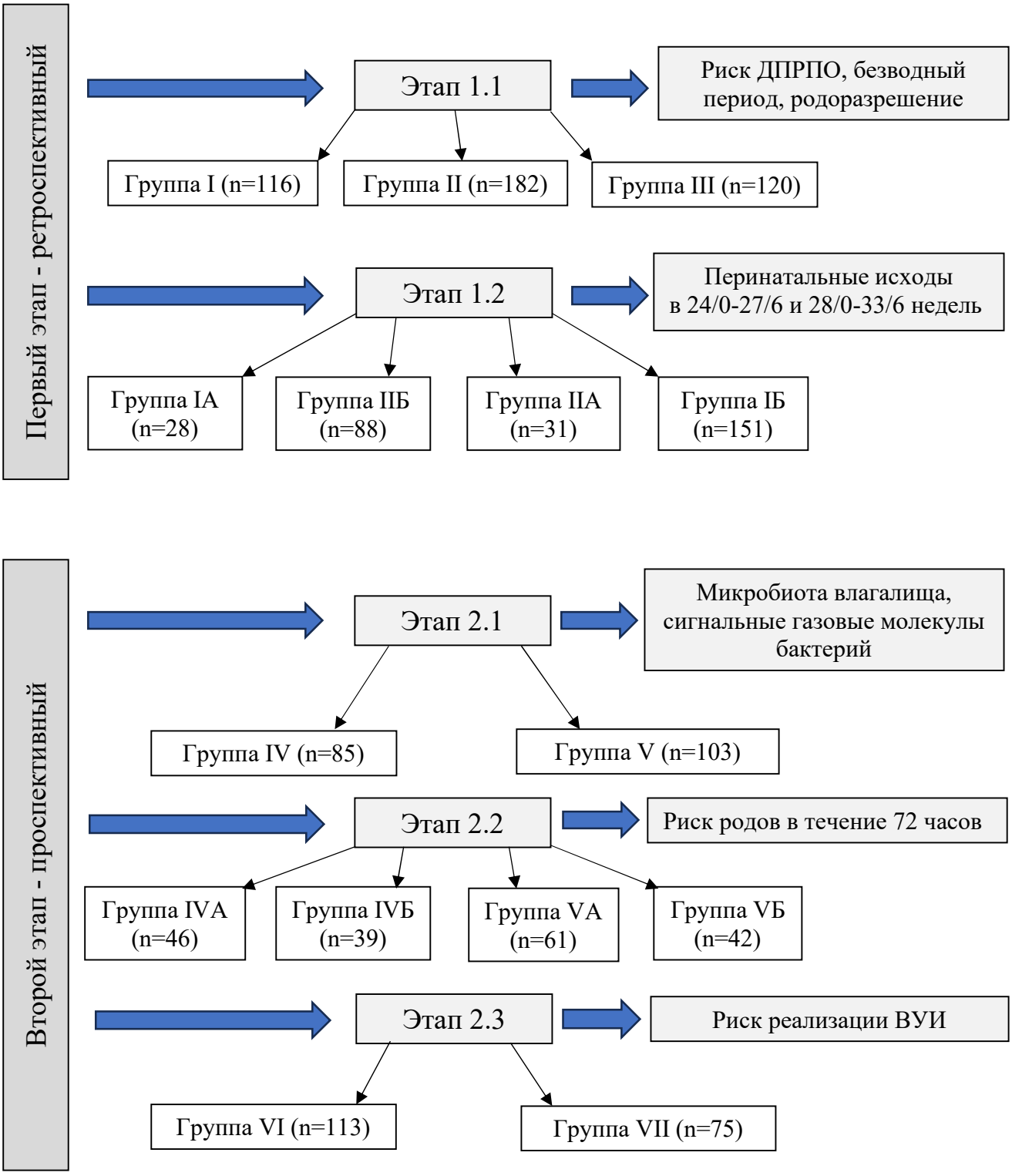


Рисунок 1 – Схема дизайна диссертационного исследования

Объём обследования также предусматривал проведение ультразвуковой фетометрии, допплерометрического исследование кровотока в маточно-плацентарных и фето-плацентарных сосудах, а также с помощью кардиотокографии с анализом результатов исследования, с поправкой на срок гестации в момент записи ритмограммы плода.

Медицинская помощь по профилю «Неонатология», включая клинико-лабораторное, лучевое (ультразвуковое и рентгенологическое), инструментальное обследование, телемедицинские консультации, а также проведение реанимации, стабилизации и интенсивной терапии новорождённых, выполнялась в соответствии с регламентирующими документами, принятыми для данного вида клинической работы, и осуществлялась в профильных отделениях ГБУЗ ТО ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной врачами-неонатологами.

2.2. Определение остаточного объёма околоплодных вод

Ультразвуковое (эхографическое) исследование производилось врачами ультразвуковой диагностики в отделении соответствующего профиля по стандартной методике, рекомендуемой в отношении беременных женщин, с помощью сертифицированной сонографической системы «Voluson E8 Expert» (производитель GE Healthcare).

Исследование проводилось с учётом соблюдения утверждённых критериев качества оказания помощи медицинской пациенткам с ПРПО при сроке гестации до полных её 37 недель, а именно, не позднее, чем через 60 минут с момента поступления беременной в стационар и установления диагноза ДПРПО [42]. Ультразвуковое исследование выполнялось в соответствии с действующим принципом ALARA, заключающимся в использовании наименьшей выходной мощности, а также наименьшей продолжительности сканирования, позволяющее при этом получить необходимую диагностически значимую информацию.

Резидуальный объём АЖ определялся стандартным способом при вычислении ИАЖ, заключающимся в определении суммы максимальных вертикальных размеров карманов околоплодных вод, свободных от мелких частей плода, а также

пуповинных петель, находящихся в четырех квадрантах амниотической полости [1, 14, 131]. Повторное определение резидуального объёма АЖ и вычисление ИАЖ для динамического наблюдения проводилась с кратностью, предусмотренной клиническими рекомендациями [41, 42].

2.3. Лабораторные методы исследования

На всех этапах исследования пациенткам с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности проводилось должное рутинное лабораторное обследование.

Рутинные гематологические тесты для периферической крови осуществлялось на автоматическом анализаторе гематологических маркеров - «BC-3600» (Mindray, Китай). Кроме того, проводились расчёты нейтрофил-лимфоцитарного соотношения (НЛС), лимфоцитарно-моноцитарного индекса (ЛМИ), тромбоцит-лимфоцитарного соотношения (ТЛС) и системного иммунно-воспалительного индекса (СИВИ) (количество клеток нейтрофилов × число тромбоцитов / клеточное количество лимфоцитов). При поступлении в акушерский стационар в отношении всех пациенток проводился забор венозной крови с помощью вакуумной пробирки, снабжённой активатором свёртывания и гелем-разделителем, для анализа концентрации протеинов, определяющих регуляцию острой фазы воспаления: протеин С-реактивный, прокальцитонин и ферритин. Исследования уровня протеина С-реактивного проводились на автоматическом анализаторе биохимических параметров крови - «Selectra Junior» (Vital Scientific, Нидерланды), размерность критерия - мг/л. Уровень прокальцитонина определялся с помощью тест-наборов «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия), использовали микропланшетный фотометр - «Multiskan FC» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия), размерность критерия - нг/мл. Концентрация ферритина определялась в рамках системы анализа - «Cobas 6000» (Roche Diagnostics, Швейцария), метод - иммунотурбидиметрия (коммерческая лаборатория), размерность критерия - мкг/л. Кратность повторного исследования уровня протеина С-реактивного определялась регламентом клинических рекомендаций [41, 42] и зависела от клинической ситуации, концентрация ферритина и прокальцитонина определялась однократно.

2.3.1 Идентификация микроорганизмов микробиоты влагалища

С целью проведения микробиологических тестов, забор образцов материала у беременных с ДПРПО из влагалища (задний свод, с площади не менее 1 $см^2$) специальным тампоном (стерильным, ватным) на полистироловой палочке при поступлении в акушерскую клинику. Образцы помещали в полистироловые пробирки с транспортными средами: средой Амиеса с углем (MS651, HiMedia, Индия) и средой для грибов дрожжевых, относящихся к роду *Candida* (MS113, HiMedia, Индия).

Полученные образцы в течение не более двух часов доставляли в специализированную лабораторию для производства бактериологических исследований - подразделение кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Все регламентированные этапы микробиологических исследований проводились непосредственно заведующим кафедрой, д-ром мед. наук, профессором Червинец Ю.В. и лаборантом указанной кафедры Червинец Л.Ф. в соответствии с действующим порядком проведения данного вида лабораторных тестов. Для культивирования и идентификации облигатных и факультативных анаэробных бактерий и грибов дрожжевых, относящихся к роду *Candida,* использовали селективные питательные среды, представленные в таблице 3. Для культивирования анаэробов дополнительно создавались анаэробные условия в анаэростатах BBL GasPak Anaerobic Systems (производство BD, США) при помощи газогенераторных пакетов для факультативных анаэробов BBL CampyPak Plus (производство BD, США). Культивирование всех микроорганизмов проводилось в режиме: уровень температуры - 37°С, продолжительность теста - 24-48 часов. Количественные признаки результатов проведенных тестов имели размерность - lg КОЕ/$см^3$ или же - lg КОЕ/мл.

Идентификация микроорганизмов базировалась на аналитических тестах их биохимических активностей с применением тест-систем api® Staph (BioMérieux SA, Франция) (стафилококки и микрококки), api® 20 Strep (BioMérieux SA, Франция) (стрептококки и энтерококки), api® 50 CH (BioMérieux SA, Франция) (лактобациллы и бациллы), Enterotube II BBL (производство BD, США) (энтеробактерии) и Mycotube BBL (производство BD, США) (кандиды).

Таблица 3 – Питательные среды для выделения микроорганизмов

Род микроорганизма	Питательная среда	Производитель
Candida	Основа агара Литтмана	HiMedia, Индия (M373)
Klebsiella	Модифицированный агар МакКонки	HiMedia, Индия (M051)
Bacilla	Мясопептонный бульон	ФБУН «ГНЦ ПМБ» Роспотребнадзора (МБ011-2/099)
Bacteroides	Желчно-эскулиновый агар с азидом Na	HiMedia, Индия (M493)
Enterococcus	Желчно-эскулиновый агар с азидом Na	HiMedia, Индия (M493)
Lactobacillus	Агар MRS	Pronadisa Conda, Испания (1043)
Staphylococcus	Солевой агар с маннитом	HiMedia, Индия (M493)
Staphylococcus	Дифференциальная среда	HiMedia, Индия (M827)
Micrococcus	Дифференциальная среда	HiMedia, Индия (M827)
Haemophillus	Основа среды Левинталя с добавлением крови	HiMedia, Индия (M827)
Streptococcus	Колумбийский агар	HiMedia, Индия (M144)
Streptococcus	Дифференциальная среда L.S.	HiMedia, Индия (M582)
Gardnerella	Агар для селективного выделения гарднерелл	BioMérieux SA, Франция (43411)

Специфические характеристики микроорганизмов (морфологические, тинкториальные) исследовались с помощью программно-аппаратного комплекса «DiaMorph Cito» (ЗАО «ДиаМорф», Россия). Верификация гемолитической активности микроорганизмов осуществлена с помощью агара для анаэробов с исключением глюкозы, а также метиленового синего (M229, HiMedia, Индия). На обычный кровяной агар, приготовленный на основе триптон-соевого агара, засевали штрихами испытуемую культуру. Затем поверх него наливали расплавленный и остуженный анаэробный агар без глюкозы (до соответствующей высоты). После затвердевания среды обычную крышку заменяли на герметизирующую крышку анаэробной чашки. Гемолитическую активность оценивали через 24-48 часов, использован температурный диапазон - 35-37°C. Относительно гемолитической активности

судили по визуализации зоны появлявшегося гемолиза вокруг колоний. С целью определения лецитиназной активности микроорганизмов использовали железо-желатиновый агар (M686, HiMedia, Индия). Лецитиназную активность оценивали через 24-48 часов при температуре 35-37°С. Относительно лецитиназной активности судили по появлению зоны разжижения желатина вокруг колоний.

2.3.2. Определение спектра газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой влагалища

Все этапы данного исследования, а также постаналитическое консультирование проведены в бактериологической лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии (ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России) заведующим этой кафедрой - д-ром мед. наук, профессором Червинец Ю.В.

Исследование заключалось в качественном и количественном анализе продукции газотрансмиттеров: водорода (H_2), кислорода (O_2), азота (N_2), оксида углерода II (CO), метана (CH_4), оксида углерода IV (CO_2), монооксида азота (NO), сульфида водорода (H_2S) с помощью метода хроматографии (газовой) на базе газового хроматографа «Кристаллюкс-4000М» (производитель ООО «НПФ «Мета-хром», Россия). Данный прибор имеет в своём составе: пламенно-ионизационный детектор (ПИД), детектор по теплопроводности (ДТП), электронозахватный детектор (ЭЗД), обеспечивая верификацию компонентов с горючими и негорючими характеристиками. Так, компоненты ПИД осуществляют детекцию газов, содержащих углеродный компонент, а, именно, CO_2, CO и CH_4, в свою очередь, ЭЗД участвует в верификации сероводорода и оксида азота, тогда как ДТП выполняет определение азота, водорода, а также кислорода. Газоанализирующая система ориентирована на использование как эталонов на этапе калибровки кривых чистых газов: N_2, H_2S, NO, H_2, CO, CH_4, и CO_2 с долей компонентов относительно объёмов производитель (ООО «Мониторинг», Россия). Верификация осуществлена в температурном программированном режиме (временной диапазон от 6 до 15 минут). Количественные данные для выделенных или потреблённых газов измерялось в ppm (аббревиатура от parts per million (частей на миллион).

2.4. Патоморфологическое исследование последа

Транспортировка плаценты для исследования осуществлялась в нефиксированном виде в день родоразрешения. Патоморфологический анализ выполнялся в соответствии с принятым актуальным регламентом производства патологоанатомических исследований и клиническими рекомендациями (разработаны научной группой Российского общества патологоанатомов в 2017 г.) с использованием международной классификации Amsterdam Placenta Workshop Group [21]. Для исследования пуповины вырезался один фрагмент 1×1 см на расстоянии 4-5 см от хориальной пластины (материнский) и второй 1×1 см – из противоположного конца (плодный). Для исследования плодных оболочек вырезались два фрагмента (первый - из области разрыва плодных оболочек, второй - у края плацентарного диска). Для исследования ворсинчатой части вырезались четыре фрагмента: два из которых - с базальной пластиной и ворсинами и два с децидуальной пластиной и ворсинами.

Для фиксации фрагменты помещали в 4% раствор водный нейтральный формальдегида по Лилли. После заливки в парафин образцы помещались на хладагент с температурой -20°С. Резка парафиновых блоков произведена с толщиной среза 4-6 мкм. Окрашивание срезов проводилось гематоксилином и эозином прямым прогрессивным методом. Просмотр гистологических микропрепаратов проводился при помощи микроскопа «Eclipse 50i» (Nikon, Япония).

2.5. Методы статистической обработки полученных данных

На первом этапе статистического анализа нами проводилась проверка рядов количественных переменных на значимость различий с нормальным законом распределения, применяя тест Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Дисперсионное равенство оценивалось с помощью теста Левене.

Фактические переменные с количественными свойствами представлялись в виде медианных значений (*Me*), а также первого и третьего квартилей (Q_{25}-Q_{75}) или же в виде значений среднего (*M*) и отклонений стандартных (*SD*).

При сравнении двух независимых выборок в условиях отклонения распределения признака от нормального и/или в случае неравенства дисперсий был

применён непараметрический тест (критерий Манн–Уитни), при нормальном распределении количественных переменных использовался тест Стьюдента. Независимые выборки по признакам качественных переменных сравнивались с применением таблиц, отражающих сопряжённость признаков. В этом случае в расчёт принимались значения $\chi 2$ с поправкой на непрерывность (*Yates*), наличие в ячейке значения качественного признака ≤5 являлось основанием для применения точного критерия Фишера (*F-тест*). Результатом анализа таблиц, отражающих сопряженность категориальных переменных, явился расчет отношений шансов (ОШ), описывающих выраженность силы связи одного признака с другим.

Для разработки математической базы способов оценки риска: а) ДПРПО; б) реализации ВУИ; в) родоразрешения при латентном промежутке менее 3-х суток после ДПРПО, применялся метод регрессий (логистическая, бинарная), используя алгоритм *stepwise*, производилась редукция незначимых предикторов. Константа уравнения и коэффициенты значимых предикторов включались в конечное уравнение:

$$y = const + \beta 1x1 + \beta 2x2 + \cdots + \beta nxn$$

где *const* – значение константы уравнения, β – коэффициенты предикторов, *x* – фактические значения предикторов каждой пациентки (например, концентрация протеина С-реактивного, шеечная длина у конкретной пациентки и т.д.).

С целью вычисления уровня риска значение y включалось в формулу:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где *p* – величина риска одного из трёх прогнозируемых событий, e - основание натурального логарифма, число Эйлера (2,718).

Уравнение в завершённом виде и формула были включены и использовались при написании программного кода клинических калькуляторов:

- «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с ИАЖ <50 мм (≥50 мм)» - калькуляторы для прогнозирования риска ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ;

- «Калькулятора расчёта риска родоразрешения при ДПРПО и безводном периоде менее 72 часов с ИАЖ <50 мм (или ИАЖ ≥50 мм)» - калькуляторы для прогнозирования риска родоразрешения при времени латентного промежутка <72 часов после ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ на момент поступления в стационар;
- «Калькулятора риска реализации внутриутробной инфекции при ДПРПО».

В работе использован анализ выживаемости с помощью теста Каплана-Мейера, что позволило сравнить доли пациенток, у которых не произошло родоразрешения в любой анализируемый интервал времени наблюдения с момента поступления в акушерскую клинику.

Исследование тестовых характеристик прогностических инструментов проводили по результатам ROC – анализа, при этом рассчитывались значения стандартных в этом случае критериев, оценивающих предикторные качества разработанных способов прогноза, включая расчёт чувствительности, специфичности и точность каждого разработанного теста.

Показателем критической значимости по результатам проверки всех выдвигаемых статистических гипотез в работе, принималось значение p менее 0,05.

Все базы, используемые в работе, накапливались, а соответствующие статистические расчёты выполнялись в среде специальных программ: Microsoft® Excel 2016, SPSS, вер. 22.0 (IBM Corp), MedCalc, вер. 19.6 (MedCalc Software) и биостатистического ресурса OpenEpi, вер. 3.01.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Факторы, ассоциированные с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек в зависимости от остаточного объема околоплодных вод

Получены данные о факторах, ассоциированных с риском ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности в зависимости от резидуального объёма АЖ, установленных в ретроспективном исследовании «случай-контроль». В этой связи выделялись две основные группы респонденток с ПРПО в сроке 24/0-33/6 недели (случай) из которых группу I составили 116 беременных с определённым ИАЖ <50 мм, а в группу II вошли 182 пациентки с верифицированным ИАЖ ≥50 мм (при госпитализации) поступления в клинику. Группа III (контроль) включала 120 пациенток, родивших в сроке гестации 37/0-41/6 неделю при своевременном излитии АЖ.

Средний возраст пациенток был сопоставим и в группе I составил 30,9±6,1 лет, в группе II - 29,0±5,9 лет, а в группе контроля - 28,5±5,3 лет. Причём значимости различий при межгрупповых сравнениях не выявлено (p=0,089 - 0,442).

Таблица 4 - Распределение беременных по возрасту, n (%)

Возраст	ДПРПО		Группа III (n=120)
	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	
Менее 20 лет	2 (1,73%)	9 (4,95%)	3 (2,5%)
20-25 лет	12 (10,34%)	16 (8,79%) **	19 (15,82%)
26-30 лет	32 (27,59%)	54 (29,68%)	36 (30,0%)
31-35 лет	32 (27,59%)	55 (30,21%)	48 (40,0%)
Более 35 лет	38 (32,75%) *	48 (26,37%) **	14 (11,68%)

Примечания: * - различия между группой I и III значимы; ** - различия между группой II и III значимы; (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Среди пациенток группы II отмечено значимо большее количество женщин в возрасте старше 35 лет ($\chi 2$=14,07; p <0,001), чем в группе II и группе III ($\chi 2$=14,07; p=0,001) (таблица 4). В группе II отмечено значимо меньшее количество пациенток возрастной категории «20-25 лет» при сравнении с группой III ($\chi 2$=2,84; p=0,040).

Таблица 5 – Характеристика социального статуса пациенток, n (%)

Показатель	ДПРПО		Группа III (n=120)
	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	
Высшее образование	40 (34,5%) *#	53 (29,1%)	60 (50,0%)
Среднее специальное образование	49 (42,2%)	57 (31,3%) **	46 (38,3%)
Среднее полное образование	14 (12,1%)	37 (20,3%)	11 (8,3%)
Среднее неполное образование	7 (6,0%) *#	34 (18,7%) **	2 (2,5%)
Начальное образование	1 (0,86%)	0 (0%)	0 (0%)
Без образования	5 (4,3%) #	1 (0,54%	1 (0,83%)
Учащаяся	8 (6,9%)	9 (4,95%)	4 (3,3%)
Рабочая	50 (43,2%)	67 (36,8%)	44 (36,6%)
Служащая	28 (24,1%)	45 (24,7%)	35 (29,1%)
Самозанятая	21 (18,1%)	48 (26,4%)	30 (25,0%)
Безработная	9 (7,8%)	13 (7,1%)	7 (5,8%)
Состоит в браке	52 (44,8%) *#	101 (55,5%) **	79 (65,8%)
Вне брака	64 (55,2%) *#	81 (44,5%) **	41 (34,2%)
Проживает в городе	84 (72,4%)	124 (68,1%)	87 (72,5%)
Проживает в сельской местности	32 (27,6%)	58 (31,9%)	33 (27,5%)

Примечания: различия значимы: * - между группой I и III; ** - между группой II и III; # - между группой I и II (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Пациентки в группе I значимо реже имели высшее образование при сравнении с данными группы III ($\chi 2=5,19$; $p=0,010$) и группы II ($\chi 2=14,32$; $p<0,001$), а также среднее неполное образование, чем в группе III ($\chi 2=5,29$; $p=0,010$) и группой II ($\chi 2=7,83$; $p<0,001$) (таблица 5). Кроме того, в группе I значимо чаще отмечались пациентки без образования, чем среди респонденток группы II ($\chi 2=14,34$; $p<0,001$). С другой стороны, в группе II пациенток со средним специальным образованием было значимо больше, чем в контрольной группе ($\chi 2=4,11$; $p=0,020$).

В группе I и II значимо выше была доля пациенток, не состоящих в зарегистрированном браке по сравнению с группой III ($\chi 2=9,70$; $p<0,001$) и ($\chi 2=4,14$; $p=0,040$) соответственно. Вместе с тем, группа I характеризовалась значимо

большим количеством пациенток, не состоящих в зарегистрированном браке по сравнению с данными пациенток группы II ($\chi2$=2,81; p=0,042).

Таблица 6 - Частота соматических заболеваний в группах, n (%)

Нозологическая форма заболевания	ДПРПО		Группа III (n=120)
	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	
Болезни органов пищеварения	35 (30,2%)	61 (33,5%)	39 (32,5%)
Болезни мочевыделительной системы	12 (10,3%) #	4 (2,2%)	5 (4,2%)
- в т.ч. хронический пиелонефрит	10 (8,6%) *#	4 (2,2%)	2 (1,7%)
Болезни эндокринной системы	22 (19,0%) #	15 (8,2%)	14 (11,6%)
- в т.ч. гипотиреоз	14 (12,1%) #	6 (3,3%)	12 (10,0%)
Болезни органов дыхания	6 (5,2%)	4 (2,2%)	0 (0%)
Расстройства психические и поведения	5 (4,3%)	4 (2,2%)	3 (2,5%)
Болезни нервной системы	7 (6,0%)	0 (0%)	5 (4,2%)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	4 (3,4%)	0 (0%)	1 (0,83%)
Болезни системы кровообращения (всего)	23 (19,8%)	45 (24,7%)	30 (25,0%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей (варикозная болезнь)	13 (11,2%) *	28 (15,4%)**	5 (4,2%)
Артериальная гипертония (все формы)	2 (1,7%)	5 (2,75%)	8 (6,7%)
Болезни глаз и придаточного аппарата	37 (31,9%)	58 (31,9%)	29 (24,2%)
- в т.ч. миопия	34 (29,3%)	48 (26,4%)	26 (21,6%)
Туберкулез	3 (2,6%)	1 (0,55%)	0 (0%)
Вирусные гепатиты	1 (0,86%)	2 (1,1%)	3 (2,5%)

Примечания: различия значимы: * - между группой I и III; ** - между группой II и III; # - между группой I и II (тест $\chi2$ – поправка по Yates или F-тест)

Сравнительный анализ частоты соматических заболеваний выявил следующие особенности. Так, в группе I хронический пиелонефрит и варикозное расширение вен нижних конечностей отмечались значимо чаще, чем в группе III (p=0,001, F-тест и $\chi2$=3,21; p=0,031) (таблица 6). В группе II частота случаев варикозной болезни также превышала таковую группы контроля ($\chi2$=8,23; p=0,002). При

сравнении данных основных групп выяснено, что пациентки группы I страдали от ряда заболеваний значимо чаще, чем женщины группы II. Среди этих заболеваний были болезни мочевыделительной системы ($\chi2$=6,73; p=0,003), в т.ч. хронический пиелонефрит (p=0,012, F-тест), болезни эндокринной системы ($\chi2$=6,54; p=0,005), в том числе от гипотиреоз ($\chi2$=7,36; p=0,003). Следует отметить, что все соматические заболевания на момент исследования были в стадии ремиссии. Анализируя частоту употребления табака до беременности респондентками, установлено, что такую вредную привычку имели 25 (21,5%) женщин в группе I, 43 (23,6%) в группе II и 13 (10,8%) в контрольной группе соответственно. Причём пациентки группы II курили табак до наступления беременности значимо чаще, чем женщины в группе III ($\chi2$=4,24; p=0,022).

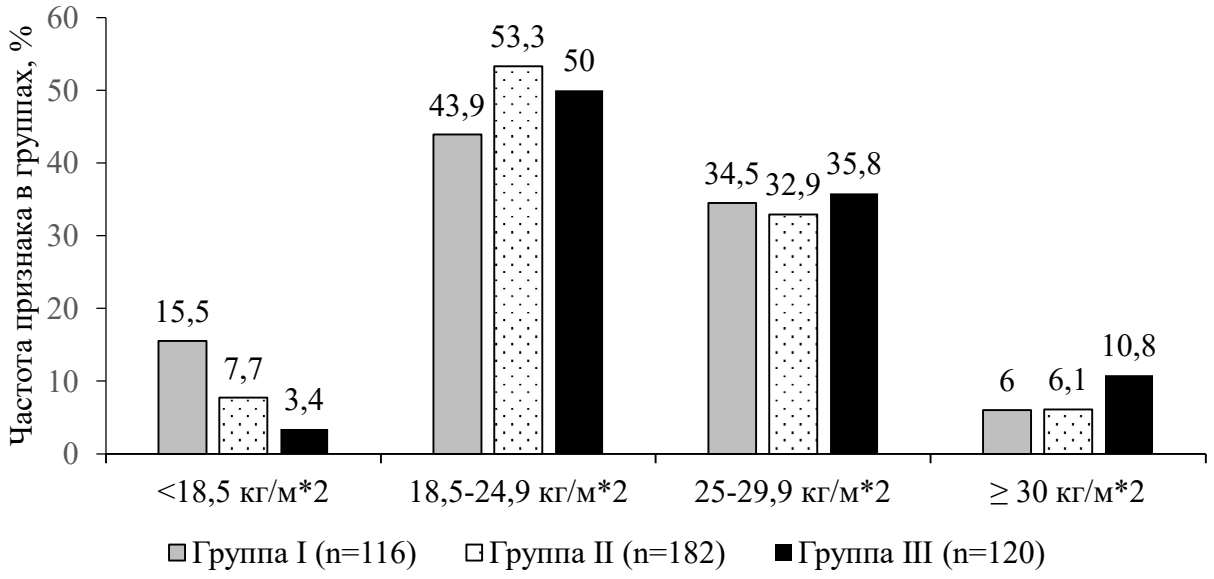


Рисунок 2 – Распределение пациенток по индексу массы тела до беременности

Примечания: * - различия между группой I и III значимы; # - различия между группой I и II значимы (тест $\chi2$ – поправка по Yates или F-тест).

При оценке антропометрических показателей отмечено, что среди пациенток группы I значимо чаще отмечался дефицит массы тела по сравнению с группой II ($\chi2$=9,28; p=0,001) и контрольной группой ($\chi2$=3,75; p=0,023) (рисунок 2).

Таблица 7 – Частота гинекологических болезней, n (%)

Показатель	ДПРПО		Группа III (n=120)
	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	
Миома матки	1 (0,86%)	6 (3,29%)	5 (4,17%)
Синдром поликистозных яичников	0 (0%)	2 (1,1%)	4 (3,33%)
Женское бесплодие	4 (3,45%) #	17 (9,34%)	10 (8,33%)
Эндометриоз	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,50%)
Полип эндометрия	2 (1,72%)	0 (0%)	2 (1,66%)
Сальпингит и оофорит	4 (3,45%)	0 (0%)	1 (0,83%)
Гиперплазия эндометрия	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,83%)
Дисплазия шейки матки	6 (5,17%) #	1 (0,55%)	2 (1,66%)
Воспалительная болезнь шейки матки	4 (3,45%)	6 (3,29%)	2 (1,66%)
Кандидоз вульвы и вагины	23 (19,82%)	26 (14,28%)	26 (21,67%)
Генитальный герпес	2 (1,72%)	0 (0%)	0 (0%)
Гонококковая инфекция	1 (0,86%)	0 (0%)	0 (0%)
Хламидийная инфекция	3 (2,58%)	0 (0%)	1 (0,83%)
Урогенитальный трихомониаз	7 (6,03%)	0 (0%)	0 (0%)
Бактериальный вагиноз	11 (9,48%)	15 (8,24%)	10 (8,33%)
Инфекция, вызванная *M. genitalium*	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,83%)
Аэробный вагинит	20 (17,24%)	24 (13,19%)	14 (11,67%)
Внутриматочные вмешательства	2 (1,72%)	4 (2,19%)	5 (4,16%)
Вмешательства на шейке матки	3 (2,58%)	0 (0%)	0 (0%)
Операции на яичниках	2 (1,72%)	0 (0%)	2 (1,67%)
Миомэктомия	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,67%)

Примечания: различия значимы: # - между группой I и II (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Анализируя частоту гинекологических заболеваний в обследуемых группах, установлено, что у пациенток группы I значимо чаще диагностировалась дисплазию шейки матки (p=0,014, F-тест), притом, что бесплодие в анамнезе, напротив, отмечалось значимо реже (p=0,044, F-тест), чем в группе II (таблица 7).

Таблица 8 – Возраст полового дебюта в группах, Me (Q1-Q3), n (%)

Возраст	ДПРПО		Группа III (n=120)
	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	
Возраст (лет)	18 (16-19)	18 (17-19)	18 (17-19)
До 15 лет	16 (13,80%) *#	3 (1,64%)	4 (3,33%)
15-17 лет	40 (34,48%)	59 (32,43%)	38 (31,67%)
≥18 лет	60 (51,72%) *	120 (65,93%) **	78 (65,0%)

Примечания: различия значимы: * - между группой I и III; ** - между группой II и III; # - между группой I и II (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест, Манн-Уитни U-test)

Возраст полового дебюта респонденток основных и контрольной групп был сопоставим (таблица 8). Однако, среди пациенток группы I количество обследованных с ранним половым дебютом (до 15 лет) оказалось значимо больше, чем в группе II ($p<0,001$, F-тест), а также в контрольной группе ($p=0,003$, F-тест). С другой стороны, в группе контроля доля пациенток с половым дебютом с момента достижения совершеннолетия оказалась значимо больше, чем в группе I ($\chi 2=3,75$; $p=0,024$), а также в группе II ($\chi 2=5,40$; $p=0,016$).

Таблица 9 – Особенности репродуктивного анамнеза пациенток, n (%)

Показатель	ДПРПО		Группа III (n=120)
	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	
1	2	3	4
Первобеременные	30 (25,86%) #	29 (15,93%) **	33 (27,50%)
Повторнобеременные первородящие	21 (18,11%) *#	7 (3,85%)	6 (5,0%)
Роды в анамнезе ≥3	20 (17,24%) #	51 (28,02%)	30 (25,0%)
Послеоперационный рубец матки	15 (12,93%)	20 (10,98%)	17 (14,16%)
Выкидыш ранний	13 (11,20%)	20 (10,99%)	15 (12,50%)
Выкидыш поздний	8 (6,90%) *	13 (7,14%) **	1 (1,83%)
Привычное невынашивание	14 (12,07%) #	4 (2,20%)	11 (9,17%)
Неразвивающаяся беременность	20 (17,24%) *	10 (5,49%)	6 (5,0%)
Артифициальные аборты	43 (37,07%) *	68 (37,36%) **	19 (15,83%)

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
Внематочная беременность	0 (0%)	3 (1,65%)	5 (4,17%)
Преждевременные роды в анамнезе	19 (16,4%) *	11 (6,04%) **	1 (0,83%)
Перинатальные потери	2 (1,72%)	1 (0,55%)	0 (0%)

Примечания: различия значимы: * - между группой I и III; ** - между группой II и III; # - между группой I и II (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Как следует из данных таблицы 9, группа I характеризовалась значимо меньшим количеством пациенток с ≥3 родами в анамнезе ($\chi 2=3,96$; $p=0,023$), чем в группе II, но значимо большим повторнобеременных первородящих, чем в группах II ($\chi 2=8,75$; $p=0,001$) и III ($\chi 2=15,28$; $p<0,001$), а также значимо большим первобеременных ($\chi 2=3,80$; $p=0,025$), чем в группе II. Кроме того, группа I отличалась от группы контроля значимо большей частотой самопроизвольных поздних выкидышей ($p=0,042$, F-тест), артифициальных абортов ($\chi 2=12,66$; $p<0,001$), эпизодов неразвивающейся беременности ($\chi 2=7,81$; $p=0,002$), а также самопроизвольных ПР ($p<0,001$, F-тест). Стоит также отметить, что для женщин группы I характерна значимо большая частота неразвивающихся беременностей в анамнезе по сравнению с данными пациенток группы II ($\chi 2=9,53$; $p=0,001$). Репродуктивный анамнез респонденток группы II характеризовался значимо меньшей частотой послеоперационного рубца матки ($\chi 2=4,02$; $p=0,027$) и значимо большей частотой артифициальных абортов ($\chi 2=15,31$; $p<0,001$), поздних выкидышей ($p=0,003$, F-тест) и самопроизвольных ПР ($p=0,018$, F-тест) в анамнезе по сравнению с пациентками группы III.

Согласно данным, представленным на рисунке 3, в течение настоящей гестации пациентки группы I и II значимо чаще поздно вставали на учёт по беременности ($\chi 2=4,92$; $p=0,013$ и $\chi 2=10,51$; $p<0,001$), но значимо реже являлись в женскую консультацию с этой целью до 12 недель ($\chi 2=12,99$; $p<0,001$ и $\chi 2=11,31$; $p<0,001$), чем респондентки группы контроля. В свою очередь часть женщин группы I вовсе не состояли на учёте по беременности, что было отмечено значимо чаще, чем в группе II ($p=0,021$, F-тест) и группе III ($p=0,018$, F-тест).

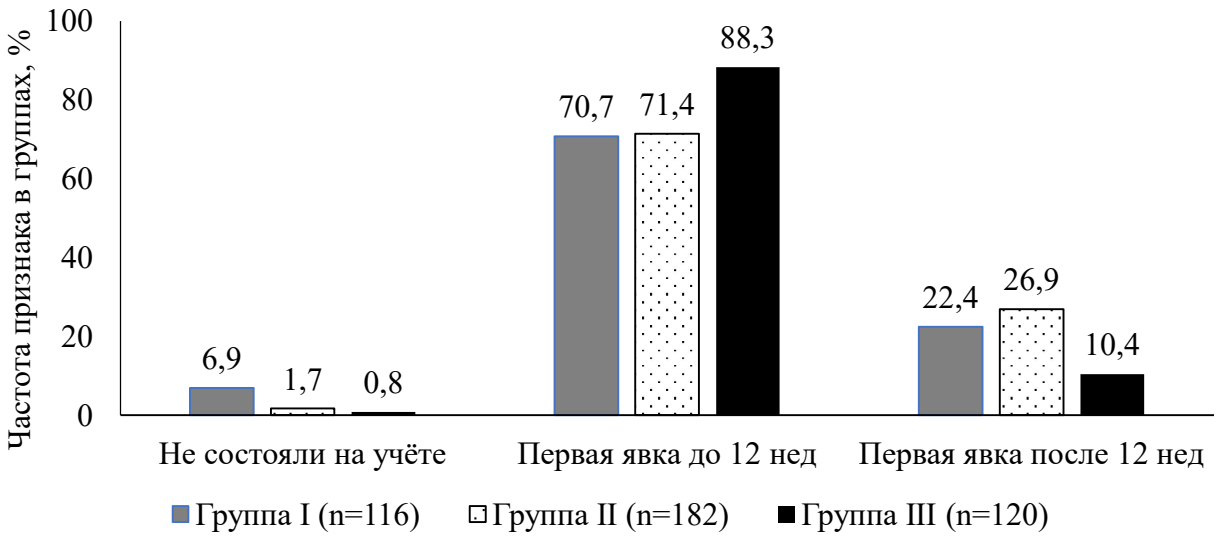


Рисунок 3 – Характер организации наблюдения за течением беременности в группах

Примечания: различия значимы: * - между группой I и III; ** - между группой II и III; # - между группой I и II (критерий χ2 с поправкой Yates или F-тест)

Таблица 10 - Частота градаций концентраций PAPP-A на момент производства у пациенток комбинированного скрининга в 11-14 недель беременности, n (%)

Градации фактора	Группа I (n=88) †	Группа II (n=145) †	Группа III (n=109) †
<0,5	10 (11,4%)*	16 (11,0%)**	4 (3,7%)
0,5-0,99	18 (20,5%)	37 (25,5%)	33 (30,3%)
1,0-1,49	32 (36,4%)	58 (40,0%)	51 (46,7%)
1,5-1,99	15 (17,0%)	28 (19,3%)	15 (13,8%)
≥2,0	13 (14,7%)*	14 (9,7%)	6 (5,5%)

Примечания: различия значимы: * - между группой I и III; ** - между группой II и III (тест χ2 – поправка по Yates или F-тест); † - включены только пациентки групп I, II и III, обследованные в рамках скрининга в 11-14 недель беременности

Результаты сравнительного анализа частоты градаций показателя MoM для плазменного белка А, ассоциированного с гестацией (PAPP-A) указывают, что пациенток с градацией этого фактора <0,5 оказалось значимо больше в группе I (p=0,035, F-тест) и группе II (p=0,025, F-тест), чем в группе III (таблица 10). Частота градации MoM для PAPP-A ≥2,0 значимо чаще отмечалась только в группе I, чем таковая имелась у пациенток группы III (χ2=3,69; p=0,027). Как следует из данных таблицы 11, среди пациенток группы I значимо чаще верифицировалась шейка

матки (ШМ) длиной <25,0 мм ($\chi2$=3,57; p=0,029) и 25,0-29,9 мм ($\chi2$=3,09; p=0,039) в 19-21 неделю гестации, но значимо реже отмечалась ШМ длиной ≥35,0 мм в 11-14 недель ($\chi2$=4,11; p=0,021), а также в 19-21 неделю ($\chi2$=14,43; p<0,001) беременности, чем в группе контроля. Для респонденток группы II частота длины ШМ ≥35,0 мм в 11-14 недель ($\chi2$=4,60; p=0,015 и) и в 19-21 неделю гестации ($\chi2$=6,63; p=0,005) была значимо ниже, тогда как частота наблюдения ШМ матки 30,0-34,9 мм в 19-21 и 11-14 недель ($\chi2$=14,44; p<0,001 и $\chi2$=2,94; p=0,043), напротив, значимо превышала аналогичные показатели группы III.

Таблица 11 – Частота результатов скрининговой ультразвуковой цервикометрии, n (%)

Длина шейки матки	Группа I (n=88) †	Группа II (n=145) †	Группа III (n=109) †
Ультразвуковая цервикометрия в 11-14 недель беременности			
<25,0 мм	4 (4,54%)	5 (3,41%)	1 (0,91%)
25,0-29,9 мм	10 (11,4%)	14 (9,6%)	9 (8,3%)
30,0-34,9 мм	31 (35,2%)	56 (38,6%) **	30 (27,5%)
≥35,0 мм	43 (48,9%) *	71 (49,0%) **	69 (63,3%)
Ультразвуковая цервикометрия в 19-21 неделю беременности			
<25,0 мм	7 (7,9%) *	8 (5,5%)	1 (0,91%)
25,0-29,9 мм	11 (12,5%) *	13 (9,0%)	5 (4,6%)
30,0-34,9 мм	24 (27,3%)	44 (30,3%) **	17 (15,6%)
≥35,0 мм	46 (52,3%) *	80 (55,2%) **	86 (79,8%)

Примечания: различия значимы: * - между группой I и III; ** - между группой II и III (тест $\chi2$ – поправка по Yates или F-тест); † - включены только пациентки групп I, II и III, обследованные в рамках скрининга в 11-14 недель беременности

Анализируемая гестация у пациенток группы I характеризовалось значимо более высокой частотой острых инфекций респираторной системы ($\chi2$=18,55; p<0,001), истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) (p=0,032, F-тест), инфекций половых ($\chi2$=12,87; p<0,001) и мочевыводящих путей ($\chi2$=11,13; p<0,001), недостаточности питания (p=0,009, F-тест), многоводия ($\chi2$=12,03; p<0,001) и недостаточного роста плода (p=0,001, F-тест), чем в группе III (таблица 12). Среди женщин группы II отмечалась более высокая частота острых инфекций респираторных

путей ($\chi2$=13,23; p<0,001), ИЦН (p=0,035, F-тест), инфекций половых ($\chi2$=9,19; p=0,001) и мочевыводящих путей ($\chi2$=7,26; p=0,003), чем в группе III и более низкая частота недостаточного роста плода ($\chi2$=4,09; p=0,021), чем в группе I.

Таблица 12 – Особенности течения и частота осложнений беременности в группах, n (%)

Показатель	ДПРПО		Группа III (n=120)
	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	
Острые инфекции респираторных путей	38 (32,8%) *	49 (26,9%) **	11 (9,2%)
Рвота беременных лёгк. и умеренная	4 (3,45%) *	3 (1,65%) **	12 (10,0%)
Угрожающий аборт	18 (15,52%)	26 (15,93%)	15 (12,5%)
Схватки ложные до 37 недель берем.	10 (8,62%)	8 (4,39%)	14 (11,7%)
Признаки ИЦН	7 (6,0%) *	10 (5,5%) **	1 (0,83%)
Коррекция ИЦН (пессарий акушерский)	5 (4,3%)	9 (4,9%)	1 (0,83%)
Коррекция ИЦН (цервикальный серкляж)	2 (1,7%)	1 (0,54%)	0 (0%)
Половых путей инфекции	30 (25,7%) *	41 (22,5%) **	10 (8,3%)
Мочевыводящих путей инфекции при беременности	25 (21,5%) *	31 (17,0%) **	7 (5,8%)
Гипертензивные расстройства (все клинические формы)	3 (2,6%)	6 (3,3%)	7 (5,8%)
Недостаточность питания	7 (6,0%) *	0 (0%)	0 (0%)
Плацентарные нарушения	24 (20,68%)	36 (19,78%)	15 (12,50%)
Предлежание плаценты	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%)
Отслойка плаценты преждевременная	2 (1,7%)	2 (1,1%)	3 (2,50%)
Маловодие	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,83%)
Многоводие	0 (0%)	3 (1,6%)	5 (4,2%)
Недостаточный рост плода	14 (12,06%) *#	9 (4,94%)	2 (1,7%)
Избыточный рост плода	0 (0%)	0 (0%)	4 (3,3%)
Детекция антигена *Streptococcus agalactiae*	4 (3,4%)	4 (2,2%)	3 (2,5%)

Примечания: различия значимы: * - между группой I и III; ** - между группой II и III; # - между группой I и II (тест $\chi2$ – поправка по Yates или F-тест)

В обеих основных группах отмечалась значимо более низкая частота рвоты беременных (p=0,040 и p=0,027, оба F-тест), чем в группе III.

В таблице 13 представлены клинико-анамнестические факторы, ассоциированных с ДПРПО у женщин с ИАЖ <50 мм, и включают в себя признаки со значимым отношением шансов (ОШ) при референсных данных группы контроля.

Таблица 13 – Факторы, ассоциированные с ДПРПО в 24/0-33/6 недели беременности у пациенток с ИАЖ <50 мм (группа I)

Фактор	Частота фактора		ОШ (95% ДИ)	*P*
	Группа I (n=116)	Группа III (n=120)		
Возраст ≥35 лет	38 (32,75%)	14 (11,68 %)	3,68 (1,87-7,27)	<0,001
Дефицит массы тела	18 (15,51%)	4 (3,33%)	5,32 (1,74-16,26)	0,001
Среднее неполное образование	7 (6,03%)	2 (2,52%)	2,41 (1,18-4,94)	0,010
Незарегистрированный брак	64 (55,17%)	41 (34,2%)	2,37 (1,40-4,01)	<0,001
Половой дебют до 15 лет	16 (13,80%)	4 (3,33%)	4,64 (1,50-14,33)	0,003
Хронический пиелонефрит	10 (8,62%)	2 (1,66%)	5,37 (1,19-25,98)	0,010
Варикозная болезнь	13 (11,2%)	5 (4,16%)	2,9 (1,00-8,42)	0,030
Повторнобеременные первородящие	21 (18,11%)	6 (5,0%)	4,2 (1,63-10,83)	0,001
Неразвивающаяся беременность	20 (17,24%)	6 (5,0%)	3,92 (1,52-10,25)	0,002
Артифициальные аборты	43 (37,07%)	19 (15,83%)	3,13 (1,69-5,81)	<0,001
Спонтанные ПР в анамнезе	19 (16,4%)	1 (0,83%)	23,31 (3,06-177,3)	<0,001
Факторы, действовавшие в течение анализируемой беременности				
Отсутствие диспансерного набл-я	8 (6,90%)	1 (0,83%)	8,82 (1,09-71,62)	0,016
Первая явка до 12 недель	82 (70,69%)	106 (88,3%)	0,29 (0,14-0,56)	<0,001
Первая явка после 12 недель	26 (29,31%)	13 (11,67%)	2,38 (1,15-1,9)	0,013
Градация МоМ для PAPP-A <0,5	10 (11,4%)	4 (3,7%)	3,36 (1,01-11,13)	0,035
Градация МоМ для PAPP-A ≥2,0	13 (14,7%)	6 (5,5%)	2,97 (1,08-8,18)	0,027
Шейки матки ≥35,0 мм в 11-14 нед.	43 (48,9%)	69 (63,3%)	0,55 (0,31-0,98)	0,029
Шейка матки <25,0 мм в 19-21 нед.	7 (7,9%)	1 (0,91%)	9,33 (1,12-77,36)	0,016
Шейка матки ≥35,0 мм в 19-21 нед.	46 (52,3%)	86 (79,8%)	0,29 (0,15-0,54)	<0,001
Инфекции дыхательных путей	38 (32,76%)	11 (9,17%)	4,82 (2,32-10,03)	<0,001
Инфекции половых путей	30 (25,86%)	10 (8,33%)	3,84 (1,78-8,28)	<0,001
Инфекции мочевыводящих путей	25 (21,55%)	7 (5,83%)	3,31 (1,40-7,79)	0,003
Недостаточный рост плода	14 (12,06%)	2 (1,67%)	8,09 (1,79-36,48)	0,001

Представлены показатели со значимыми результатами ОШ, определёнными для группы II (группа III - референс), которые представляют клинико-анамнестические факторы, ассоциированные с ДПРПО без маловодия (таблица 14).

Таблица 14 – Факторы, ассоциированные с ДПРПО в 24/0-33/6 недели беременности у пациенток с ИАЖ ≥50 мм (группа II)

Фактор	Частота фактора		ОШ (95% ДИ)	*P*
	Группа II (n=182)	Группа III (n=120)		
Среднее неполное образование	34 (18,69%)	2 (2,52%)	13,55 (3,19-57,5)	<0,001
Варикозная болезнь	28 (15,38%)	5 (4,16%)	4,18 (1,56-11,16)	0,002
Употребление табака	43 (23,6%)	16 (10,83%)	1,27 (1,05-1,54)	0,024
Первобеременные	29 (15,93%)	33 (27,5%)	0,50 (0,28-0,88)	0,010
Артифициальные аборты	68 (37,36%)	19 (15,83%)	3,17 (1,79-5,63)	<0,001
Выкидыш поздний в анамнезе	14 (7,70%)	1 (0,83%)	9,91 (1,28-76,43)	0,003
Факторы, действовавшие в течение анализируемой беременности				
Первая явка до 12 недель	130 (71,43%)	106 (88,3%)	0,33 (0,17-0,63)	<0,001
Первая явка после 12 недель	49 (26,92%)	13 (11,67%)	10,54 (1,59-5,76)	<0,001
Градация МоМ для PAPP-A <0,5	16 (11,0%)	4 (3,7%)	3,25 (1,05-10,03)	0,025
Шейки матки ≥35,0 мм в 11-14 нед.	71 (49,0%)	69 (63,3%)	0,55 (0,33-0,92)	0,015
Шейка матки 30-34,9 мм в 19-21 нед.	44 (30,3%)	17 (15,6%)	2,35 (1,26-4,41)	0,005
Шейка матки ≥35,0 мм в 19-21 нед.	80 (55,2%)	86 (79,8%)	0,32 (0,18-0,57)	<0,001
Инфекции дыхательных путей	49 (26,92%)	11 (9,17%)	3,03 (1,56-5,88)	<0,001
Рвота беременных лёгк и умерен.	3 (1,65%)	12 (10,0%)	0,36 (0,13-0,94)	0,027
Инфекции половых путей	30 (25,86%)	10 (8,33%)	3,2 (1,53-6,67)	0,001
Инфекции мочевыводящих путей	31 (17,03%)	7 (5,83%)	3,31 (1,4-7,79)	0,003

Таким образом, клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с ДПРПО у пациенток с ИАЖ <50 мм являются: возраст старше 35 лет, дефицит массы тела, незарегистрированный брак, возраст на момент полового дебюта до 15 лет, хронический пиелонефрит, первые роды при повторной беременности, неразвивающиеся беременности и спонтанные ПР в анамнезе, отсутствие диспансерного наблюдения, длина ШМ <25,0 мм в 19-21 неделю беременности, градация МоМ в

11-14 недель беременности для PAPP-A ≥2,0, недостаточный рост плода (12 факторов). Для пациенток с ДПРПО и верифицированным ИАЖ ≥50 мм такими факторами являются: употребление табака, поздний выкидыш в анамнезе и длина шейки матки 30,0-34,9 мм в 11-14 неделю гестации (3 фактора). Клинико-анамнестические факторы ДПРПО, независящие от резидуального объёма АЖ: среднее неполное образование, варикозная болезнь, артифициальные аборты в анамнезе, острые инфекции респираторного тракта, явка на учет по беременности позднее 12 недель, градация МоМ для PAPP-A <0,5, половые, а также мочевыводящих путей инфекции (8 факторов). Кроме того, выявлены факторы, относящиеся к клинико-анамнестическим, которые, при определённых обстоятельствах, могли бы обладать защитным эффектом в отношении ДПРПО. Таковыми для пациенток групп I и II явилась своевременная первая явка для постановки на учёт по беременности (до 12 недель) и длина ШМ ≥35,0 мм в 11-14 и 19-21 неделю гестации. Клинико-анамнестическими факторами, обладающими защитным эффектом в отношении ДПРПО в группе пациенток с ИАЖ <50 мм могла быть первая беременность.

Таблица 15 – Предикторы ДПРПО в 24/0-33/6 недели беременности в зависимости от резидуального объёма АЖ

Предикторы	β	SE	p	Exp(B)
ДПРПО с индексом амниотической жидкости <50 мм				
Константа уравнения	-3,412	1,173	0,386	0,593
Спонтанные ПР в анамнезе ($b1$)	4,301	0,859	0,001	23,31
Хронический пиелонефрит ($b2$)	2,178	1,002	0,010	5,372
Уровень PAPP-A в 11-14 недель, МоМ ($b3$)	0,165	0,024	0,027	0,470
ДПРПО с индексом амниотической жидкости ≥50 мм				
Константа уравнения	2,905	0,879	0,723	0,938
Длина шейки матки в 11-14 недель, мм ($b1$)	0,194	0,032	0,023	0,356
Варикозная болезнь ($b2$)	3,121	1,319	0,010	4,187
Поздний выкидыш в анамнезе ($b3$)	2,466	0,928	0,001	9,910

Примечание: SE – стандартная ошибка, Exp(B) – отношение шансов предиктора; p – показатель значимости критериев предиктора

Путём логистической бинарной регрессии (*forward stepwise*) (код «0» – не произошёл ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, «1» - ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности произошёл) из перечня установленных на предыдущем этапе анамнестических и клинических факторов, ассоциированных с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, выделены независимые предикторы этого осложнения гестации для каждой из двух основных групп пациенток, стратифицированных по остаточному объёму околоплодных вод (таблица 15).

Итоговое уравнение для пациенток группы I выглядит следующим образом:

$$y(\text{ИАЖ} < 50\text{мм}) = -3{,}412 + 4{,}301 \times x1 + 2{,}178 \times x2 + 0{,}165 \times x3,$$

где *x*1 - спонтанные ПР в анамнезе: нет - «0»; да - «1»; *x*2 - хронический пиелонефрит: нет - «0»; да - «1» и *x*3 - уровень PAPP-A в 11-14 недель гестации, МоМ.

Для расчета риска ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации *y* включено в формулу:

$$p(\text{ИАЖ} < 50\text{мм}) = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где *p* (ИАЖ <50 мм) – величина риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с ИАЖ <50 мм, e - натурального логарифма основание (2,718).

Итоговое уравнение для пациенток группы II выглядит следующим образом:

$$y(\text{ИАЖ} \geq 50\text{мм}) = 2{,}905 + 0{,}194 \times x1 + 3{,}121 \times x2 + 2{,}466 \times x3,$$

где *x*1 - длина шейки матки в 11-14 неделю гестации, мм; *x*2 – варикозная болезнь: нет – «0»; да – «1»; *x*3 – поздний выкидыш в анамнезе: нет – «0»; да – «1».

Для расчета риска ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации *y* включено в формулу:

$$p(\text{ИАЖ} \geq 50\text{мм}) = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где *p* (ИАЖ ≥50 мм) – величина риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с ИАЖ ≥50 мм, e - основание натурального логарифма (2,718).

С помощью пошаговой процедуры регрессионного анализа установлены пороговые значения показателей *p* (ИАЖ <50 мм) - 0,410 и *p* (ИАЖ ≥50 мм) - 0,440, позволяющие классифицировать пациенток, как имеющих высокий или низкий риск по каждой из моделей прогноза. Таким образом, пациентки с результатами *p* (ИАЖ <50 мм) ≥0,410 и *p* (ИАЖ ≥50 мм) ≥0,440 принадлежат к группе высокого

риска по одному из вариантов ДПРПО, а при значениях <0,410 и <0,440 - низкий риск.

Таблица 16 – Результаты проверки адекватности модели для группы I, n (%)

Исход беременности	*p* (ИАЖ <50 мм) ≥0,410	*p* (ИАЖ <50 мм) <0,410	ОШ (95% ДИ)	*p*
ДПРПО с ИАЖ <50 мм (n=116)	78 (67,2%)	38 (32,8%)	7,80 (4,33-14,03)	<0,001
Срочные роды (n=120)	25 (20,8%)	95 (79,2%)		

Примечание: *p* (ИАЖ <50 мм) – величина риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с ИАЖ <50 мм, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Проведена проверка адекватности модели оценки риска ДПРПО с ИАЖ <50 мм для группы I (группа III - референс) (таблица 16). Основываясь на данных правильности отнесения пациенток к группе высокого или низкого риска ДПРПО с ИАЖ <50 мм и факте родоразрешения в срок. Чувствительность модели - 67,2%, специфичность – 79,2%, точность - 73,3%, AUC - 0,732. Оценена адекватность модели оценки риска ДПРПО с ИАЖ ≥50 мм для группы II (таблица 17). Чувствительность модели ровна 73,1%, специфичность – 76,7%, точность - 74,5%, AUC – 0,749.

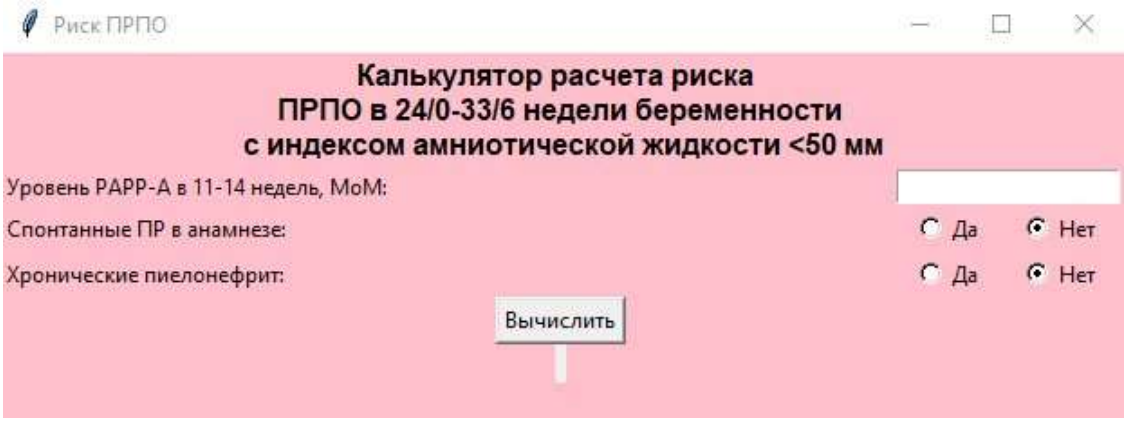
Таблица 17 – Результаты проверки адекватности модели для группы II, n (%)

Исход беременности	*p* (ИАЖ ≥50 мм) ≥0,440	*p* (ИАЖ ≥50 мм) <0,440	ОШ (95% ДИ)	*p*
ДПРПО с ИАЖ ≥50 мм (n=182)	133 (73,1%)	49 (26,9%)	8,91 (5,22-15,23)	<0,001
Срочные роды (n=120)	28 (23,3%)	92 (76,7%)		

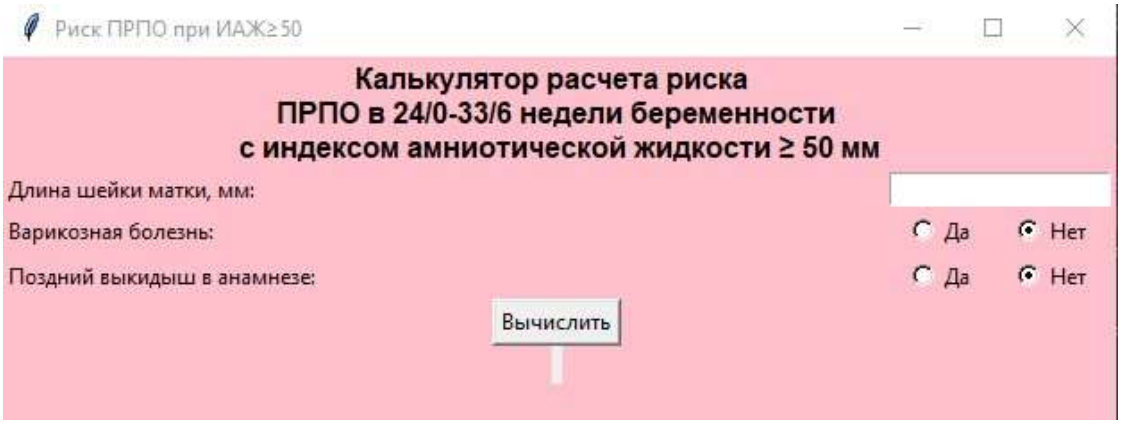
Примечание: *p* (ИАЖ ≥50 мм) – величина риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с ИАЖ ≥50 мм, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Разработанные прогностические модели были реализованы для внедрения в клиническую практику в виде «Калькулятора расчета риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости <50 мм» и «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической

жидкости ≥50 мм» (рисунок 4 А; 4 Б). В ячейки калькуляторов вводятся значения предикторов каждой конкретной пациентки.



А.



Б.

Рисунок 4. Интерфейсы «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости <50 мм» (А); «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости ≥50 мм» (Б)

Таким образом, два выделенных варианта ДПРПО, определяемых резидуальным объёмом АЖ, характеризуются специфическими для каждого из них независимыми предикторами, которые в свою очередь формируют эффективный, дифференцированный и персонализированный инструмент оценки риска ДПРПО, что позволяет рекомендовать комплекс превентивных мер для снижения частоты этого осложнения гестационного процесса.

3.2. Клинические особенности безводного периода и родоразрешения при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод

Для этой части работы выделены две группы пациенток со спонтанным ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности, где основную группу - 116 респонденток группы I (ИАЖ при поступлении <50 мм), а из 182 женщин группы II (ИАЖ при поступлении ≥50 мм) образована группа сравнения.

Таблица 18 – Срок беременности, показатели клинического анализа крови и протеина С-реактивного у пациенток при поступлении в стационар, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	*p*
Срок гестации при излитии вод (недели)	30,5±2,9	31,7±2,1	0,030
Гемоглобин (г/л)	115,0 (111,0-119,0)	117,0 (112,0-122,0)	0,080
Эритроциты ($\times10^{12}$ /л)	4,08 (3,34-4,31)	4,11 (3,39-4,36)	0,400
Цветной показатель	0,91 (0,84-0,97)	0,94 (0,87-0,99)	0,090
Гематокрит (%)	33,45 (27,92-35,6)	34,02 (28,3-36,0)	0,400
Лейкоциты ($\times10^{9}$/л)	15,31 (9,05-21,87)	12,13 (9,02-17,05)	0,007
Тромбоциты ($\times10^{9}$ /л)	200,0 (152,0-289,1)	237,8 (200,0-311,0)	0,029
Лимфоциты ($\times10^{9}$ /л)	1,19 (0,98-1,84)	1,56 (1,20-1,87)	0,049
Нейтрофилы ($\times10^{9}$/л)	13,0 (7,62-15,45)	7,4 (3,97-16,00)	0,028
Моноциты ($\times10^{9}$ /л)	0,80 (0,43-1,21)	0,46 (0,23-0,78)	0,052
Базофилы ($\times10^{9}$ /л)	0,0 (0-0,11)	0,0 (0,0-0,13)	0,700
Эозинофилы ($\times10^{9}$ /л)	0,0 (0-0,1)	0,0 (0,0-0,10)	0,880
Протеин С-реактивный, мг/л	5,20 (3,01-8,19)	3,72 (2,04-5,63)	0,017

Примечания: *p* - значимость различий между группой I и II (тесты Манн-Уитни/Стьюдента)

Срок беременности при излитии околоплодных вод был значимо меньше в группе с маловодием (p=0,030), чем без такового (таблица 18). Среди пациенток группы I количество лейкоцитарных клеток (p=0,003), тромбоцитов (p=0,029), лимфоцитов (p=0,049) и нейтрофилов (p=0,028) в периферической крови, а также концентрация протеина С-реактивного в плазме крови (p=0,017) были значимо выше аналогичных параметров беременных группы сравнения.

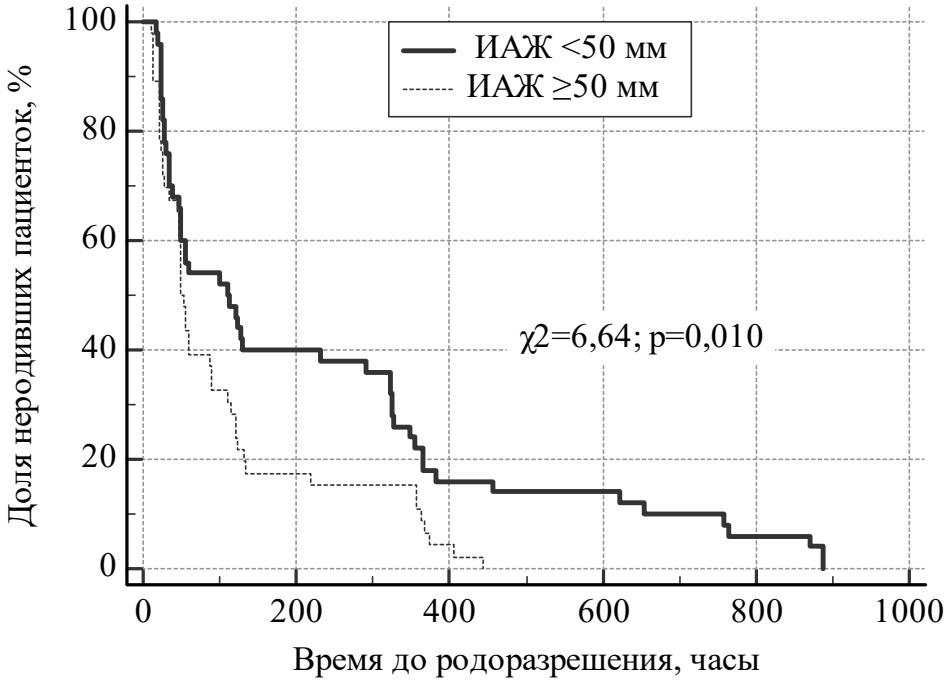


Рисунок 5. Доля неродоразрешившихся пациенток с ДПРПО, стратифицированных по уровню ИАЖ

Проведена оценка влияния ИАЖ, верифицированного у пациентки при поступлении с ДПРПО, на время до их родоразрешения (рисунок 5). Установлено, что доля женщин, которых не родили в любой интервал времени с момента поступления, была значимо меньше среди пациенток с ИАЖ <50 мм ($\chi2$=6,64; p=0,010), чем среди тех, чей ИАЖ был ≥50 мм. Таким образом, риск родоразрешиться в каждый последующий интервал времени у пациенток группы I был выше (ОШ=1,77 95% ДИ (1,14-2,75), а в группе II, напротив, ниже (ОШ=0,56 95% ДИ (0,36-0,87).

Время латентного промежутка у пациенток группы I оказалась в целом значимо меньшей (p=0,034), чем в группе сравнения (таблица 19). Можно полагать, что с этим обстоятельством также связано значимо большее количество респонденток с ИАЖ <50 мм в подгруппе латентного периода «>12 до 48 часов» ($\chi2$=6,33; p=0,006; ОШ=1,97 95% ДИ (1,18-3,28) при значимо меньшей их частоте в подгруппах «168 - 336 часов» ($\chi2$=4,45; p=0,017; ОШ=0,46 95% ДИ (0,23-0,91) и «более 336 часов» ($\chi2$=2,71; p=0,049), чем в группе с ИАЖ ≥50 мм. Анализируя частоту факторов, ассоциированных с маловодием у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель

гестации, установлено, что к таковым в группе I (относительно референсных значений группы II) явились: хориоамнионит (клинический) (χ2=7,30; p=0,003; ОШ=2,95 95% ДИ (1,38-6,29), выраженное маловодие (ИАЖ <30 мм или ангидрамнион) в течение 3-х и более суток (χ2=5,07; p=0,012; ОШ=4,35 95% ДИ (1,63-11,58) и антенатальный дистресс плода (χ2=9,27; p=0,001; ОШ=2,30 95% ДИ (1,37-3,89).

Таблица 19 – Продолжительность латентного промежутка и гестационные факторы, ассоциированные с маловодием при ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации, Me; Q1-Q3), n (%)

Показатель	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	*p*
Длительность латентного промежутка, часы	51,0 (16,8-122,4)	110,2 (24,6-335,3)	0,034
Латентный промежуток >12 до 48 часов	44 (37,93%)	43 (23,63%)	0,006
Латентный промежуток 48 - 168 часов	49 (42,24%)	71 (39,01%)	0,330
Латентный промежуток 168 - 336 часов	13 (11,2%)	39 (21,43%)	0,017
Латентный промежуток более 336 часов	10 (8,63%)	29 (15,93%)	0,049
Спонтанная родовая деятельность	92 (79,3%)	133 (73,1%)	0,140
Хориоамнионит (клинический)	20 (17,24%)	12 (6,59%)	0,003
Выраженное маловодие более 3-х суток	15 (12,93%)	6 (3,29%)	0,001
Отслойка плаценты нормально расположенной преждевременная	7 (6,03%)	3 (1,65%)	0,042
Выпадение петель пуповины	3 (2,59%)	3 (1,65%)	0,430
Антенатальный дистресс плода	43 (37,1%)	37 (20,3%)	0,001
Срок родоразрешения, недели	31,4 (27,3-33,2)	32,3 (28,8-33,5)	0,054

Примечания: *p* - значимость различий между группой I и II (тест χ2 – поправка по Yates или F-тест, Манн-Уитни U-test)

Кроме того, пациентки в группе с маловодием характеризовались значимо более высокой частотой преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (p=0,042, F-тест), чем беременные группы II. Клиническая ситуация, сложившаяся при наблюдении пациенток с ДПРПО, определила необходимость их абдоминального родоразрешения, поэтому частота кесарева сечения регистрировалась значимо более высокой в группе с ИАЖ <50 мм (48 (41,4%) против 57 (31,3%), а частота самопроизвольных родов, соответственно, значимо более низкой (68 (58,6%) против 125 (68,7%), чем в группе II (χ2=2,71; p=0,049).

Таблица 20 – Показания к кесареву сечению у пациенток в исследуемых группах, n (%)

Показатель	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	*p*
Показания, ассоциированные с послеоперационным рубцом матки	9 (7,75%)	18 (9,89%)	0,100
Хориоамнионит (клинический)	12 (10,34%)	7 (3,84%)	0,022
Выраженное маловодие более 3-х суток	3 (2,58%)	0 (0%)	0,090
Кровотечение (предлежание плаценты)	1 (0,86%)	0 (0%)	0,450
ПОНРП	7 (6,03%)	3 (1,65%)	0,090
Выпадение петель пуповины и/или мелких частей плода	3 (2,58%)	3 (1,65%)	0,570
Ягодичное или ножное предлежание плода	6 (5,17%)	10 (5,49%)	0,320
Поперечное или косое положение плода	1 (0,86%)	2 (1,09%)	0,560
Экстрагенитальные заболевания матери	0 (0%)	7 (3,84%)	0,016
Дистресс плода (интра- и антенатальный)	25 (21,55%)	24 (13,18%)	0,041

Примечания: *p* - значимость различий между группой I и II (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест); ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Клинический хориоамнионит ($\chi 2=3,98$; p=0,022; ОШ=2,88 95% ДИ (1,01-7,55) и дистресс плода ($\chi 2=3,02$; p=0,041) в качестве показаний к кесареву сечению значимо чаще отмечались у пациенток с ДПРПО и ИАЖ <50 мм, чем в группе II (таблица 20). Экстрагенитальные заболевания, как показания к кесареву сечению встречались значимо чаще в группе II (p=0,016, F-тест), чем в группе I.

Таблица 21 – Особенности течения раннего послеродового периода в группах, n (%)

Показатель	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	*p*
Задержка плаценты и плодных оболочек без кровотечения	17 (14,65%)	23 (12,63%)	0,360
Послеродовое кровотечение	9 (7,76%)	1 (0,54%)	0,001
Разрывы промежности при родоразрешении	15 (12,93%)	18 (9,89%)	0,350
Разрыв шейки матки акушерский	18 (15,51%)	9 (4,94%)	0,001

Примечания: *p* - значимость различий между группой I и II (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Частота послеродовых кровотечений (p=0,001, F-тест; ОШ=15,22 95% ДИ (1,90-121,8), а также частота разрыва шейки матки акушерского ($\chi2$=8,37; p=0,001; ОШ=3,53 95% ДИ (1,52-8,15) регистрировались значимо более высокими среди родильниц основной группы, чем у женщин в группе сравнения (таблица 21).

Результаты исследования патоморфологического тканей последа указывают, что в основной группе значимо чаще отмечены инфекционно-воспалительные поражения плаценты: острые (хориоамнионит, субхорионит, фуникулит, васкулит ворсин) и хронические (виллузит, интервиллузит) ($\chi2$=10,66; p<0,001; ОШ=3,56 95% ДИ (1,66-7,64), чем в группе сравнения (таблица 22).

Таблица 22 - Результаты исследования патоморфологического последов, n (%)

Классы поражений плаценты	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	*p*
Инфекционно-воспалительные поражения	107 (92,24%)	140 (76,92%)	<0,001
Иммунные / идиопатические воспалительные поражения	42 (36,20%)	48 (26,37%)	0,047
Материнские стромально-сосудистые поражения	52 (44,82%)	61 (33,51%)	0,032
Плодные стромально-сосудистые поражения	49 (42,24%)	57 (31,31%)	0,036
Другие поражения плаценты	32 (27,58%)	43 (23,62%)	0,264

Примечания: p - значимость различий между группой I и II (тест $\chi2$ – поправка по Yates)

В группе пациенток с ПРПО в 24/-33/6 недель беременности и ИАЖ <50 мм определялась значимо более высокая частота иммунных / идиопатических воспалительных поражений плаценты (неспецифический виллузит, лимфоплазмоцитарный децидуит) ($\chi2$=2,80; p=0,047), материнских стромально-сосудистых поражений ($\chi2$=3,38; p=0,032), а также плодных стромально-сосудистых поражений тканей плаценты ($\chi2$=3,22; p=0,036), чем таковая отмечалась среди респонденток в группе с ДПРПО и ИАЖ ≥50 мм при поступлении.

Таким образом, два выделенных варианта ДПРПО, определяемых резидуальным объёмом АЖ, характеризуются специфическими для каждого из них независимыми предикторами, которые в свою очередь формируют эффективный, дифференцированный и персонализированный инструмент оценки.

3.3. Состояние новорождённых у матерей с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод

Сравнительный анализ состояния новорождённых у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности в зависимости от резидуального объёма АЖ, проводился попарно в подгруппах, сформированных согласно сроку беременности, в котором женщины поступили в акушерский стационар с указанием на ПРПО. Для этой цели в основной группе (группа I) выделена группа IA, сформированная из 28 наблюдений со сроком гестации при поступлении 24/0-27/6 недель (гестационный срок сверхранних ПР) и группа IБ, включавшая 88 новорождённых, чьи матери госпитализировались в 28/0-33/6 недель беременности (гестационный срок ранних ПР). По аналогичному принципу в группе сравнения (группе II) выделялась группа IIA (n=31), а также группа IIБ (n=151).

Согласно данным таблицы 23, новорождённые, включённые в группу IA, имели значимо меньшую оценку по шкале Апгар на пятой минуте, чем новорождённые из группы IIA (p=0,020).

Таблица 23 – Состояние новорожденных детей при рождении у пациенток, поступивших в стационар в сроке гестации 24/0-27/6 недель, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатель	Группа IA (n=28)	Группа IIA (n=31)	*P*
Масса тела при рождении (г)	980,0 (780,0-1130,0)	1000,0 (780,0-1210,0)	0,360
Рост при рождении (см)	32,5 (30,1-37,0)	33,0 (32,3-36,0)	0,277
Мужской пол	10 (35,70%)	13 (41,90%)	0,412
Оценка по Апгар на 1 мин (баллы)	5,5 (3,7-7,0)	6,0 (4,1-8,0)	0,090
Оценка по Апгар на 5 мин (баллы)	6,0 (4,3-7,0)	7,0 (6,1-8,0)	0,020
Оценка по Апгар на 1 мин <7 баллов	15 (53,50%)	16 (51,60%)	0,456
Оценка по Апгар на 5 мин <7 баллов	10 (35,70%)	7 (22,58%)	0,204
Асфиксия при рождении	25 (89,20%)	23 (74,20%)	0,125

Примечания: *p* - значимость различий между группой IA и IIA (тест $\chi 2$ – поправка по Yates, Манн-Уитни U-test)

В свою очередь, новорождённые группы IБ значимо чаще оценивались менее 7 баллов по шкале Апгар на первой минуте ($\chi2$=4,07; p=0,021) и пятой минуте ($\chi2$=13,37; p<0,001), а также значимо чаще рождались в состоянии асфиксии ($\chi2$=3,71; p=0,026), чем новорождённые группы IIБ (таблица 24).

Таблица 24 – Состояние новорожденных детей при рождении у пациенток, поступивших в стационар в сроке гестации 28/0-33/6 недель, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатель	Группа IБ (n=88)	Группа IIБ (n=151)	*P*
Масса тела при рождении (г)	1746,0 (1250,0-2440,0)	1725,0 (1330,0-2625,0)	0,370
Рост при рождении (см)	42 (40,0-43,0)	41 (40,0-43,0)	0,530
Мужской пол	40 (45,45%)	78 (51,65%)	0,214
Оценка по Апгар на 1 мин (баллы)	6,0 (5,3-8,0)	6,0 (6,1-7,0)	0,312
Оценка по Апгар на 5 мин (баллы)	7,0 (6,3-8,0)	7,0 (6,9-8,0)	0,581
Оценка по Апгар на 1 мин <7 баллов	39 (44,31%)	46 (30,46%)	0,021
Оценка по Апгар на 5 мин <7 баллов	30 (34,09%)	20 (13,25%)	<0,001
Асфиксия при рождении	34 (38,63%)	39 (26,0%)	0,026

Примечания: *p* - значимость различий между группой IБ и IIБ (тест $\chi2$ – поправка по Yates, Манн-Уитни U-test)

Таким образом, новорождённые среди респонденток, поступивших в стационар с ПРПО в сроке 28/0-33/6 недель беременности при верификации ИАЖ <50 мм, характеризовались повышенным риском рождения в состоянии, оценённом как менее 7 баллов по шкале Апгар на первой минуте жизни (ОШ=1,81 95% ДИ (1,05-3,13) и пятой минуте жизни (ОШ=3,38 95% ДИ (1,77-6,45), а также в асфиксии (ОШ=1,80 95% ДИ (1,03-3,17) при сравнении с таковым в группе IIБ.

Значимых различий между данными, касающихся характера мероприятий интенсивной терапии в отношении новорождённых групп IA и IIA не установлено (таблица 25). Однако стоит отметить, что по большинству рубрик новорождённые от матерей, поступивших с ПРПО в 24/0-27/6 недель беременности требовали профильной медицинской помощи с абсолютной или почти абсолютной частотой, что ожидаемо определялось их гестационным возрастом.

Таблица 25 - Характеристика интенсивной терапии у новорожденных в группах пациенток, поступивших в стационар в сроке гестации 24/0-27/6 недель, n (%)

Показатель	Группа IA (n=28)	Группа IIA (n=31)	*p*
Наблюдение и лечение в ОРИТН	28 (100%)	31 (100%)	1,0
Респираторная поддержка, всего:	28 (100%)	31 (100%)	1,0
Респираторная терапия методом CPAP	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Традиционная ИВЛ	1 (3,57%)	3 (9,67%)	0,340
Высокочастотная осцилляторная ИВЛ	27 (96,43)	28 (90,32%)	0,340
Вазопрессорная и инотропная поддержка	20 (71,4%)	21 (67,74%)	0,490
Введение легочного сурфактанта	28 (100%)	31 (100%)	1,0

Примечания: *p* - значимость различий между группой IA и IIA (тест $\chi 2$ – поправка по Yates, F-тест, Манн-Уитни U-test); CPAP - continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях)

Продолжительность ИВЛ у детей группы IA составила 7,0 (3,0-9,0) суток, а в группе IIA - 6,5 (2,0-8,0) суток и значимо не различалась (p=0,154) (рисунок 6).

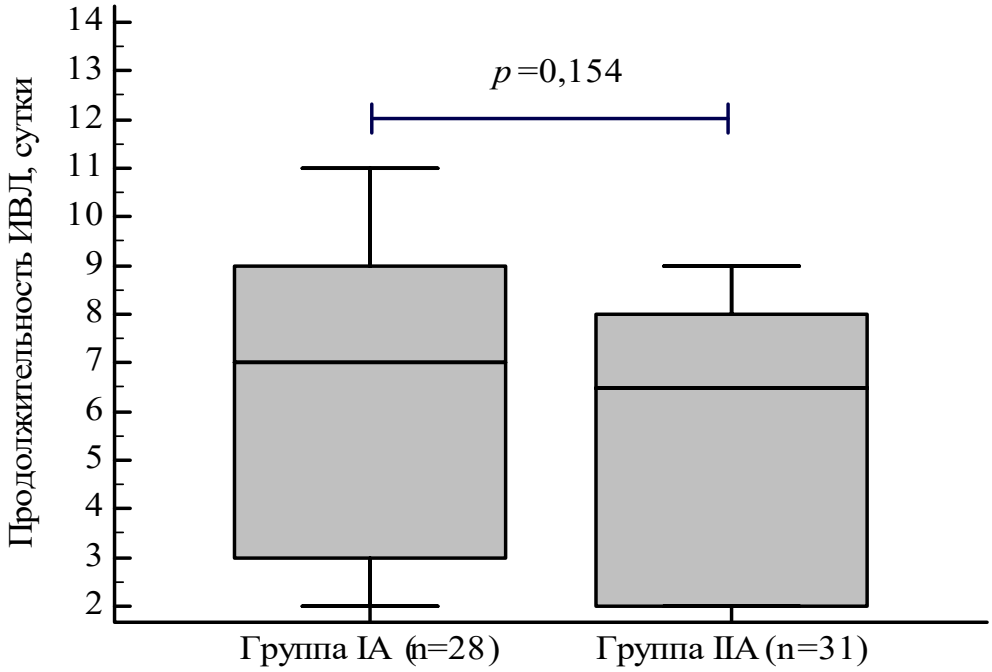


Рисунок 6 – Продолжительность ИВЛ у новорождённых групп IA и IIA; Me (Q1-Q3), (Манна-Уитни U-test)

Новорождённые группы IБ значимо чаще требовали перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) ($\chi2$=5,00; p=0,012), проведения респираторной поддержки в целом ($\chi2$=5,00; p=0,012), в т.ч. вентиляции лёгких высокочастотной осцилляторной ($\chi2$=15,75; p<0,001) и введения лёгочного сурфактанта ($\chi2$=4,62; p=0,015), но им значимо реже проводили ИВЛ традиционным методом ($\chi2$=5,02; p=0,012), чем дети из группы IIБ (таблица 26).

Таблица 26 – Характеристика интенсивной терапии у новорожденных в группах пациенток, поступивших в стационар в сроке гестации 28/0-33/6 недель, n (%)

Показатель	Группа IБ (n=88)	Группа IIБ (n=151)	*P*
Наблюдение и лечение в ОРИТН	80 (90,9%)	119 (78,8%)	0,012
Респираторная поддержка, всего:	80 (90,9%)	119 (78,8%)	0,012
Респираторная терапия методом CPAP	5 (5,68%)	10 (6,62%)	0,490
Традиционная ИВЛ	17 (19,32%)	51 (33,77%)	0,012
Высокочастотная осцилляторная ИВЛ	58 (65,9%)	58 (38,41%)	0,001
Вазопрессорная и инотропная поддержка	53 (60,22%)	79 (52,31%)	0,140
Введение легочного сурфактанта	75 (85,22%)	109 (72,19%)	0,015

Примечания: *p* - значимость различий между группой IБ и IIБ (тест $\chi2$ – поправка по Yates, Манн-Уитни U-test)

Таким образом, дети у пациенток, госпитализированных с ПРПО в 28/0-33/6 недель гестации и имевших ИАЖ <50 мм в день госпитализации, отличались более высоким: риском перевода в ОРИТН (ОШ=2,68 95% ДИ (1,17-6,13), потребности в респираторной поддержке (ОШ=2,68 95% ДИ (1,17-6,13) и вентиляции лёгких высокочастотной осцилляторной (ОШ=3,10 95% ДИ (1,79-5,37), а также необходимости введения препаратов лёгочного сурфактанта (ОШ=2,22 95% ДИ (1,11-4,42) при сравнении с таковым у новорождённых группы IIБ.

Как следует из данных, представленных на рисунке 7, продолжительность проведения ИВЛ у новорождённых группы IБ была значимо выше таковой у детей группы IIБ (6,0 (4,0-9,0) против 4,0 (2,0-6,0) суток; p=0,031).

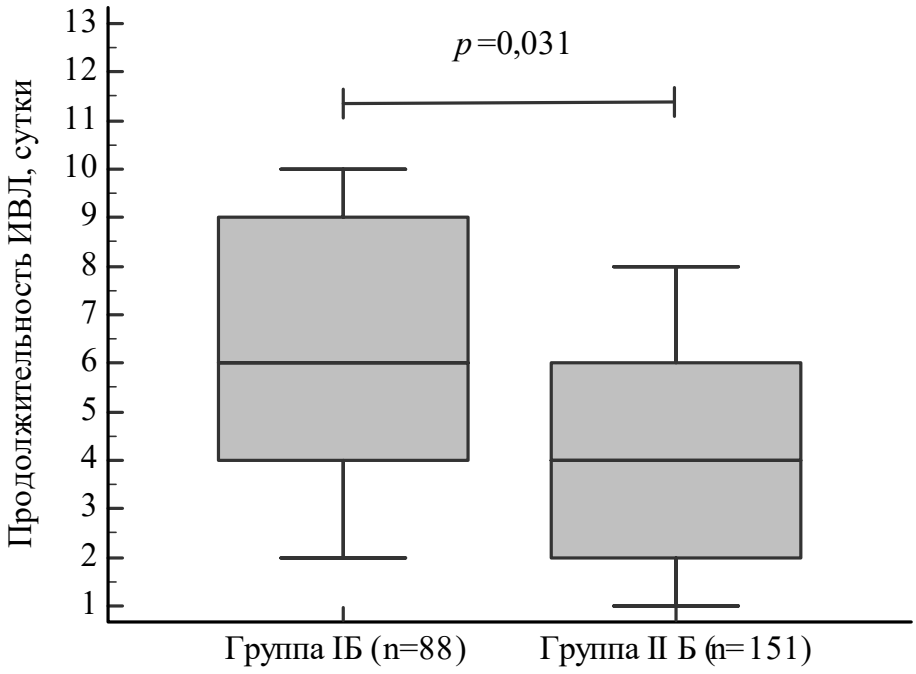


Рисунок 7 – Продолжительность ИВЛ у новорождённых групп IБ и IIБ;
Me (Q1-Q3), (Манна-Уитни U-test)

Новорождённые пациенток с ПРПО в 24/0-27/6 недель гестации с ИАЖ <50 мм, чаще страдали от бактериального сепсиса, чем новорождённые в группе IIА, однако значимого различия между группами не достигнуто (p=0,075) (таблица 27).

Таблица 27 – Частота расстройств перинатального периода среди новорождённых в группах пациенток, поступивших в стационар в сроке гестации 24/0-27/6 недель, n (%)

Показатель	Группа IA (n=28)	Группа IIA (n=31)	*p*
1	2	3	4
Церебральная ишемия	8 (28,57%)	6 (19,35%)	0,290
Церебральная лейкомаляция	5 (17,85%)	7 (22,58%)	0,450
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного	19 (67,85%)	16 (51,61%)	0,160
Другие неонатальные гипогликемии	1 (3,57%)	3 (9,67%)	0,340
Бактериальный сепсис новорожденного	5 (17,85%)	1 (3,22%)	0,075
Дыхательные расстройства (респираторный дистресс-синдром)	28 (100%)	31 (100%)	1,0

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4
Врожденная пневмония	20 (71,4%)	24 (77,41%)	0,400
Неонатальные аспирационные синдромы	0 (0%)	1 (3,22%)	0,470
Бронхолёгочная дисплазия, диагностированная в перинатальном периоде	22 (78,57%)	29 (93,55%)	0,420
Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде	2 (7,14%)	1 (3,22%)	0,460
Внутрижелудочковые кровоизлияния (нетравматические)	13 (46,42%)	15 (43,39%)	0,450
Судороги новорожденного	2 (7,14%)	4 (12.90%)	0,380
Некротизирующий энтероколит у новорожденного	3 (10,71%)	1 (3,22%)	0,270
Гипотермия новорожденного	2 (7,14%)	2 (6,45%)	0,650
Неонатальная желтуха	10 (35,71%)	8 (25,80%)	0,390
Поражение новорожденного, обусловленные потреблением матерью алкоголя	0 (0%)	1 (3,22%)	0,470

Примечания: *p* - значимость различий между группой IA и IIA (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Анализируя частоту расстройств перинатального периода, установлено, что у детей в группе IБ значимо чаще отмечались расстройства дыхательные (дистресс-синдром респираторный) ($\chi 2=4,62$; $p=0,015$), врождённая пневмония ($\chi 2=7,45$; $p=0,003$), бронхолёгочная дисплазия ($\chi 2=16,49$; $p=0,001$), а также внутрижелудочковые кровоизлияния (нетравматические) ($\chi 2=4,92$; $p=0,013$), чем среди новорождённых от матерей из группы IIБ (таблица 28).

Можно заключить, что новорождённые от пациенток с ПРПО в 28/0-33/6 недель гестации при верифицированном ИАЖ <50 мм на момент поступления, характеризовались значимо более высоким риском осложнения неонатального периода дыхательными расстройствами (респираторным дистрессом) (ОШ=2,22 95% ДИ (1,11-4,42), врождённой пневмонией (ОШ=2,42 95% ДИ (1,31-4,47), бронхолёгочной дисплазией (ОШ=3,28 95% ДИ (1,86-5,79), а также внутрижелудочковыми

(нетравматическими) кровоизлияниями (ОШ=1,98 95% ДИ (1,12-3,52), чем таковой имели дети респонденток с ПРПО в 28/0-33/6 недель и ИАЖ ≥50 мм при поступлении.

Таблица 28 – Частота расстройств перинатального периода среди новорождённых в группах пациенток, поступивших в стационар в сроке гестации 28/0-33/6 недель, n (%)

Показатель	Группа IБ (n=88)	Группа IIБ (n=151)	*P*
Ишемия церебральная	10 (11,36%)	15 (9,93%)	0,450
Церебральная лейкомаляция	7 (7,95%)	12 (7,95%)	0,400
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного	26 (29,55%)	47 (31,13%)	0,450
Неонатальная гипогликемия	0 (0%)	4 (2,64%)	0,160
Бактериальный сепсис новорожденного	1 (1,14%)	1 (0,66%)	0,600
Дыхательные расстройства (респираторный дистресс-синдром)	75 (85,22%)	109 (72,19%)	0,015
Врожденная пневмония	70 (79,55%)	93 (61,5%)	0,003
Неонатальный аспирационный синдром	0 (0%)	1 (0,66%)	0,630
Бронхолёгочная дисплазия, диагностированная в перинатальном периоде	43 (48,86%)	34 (22,51%)	0,001
Внутрижелудочковые кровоизлияния (нетравматические)	33 (37,5%)	35 (23,18%)	0,013
Судороги новорожденного	1 (1,14%)	3 (1,99%)	0,530
Некротизирующий энтероколит у новорожденного	3 (3,4%)	3 (1,99%)	0,380
Гипотермия новорожденного	1 (1,14%)	0 (0%)	0,360
Неонатальная желтуха	31 (35,23%)	39 (25,82%)	0,080

Примечания: *p* - значимость различий между группой IБ и IIБ (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Как следует из данных таблицы 29, значимых различий по частоте гибели новорождённых во всех рубриках, у женщин с ДПРПО в 24/0-27/6 недель беременности, стратифицированных по показателям ИАЖ, не выявлено.

Таблица 29 – Смертность новорожденных в группах пациенток с ПРПО в сроке гестации 24/0-27/6 недель, n (%)

Период	Группа IA (n=28)	Группа IIA (n=31)	*P*
Перинатальная смертность	4 (14,28%)	2 (6,45%)	0,286
- в т.ч. неонатальная смертность ранняя	3 (10,71%)	2 (6,45%)	0,452
Неонатальная смертность поздняя	4 (14,28%)	2 (6,45%)	0,443
Всего	8 (28,57%)	4 (12,90%)	0,121

Примечания: *p* - значимость различий между группой IA и IIA (F-тест)

Анализируя частоту смертности новорождённых в группах респонденток с ПРПО в 28/0-33/6 недель беременности, установлено, что общая частота умерших детей (перинатальная и неонатальная смертность поздняя) была значимо выше в группе IБ (p=0,015, F-тест), чем в группе IIБ (таблица 30).

Таблица 30 – Смертность новорожденных в группах пациенток с ПРПО в сроке гестации 28/0-33/6 недель, n (%)

Период	Группа IБ (n=88)	Группа IIБ (n=151)	*P*
Перинатальная смертность	5 (5,68%)	2 (1,32%)	0,065
- в т.ч. неонатальная смертность ранняя	4 (4,54%)	1 (0,66%)	0,062
Неонатальная смертность поздняя	4 (4,54%)	2 (1,32%)	0,135
Всего	9 (10,22%)	4 (2,64%)	0,015

Примечания: *p* - значимость различий между группой IБ и IIБ (F-тест)

Кроме того, риск неблагоприятного (летального) исхода в отношении новорождённых у матерей, поступивших в стационар с ПРПО в 28/0-33/6 недель беременности и маловодием, оказался значимо выше (ОШ=4,18 95% ДИ (1,25-14,03), чем у пациенток в группе без маловодия.

Таким образом, среди факторов, определяющих состояние новорождённых при ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации, резидуальный объём АЖ играет значимую роль, что является основанием для выделения пациенток с ДПРПО, стратифицированных по ИАЖ, в качестве самостоятельных клинических вариантов спонтанного разрыва амниотических оболочек до родов при недоношенной беременности.

3.4. Микробиота влагалища и спектр сигнальных газовых молекул бактерий при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод

Данный (проспективный) этап диссертационного исследования посвящен анализу особенностей микробиоты влагалища и спектра сигнальных газовых молекул бактерий у пациенток двух групп, чья беременность осложнилась спонтанным ПРПО в сроке 24/0-33/6 недель, различавшихся резидуальным объёмом АЖ. Группу IV (основную) составили 85 беременных с ДПРПО и установленным значением ИАЖ <50 мм, а группа V (сравнения) представлена 103 пациентками с ДПРПО и ИАЖ ≥50 мм при поступлении.

Таблица 31 – Клинико-лабораторные показатели пациенток при поступлении в стационар, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатели	Группа IV (n=85)	Группа V (n=103)	p
Возраст (лет)	33,0 (29,1-36,3)	30,3 (26,7-33,1)	0,043
Возраст более 35 лет	26 (30,6%)	26 (25,2%)	0,242
ИМТ <18,5 кг/м^2 до беременности	13 (15,3%)	8 (7,8%)	0.221
ИМТ ≥30 кг/м^2 до беременности	6 (7,0%)	4 (3,9%)	0,488
Преждевременные роды в анамнезе	7 (8,2%)	10 (9,7%)	0,478
Первобеременные	21 (24,7%)	14 (13,6%)	0,039
Срок беременности (недели)	30,5 (27,6-33,3)	33,1 (27,9-33,6)	0,028
Срок беременности 24/0-27/6 недель	23 (27,1%)	25 (24,3%)	0,340
Срок беременности 28/0-33/6 недель	62 (72,9%)	78 (75,7%)	0,340
Лейкоциты (×10^9/л)	14,7 (8,6-21,9)	11,8 (8,5-17,6)	0,014
Нейтрофилы (×10^9/л)	12,4 (7,0-16,1)	8,1 (4,9-14,8)	0,010
Лимфоциты (×10^9/л)	1,7 (1,1-2,1)	2,2 (1,7-3,0)	0,011
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение	8,5 (6,4-16,2)	6,8 (4,1-15,0)	0,021
Протеин С-реактивный (мг/л)	5,3 (3,2-9,0)	3,6 (2,1-7,2)	0,002
Ферритин (мкг/л)	30,0 (20,4-42,4)	23,9 (19,6-33,7)	0,033

Примечания * - различия между группой IV и V значимы (Манн-Уитни U-test, тест $\chi 2$ – поправка по Yates); ИМТ – индекс массы тела

В группе пациенток с ДПРПО и ИАЖ <50 мм возраст был больше (p=0,043), а количество первобеременных (χ2=3,09; p=0,039) и срок гестации при госпитализации оказались меньше (p=0,028), чем у беременных с ИАЖ ≥50 мм (таблица 31). Согласно данным рутинных гематологических тестов, установлено, что для беременных группы IV были характерно большее количество лейкоцитарных клеток (p=0,014), нейтрофилов (p=0,010), а также НЛС (p=0,021) на фоне более низкого количества представителей лимфоцитов (p=0,011), чем в группе V. Кроме того, среди пациенток с ИАЖ <50 мм в плазме крови отмечался значимо более высокий уровень острофазных протеинов: протеина С-реактивного (p=0,002), а также ферритина (p=0,033), чем при госпитализации у беременных с ИАЖ ≥50 мм.

Таблица 32 - Течение латентного промежутка и характер родоразрешения, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатели	Группа IV (n=85)	Группа V (n=103)	p
Латентный промежуток (часы)	60,3 (17,3-133,7)	114,5 (27,1-357,4)	0,012
Латентный промежуток менее 72 часов	46 (54,1%)	61 (59,2%)	0,472
Клинический хориоамнионит	11 (12,9%)	4 (3,9%)	0,027
Выраженное маловодие более 3-х суток	10 (11,8%)	3 (2,9%)	0,017
Преждевременная отслойка плаценты	4 (5,7%)	2 (2,1%)	0,214
Антенатальный дистресс плода	29 (34,1%)	19 (18,4%)	0,013
Выпадение петель пуповины	2 (2,4%)	1 (1,0%)	0,398
Срок родоразрешения (недели)	31,9 (26,8-33,6)	32,5 (28,7-34,0)	0,039
Спонтанное начало родов	65 (76,5%)	73 (70,9%)	0,252
Кесарево сечение	36 (42,6%)	30 (29,1%)	0,041

Примечания * - различия между группой IV и V значимы (Манн-Уитни U-test, тест χ2 – поправка по Yates или F-тест)

Для пациенток группы IV был характерен значимо менее продолжительный латентный промежуток (p=0,012), в течение у них отмечалась значимо более высокая частота признаков хориоамнионита (клинического) (p=0,027; F-тест), прогрессирующего снижения объёма жидкости амниона до уровня ИАЖ <30 мм (p=0,017, F-тест) и дистресса плода антенатального (χ2=5,21; p=0,011), чем в группе V (таблица 32). Кроме того, у пациенток с ДПРПО и маловодием родоразрешение

значимо чаще проводилось абдоминальным путем ($\chi2$=3,01; p=0,041), а гестационный срок на момент родоразрешения в этой группе оказался меньше (p=0,039), чем среди женщин с ДПРПО и ИАЖ ≥50 мм.

В образцах влагалищного отделяемого пациенток группы IV обнаружены *Enterococcus faecalis* (52,9%), *Staphylococcus* spp. (47,1%), *Gardnerella* spp. (44,7%), *Bacillus* spp. (38,8%), *Staphylococcus aureus* (37,6%), *Bacillus subtilis* (31,8%), *Escherichia coli* (30,6%), *Micrococcus* spp. (27,1%), *Streptococcus* spp. (20,0%), *Enterococcus* spp. (18,8%), *Klebsiella pneumonia* (18,8%), *Staphylococcus epidermidis* (12,9%) и *Enterococcus faecium* (11,8%) (рисунок 8). Частота выделения *Bacteroides* spp., *Haemophillus* spp. и *Citrobacter amalonaticus* составила менее 10,0%.

Среди большинства пациенток с ИАЖ ≥50 мм отмечена верификация в отделяемом влагалища *Enterococcus faecalis* (58,3%), *Staphylococcus* spp. (54,3%), *Gardnerella* spp. (46,6%), *Bacillus* spp. (41,7%), *Candida albicans* (27,2%), *Staphylococcus aureus* (21,3%), *Escherichia coli* (17,5%), *Enterococcus* spp. (12,6%), *Staphylococcus xylosis* (11,6%), *Staphylococcus haemolyticus* (10,7%). В свою очередь, представители прочих микроорганизмов, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis, Citrobacter amalonaticus* и *Klebsiella pneumoniae*, обнаруживались с частотой менее 10,0%.

Микробиота в образцах отделяемого из влагалища у беременных группы с маловодием характеризовалась значимо повышенной частотой колонизации *Staphylococcus aureus* ($\chi2$=4,23; p=0,018; ОШ=2,18 95% ДИ (1,09-4,29), *Bacillus subtilis* ($\chi2$=11,09; p<0,001; ОШ=4,40 95% ДИ (1,84-10,37) *Escherichia coli* ($\chi2$=3,76; p=0,026; ОШ=2,08 95% ДИ (1,04-4,13) и *Klebsiella pneumoniae* ($\chi2$=3,65; p=0,027; ОШ=2,83 95% ДИ (1,06-7,56), чем таковая у пациенток с ИАЖ ≥50 мм.

В группе беременных с ИАЖ <50 мм количество микроорганизмов в диапазоне от 4 lg КОЕ (колониеобразующих единиц) /см^3 до 6 lg КОЕ/см^3 определено для *Micrococcus* spp, *Streptococcus* spp., *Gardnerella* spp. и *Klebsiella pneumoniae*, а менее 4 lg КОЕ/см^2 в образцах группы пациенток с маловодием определено для *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Bacillus subtilis, Enterococcus* spp., *Escherichia coli, Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium, Bacillus* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus, Haemofillus* spp.и *Citrobacter amalonaticus* (рисунок 9).

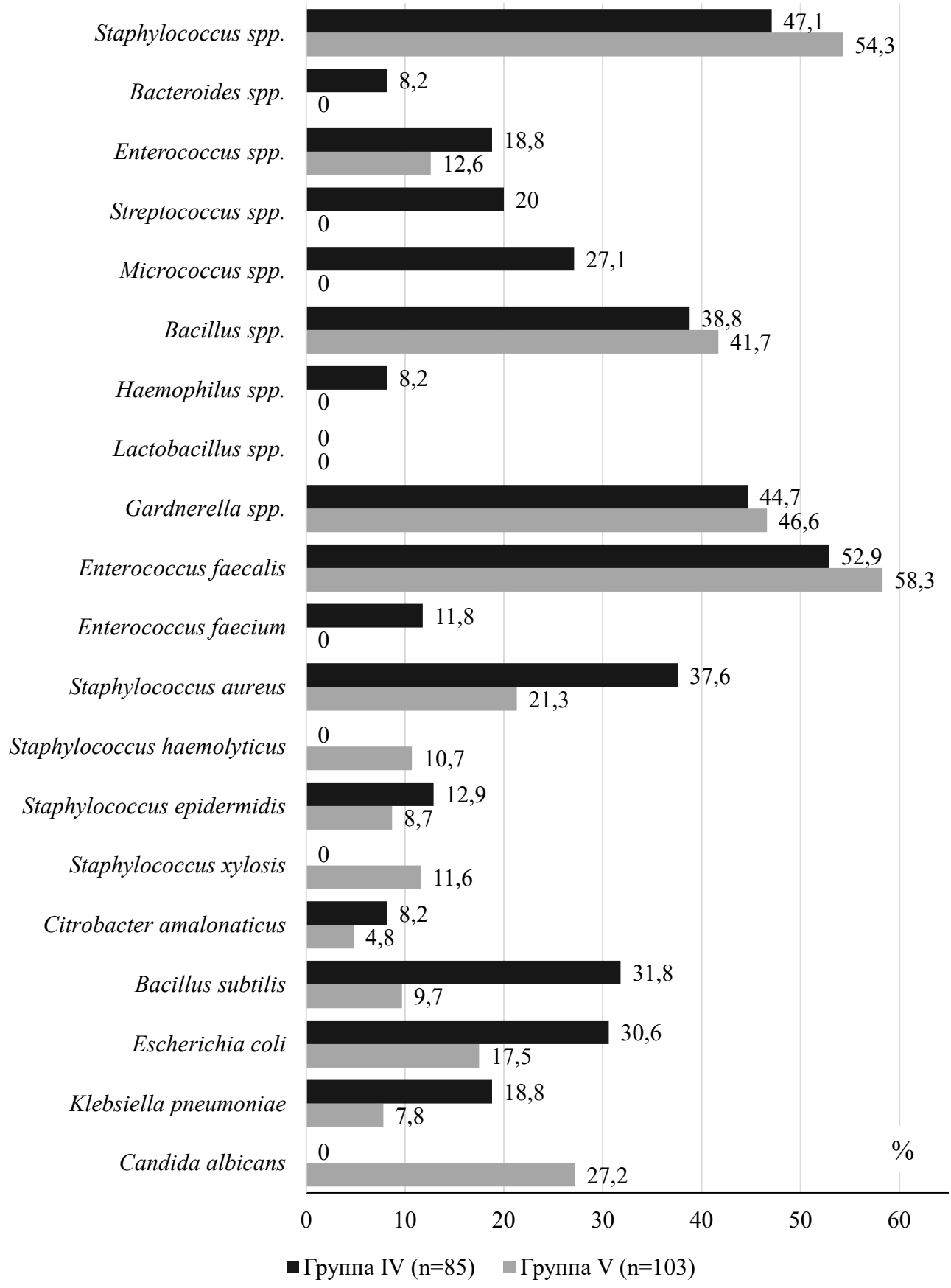


Рисунок 8 – Частота детекции представителей влагалищной микробиоты у пациенток с ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ

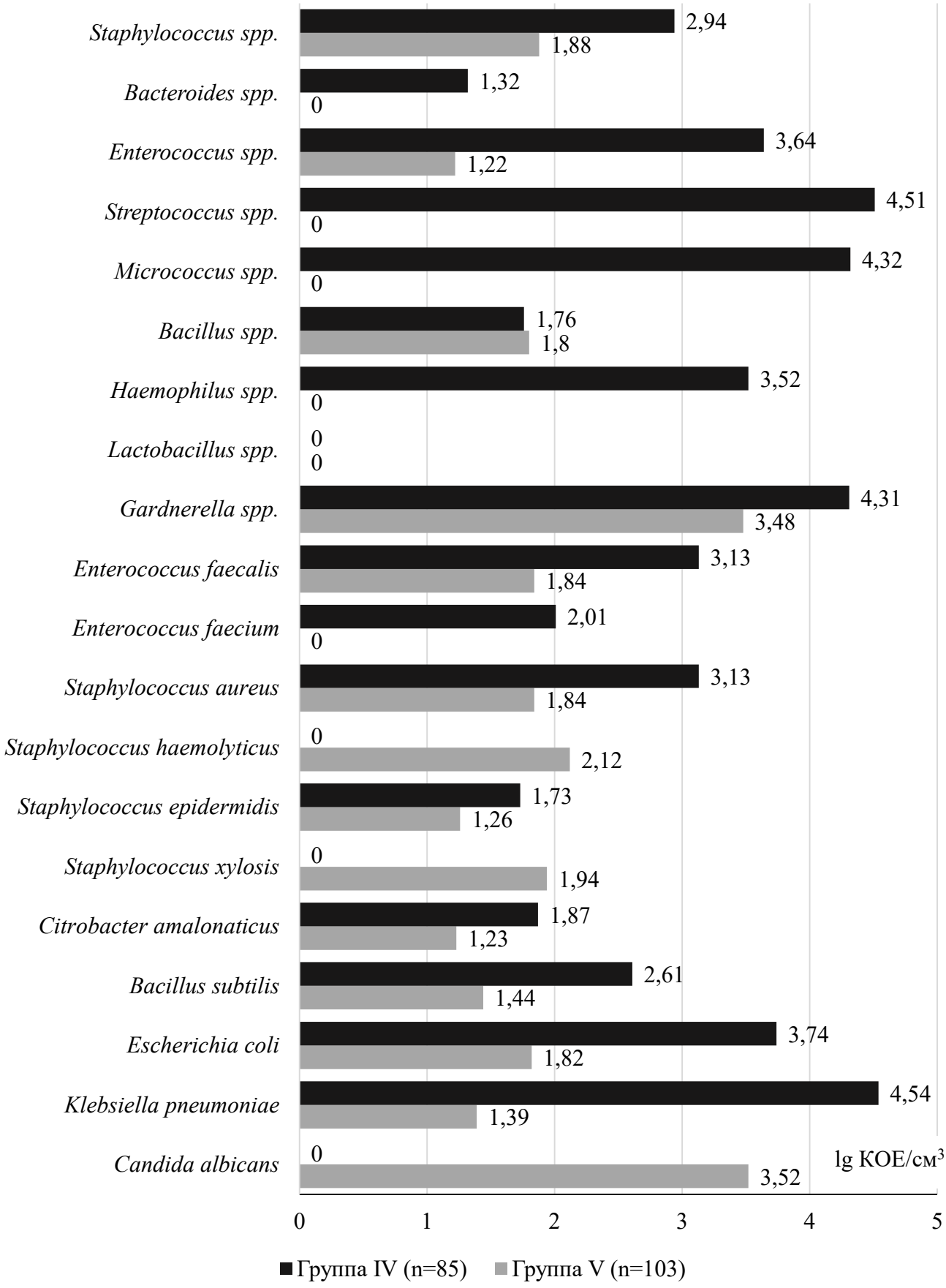


Рисунок 9 – Количество представителей микробиоты влагалища у пациенток с ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ

Среди беременных в группе госпитализированных с ДПРПО и ИАЖ ≥50 мм количество микроорганизмов более 4 lg КОЕ/см^3 в образцах отделяемого из влагалища не отмечалось, однако в количестве менее 4 lg КОЕ/см^3 оказались выделены *Candida albicans, Bacillus* spp.*, Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp.*, Bacillus subtilis, Enterococcus* spp., *Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus,* а также *Staphylococcus xylosis*.

Важно отметить, что по результатам микробиологического исследования, при попытке культивирования лактобацилл на селективных питательных средах, установлено отсутствие их роста, причём это было характерно для обеих групп беременных, госпитализированных с ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации.

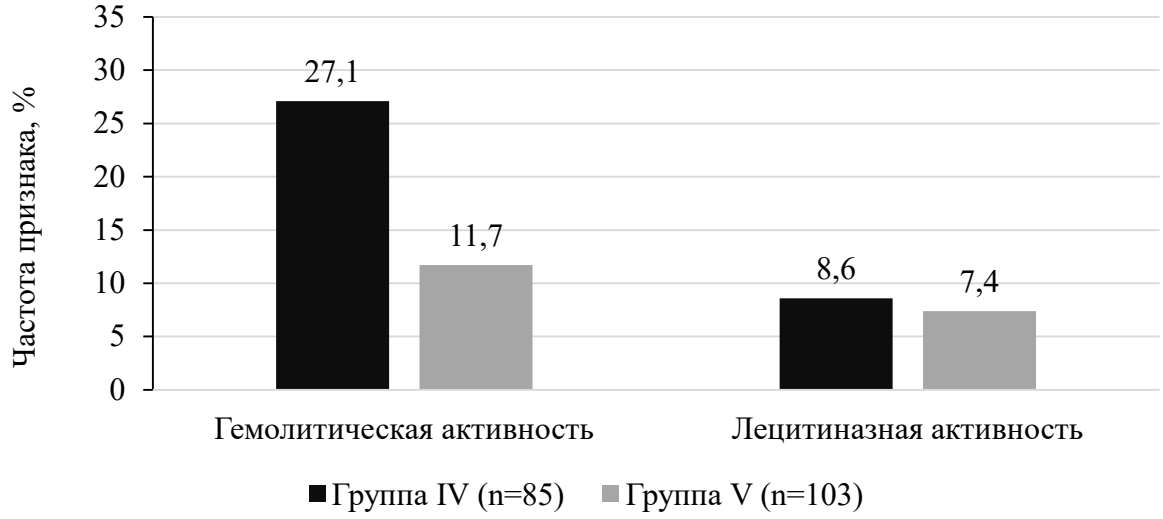


Рисунок 10 – Частота факторов патогенности у представителей микробиоты влагалища среди пациенток с ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ

При анализе факторов патогенности бактерий, в образцах группы IV была выявлена более высокая частота микроорганизмов, обладающих гемолитической активностью (23 (27,1%) против 12 (11,7%); $\chi 2$=5,40; p=0,010), чем в образцах группы V (рисунок 10). Частота детекции бактерий, имеющих лецитиназную активность, между группами беременных IV и V значимо не различалась (7 (8,2%) против 8 (7,8%); $\chi 2$=0,06; p=0,488).

Для определения спектра и количества сигнальных молекул газообразных (газотрансмиттеров), выделяемых влагалищной микробиотой женщин обоих групп, в исследование включили наиболее часто встречающиеся микроорганизмы: *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp.

Определение спектра и количества газотрансмиттеров проводили у 10 штаммов стафилококков пациенток группы IV: *S. epidermidis* (7) и *S. aureus* (3), а также 10 штаммов стафилококков женщин группы V: *S. haemolyticus* (2), *S. aureus* (3), *S. xylosis* (3) и *S. epidermidis* (2). Стоит отметить, что стафилококки, выделенные от женщин с ИАЖ ≥50 мм, отличались выраженным видовым разнообразием, от такового среди беременных в группе с маловодием.

Таблица 33 – Продукция и потребление газотрансмиттеров стафилококками влагалища у пациенток группы IV (указаны медианные значения, Me)

Проба	O_2, %	N_2, %	NO, ppm	H_2S, ppm	CH_4, ppm	CO_2, ppm	CO, ppm
S. epidermidis 3/4	-7,605	2,041	15,133	0,000	0,491	11481,877	5,129
S. epidermidis 2/4	-3,501	1,552	14,163	0,000	0,690	12377,478	2,956
S. epidermidis 5/1	-5,937	-0,099	16,047	0,000	5,279	15924,986	34,906
S. epidermidis 1/4	-4,137	1,690	20,501	0,000	4,189	14707,933	46,221
S. epidermidis 8/3	-5,970	2,075	19,704	0,967	1,602	10756,601	4,101
S. epidermidis 11/2	-5,448	3,958	12,883	0,000	1,563	10541,865	4,050
S. epidermidis 1	-5,602	0,029	20,348	0,000	3,732	13514,010	40,445
S. aureus 19/1	-6,886	1,776	14,012	0,000	1,985	12580,250	2,766
S. aureus 13/3	-5,001	1,522	16,601	0,000	0,240	9812,861	5,975
S. aureus 2/1	-4,929	2,063	19,045	2,579	0,561	11170,854	5,002

Примечания: H_2 – водород; O_2 – кислород; N_2 – азот; CO - углерода II оксид; CH_4 – метан; CO_2 - оксид углерода IV; NO - монооксид азота; H_2S - сульфид водорода

Представлены результаты продукции газовых сигнальных молекул стафилококками влагалища в анализируемых группах (таблицы 33 и 34). Стафилококки в группе пациенток группы IV отличились выделением NO (медиана значений 17,12 ppm, а наиболее активным продуцентом этих газовых молекул являлся *S.*

epidermidis). Среди пациенток группы V выделенные штаммы стафилококков в основном потребляли NO (медиана значений -10,92 ppm), а наиболее активное потребление отмечено у *S. aureus.*

Таблица 34 - Продукция и потребление газотрансмиттеров стафилококками влагалища у пациенток группы V, (указаны медианные значения, Me)

Проба	O_2, %	N_2, %	NO, ppm	H_2S, ppm	CH_4, ppm	CO_2, ppm	CO, ppm
S. haemolyticus 51	-4,522	3,991	-13,939	5,444	3,984	12497,426	30,980
S. haemolyticus 434	-6,919	4,008	-15,726	0,000	-1,702	5254,678	3,429
S. aureus 376	-6,122	5,169	-19,118	0,000	0,387	9001,613	6,238
S. aureus 061	-10,002	6,151	-20,918	0,000	0,893	13233,369	1,257
S. xylosis 285	-0,295	-2,258	-0,222	0,000	2,010	1844,204	9,345
S. aureus 0278	-8,969	2,098	-7,110	20,357	3,997	18142,294	0,523
S. epidermidis 265	-6,911	2,422	-4,344	0,399	1,200	14275,505	6,304
S. epidermidis 260	-10,779	4,124	-10,377	0,000	3,129	11914,555	0,305
S. xylosis 118	-5,887	2,578	-5,360	46,009	5,987	14448,087	43,863
S. xylosis 288	-5,341	3,114	-9,002	0,861	3,014	8960,102	6,203

Примечания: H2 – водород; O2 – кислород; N2 – азот; CO - оксид углерода II; CH4 – метан; CO2 - оксид углерода IV; NO - монооксид азота; H_2S - сульфид водорода

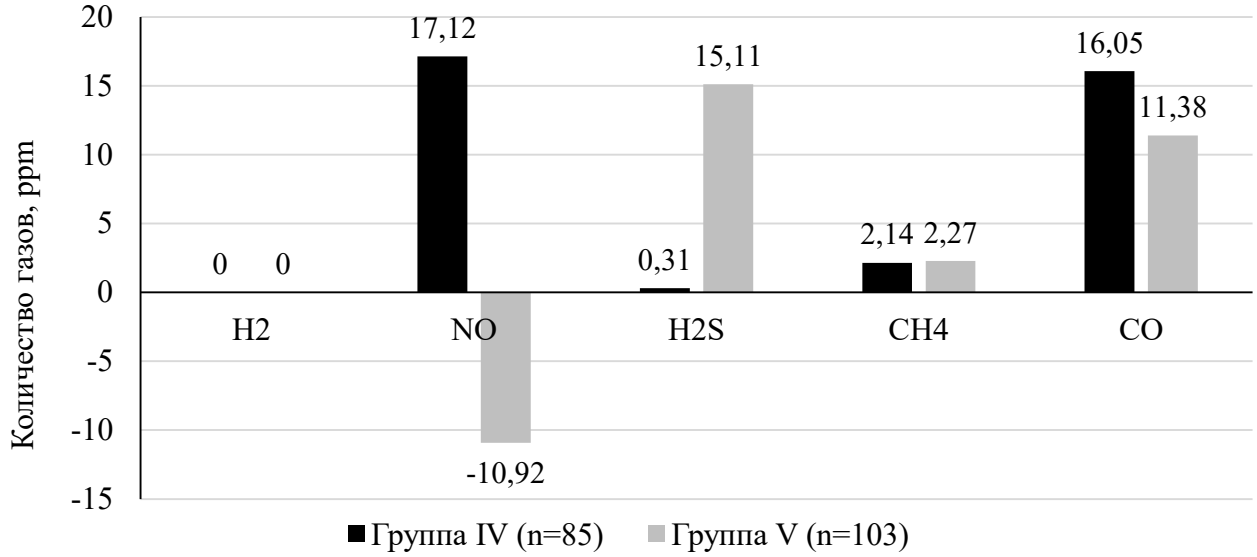


Рисунок 11 – Суммарная продукция и потребление H_2, NO, H_2S, CH_4 и CO стафилококками влагалища у беременных с ДПРПО, (медиана, Me)

Среди пациенток с ИАЖ <50 мм отмечено в 50 раз меньшее выделение газовых молекул H_2S (p <0,001), чем в группе с ИАЖ ≥50 мм (рисунок 11), где *S. xylosis* наиболее активно выделяли эти газотрансмиттеры. Согласно полученным данным, продукции и потребления молекул водорода стафилококками в обеих группах пациенток не отмечалось.

Статистической значимости в различиях между группами по уровню выделения оксида углерода II и IV (медиана значений выделения CO_2 в группах IV и V 12350,18 ppm и 12042,31 ppm соответственно), а также CH_4 не было. При этом в группе беременных с маловодием CO и CO_2 наиболее активно выделяли штаммы *S. epidermidis*. В группе сравнения наиболее активно выделял CO штаммы *S. haemolyticus* и *S. xylosis*, а CO_2 - *S. aureus.* Наиболее активным продуцентом CH_4 в группе беременных с ИАЖ <50 мм оказался *S. epidermidis*, а среди пациенток с ИАЖ ≥50 мм таковыми являлись представители *S. haemolyticus* и *S. xylosis*.

Потребление O_2 в обеих группах значимо не различалось (рисунок 12). При этом в основной группе наиболее активно потребляли O_2 - *S. aureus*, а в сравнения - *S. epidermidis*. Группа IV характеризовалась в 2 раза меньшим выделением N_2 (p=0,008), чем таковой был у пациенток группы V. Отмечено, что наиболее активно в основной группе выделяли N_2 – *S. epidermidis*, а в группе сравнения - *S. aureus*.

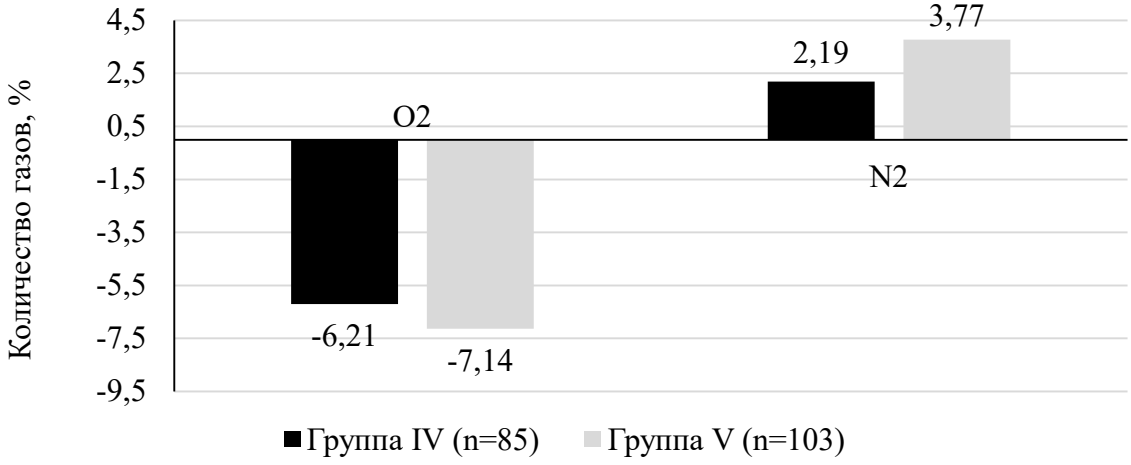


Рисунок 12 – Суммарная продукция и потребление O_2 и N_2 стафилококками влагалища у беременных с ДПРПО, (медиана, Me)

Определение спектра и количества газотрансмиттеров проводили у 10 штаммов энтерококков, выделенных от женщин с ИАЖ <50 мм: *E. faecalis (5) и E. faecium (5)* и 10 штаммов энтерококков, выделенных от женщин с ИАЖ ≥50 мм: *E. faecalis (6) и E. faecium (4).*

Таблица 35 – Продукция и потребление газотрансмиттеров энтерококками влагалища у пациенток группы IV (указаны медианные значения, Me)

Проба	O_2, %	N_2, %	H_2, ppm	NO, ppm	H_2S, ppm	CH_4, ppm	CO_2, ppm	CO, ppm
E. faecalis 8/2	-12,203	-44,201	60,102	20,001	0,000	3,973	12586,121	30,092
E. faecalis 1/4	-5,151	-2,007	0,000	24,621	0,000	7,109	12345,567	28,278
E. faecium 13/4	-3,022	-0,304	0,000	18,008	0,000	6,003	10342,002	45,114
E. faecium 9/3	-6,209	-0,701	0,000	22,353	0,000	1,891	10340,109	33,007
E. faecalis 6/1	-3,463	0,121	0,000	25,988	0,000	0,901	7980,754	3,143
E. faecium 2/5	-4,008	1,923	0,000	23,009	0,000	1,102	16006,671	5,004
E. faecium 15/1	-5,341	3,229	0,000	21,121	0,000	6,782	11365,109	35,123
E. faecalis 7/7	-2,407	0,757	0,000	26,440	0,000	4,344	9999,389	49,006
E. faecalis 3/3	-3,077	-0,202	0,000	19,062	0,000	4,901	13022,227	40,334
E. faecium 4/2	-5,505	-0,501	0,000	17,559	0,000	7,001	11136,108	23,996

Примечания: H_2 – водород; O_2 – кислород; N_2 – азот; CO - оксид углерода II; CH_4 – метан; CO_2 - оксид углерода IV; NO - монооксид азота; H_2S - сульфид водорода

Приведены результаты анализа продукции газотрансмиттеров энтерококками влагалища в группах IV и V (таблицы 35 и 36, рисунки 13 и 14).

Установлено, что выделение энтерококками сигнальных молекул H_2 отмечено только у пациенток с ДПРПО и маловодием, где продуцентом этого газа явились штаммы *E. faecalis*. Энтерококки пациенток группы IV характеризовались выделением монооксида азота, причём наиболее активные продуценты этих сигнальных молекул - штаммы *E. faecium*. С другой стороны, у пациенток с ИАЖ ≥50 мм выделенные штаммы энтерококков преимущественно являлись потребителями NO, а наиболее активное потребление отмечено среди штаммов *E. faecalis.* Кроме того, только в группе V выделялись штаммы энтерококков, продуцирующих H_2S, при отсутствии таковых в образцах, полученных у пациенток группы с маловодием.

Таблица 36 – Продукция и потребление газотрансмиттеров энтерококками влагалища у пациенток группы V (указаны медианные значения, Me)

Проба	O_2, %	N_2, %	H_2, ppm	NO, ppm	H_2S, ppm	CH_4, ppm	CO_2, ppm	CO, ppm
E. faecalis 0241	-7,801	3,234	0,000	-9,060	23,607	3,101	15354,561	13,659
E. faecalis 7	-6,224	4,084	0,000	-11,007	50,005	3,968	13783,235	18,007
E. faecium 271	-7,008	3,003	0,000	-9,902	30,125	5,131	15293,609	13,233
E. faecium 69	-7,033	4,469	0,000	-10,106	84,006	3,012	14836,975	11,457
E. faecalis 0219	-5,350	3,226	0,000	-10,439	70,615	4,118	14383,346	19,805
E. faecium 388	-7,006	4,003	0,000	20,009	44,922	1,176	15674,901	12,008
E. faecalis 267	-6,989	3,066	0,000	-18,931	7,678	2,988	14125,122	16,003
E. faecalis 60	-7,001	3,005	0,000	-18,251	38,971	2,001	15001,147	7,003
E. faecium 43	-6,109	3,023	0,000	22,620	20,290	2,006	17900,201	14,607
E. faecalis 50	-7,659	3,612	0,000	-10,013	11,917	4,967	14780,123	19,138

Примечания: H_2 – водород; O_2 – кислород; N_2 – азот; CO - оксид углерода II; CH_4 – метан; CO_2 - оксид углерода IV; NO - монооксид азота; H_2S - сульфид водорода

Стоит отметить, что в образцах беременных группы V активными продуцентами сероводорода в примерно равной степени являлись оба анализируемых штамма энтерококков (*E. faecalis* и *E. faecium*).

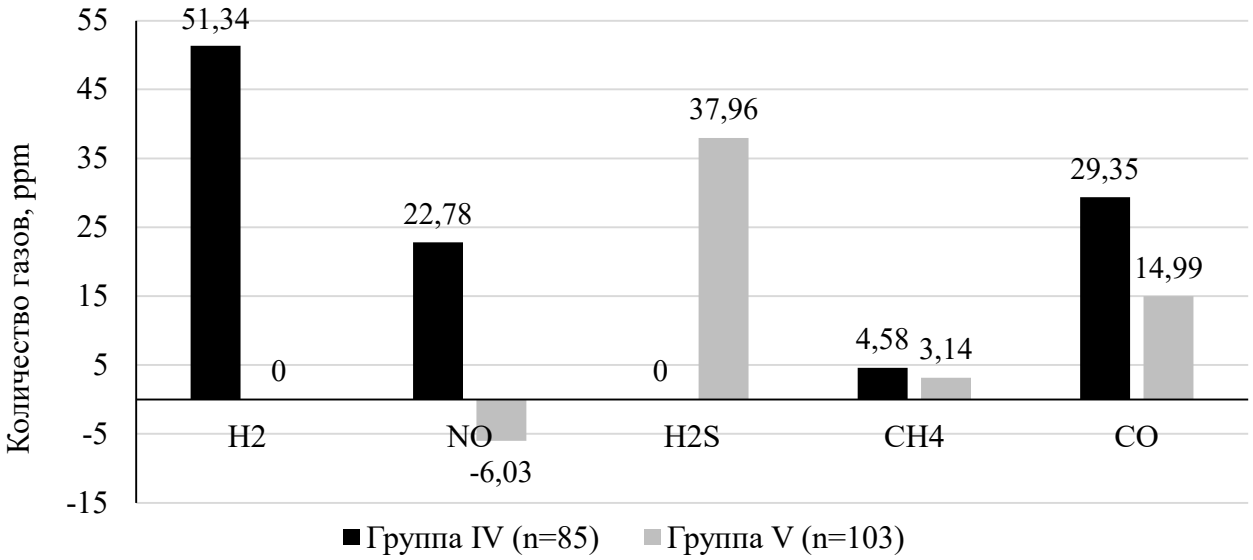


Рисунок 13 – Суммарная продукция и потребление H_2, NO, H_2S, CH_4 и CO энтерококками влагалища у беременных с ДПРПО, (медиана, Me)

Выделение энтерококками углекислого газа в основной группе оказалось значимо меньшим (11352,156 ppm против 15209,877 ppm; p=0,016), чем в группе сравнения. Установлено, что основными продуцентами углекислого газа в группе беременных с маловодием являлись штаммы *E. faecium*, а в группе пациенток с нормальным резидуальным объёмом АЖ, как выделенные штаммы *E. faecium*, так и штаммы *E. faecalis*.

Статистической значимости в различиях между группами беременных с ДПРПО по уровню продукции метана не выявлено. Однако у респонденток с маловодием при поступлении эти сигнальные газовые молекулы продуцировались штаммами *E. faecalis* и *E. faecium*, а у пациенток с ИАЖ ≥50 мм преимущественно только штаммами энтерококков *E. faecium*.

Штаммы энтерококков в основной группе пациенток характеризовались значимо большим уровнем выделения молекул оксида углерода II (27,312 ppm против 15,371 ppm; p=0,030), чем в группе сравнения. Наиболее активными продуцентами монооксида углерода в группе пациенток с маловодием явились штаммы *E. faecalis*, а в образцах, полученных у беременных без маловодия к таковым, относились штаммы *E. faecalis.*

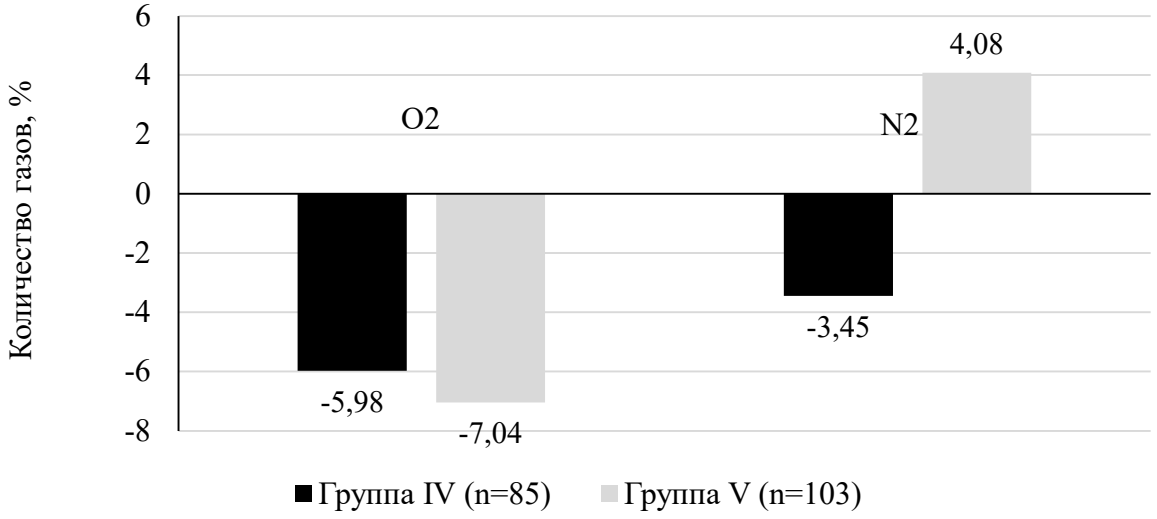


Рисунок 14 – Суммарная продукция и потребление O_2 и N_2 энтерококками влагалища у беременных с ДПРПО, (медианы, Me)

Как следует из данных, приведенных на рисунке 14, потребление кислорода изучаемыми микроорганизмами, выделенными в обеих группах беременных, значимо не различалось. При этом в основной группе наиболее активно потребляли кислород представители штаммов *E. faecalis*, а в группе сравнения такими особенностями обладали штаммы *E. faecium*.

Энтерококки, выделенные у беременных с ДПРПО и ИАЖ <50 мм, характеризовались преимущественно поглощением азота, а наибольший вклад в этот процесс внесли штаммы *E. faecalis*. В образцах же, полученных у пациенток группы без маловодия, напротив, отмечалось выделение молекул азота энтерококками, причём наиболее активно продуцировали эти газотрансмиттеры представители штаммов *E. faecium.*

Таким образом, изучаемые клинические варианты ДПРПО, определяемые значениями резидуального объёма АЖ, очевидно, различаются составом микробиоты влагалища в полученных образцах на момент поступления беременных в стационар, а также патогенными свойствами и биологической активностью (качественные и количественные свойства сигнальных газовых молекул) выделенных штаммов бактерий.

Можно полагать, что характер микробиоты влагалища в каждой из изучаемых групп пациенток является одним из результатов взаимодействия микроорганизмов со структурами макроорганизма и формируется в ходе цепи патогенетических событий, дифференцированно определяющих клинико-биологические свойства изучаемых клинических вариантов спонтанного разрыва амниотических оболочек у беременных при недоношенной гестации.

3.5. Безводный период при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек: прогнозирование продолжительности и перинатальные исходы в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод

Разработан принцип предикции времени латентного промежутка у пациенток с ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ. Группа IV (ИАЖ <50 мм) была разделена на группу IVA, куда вошли 46 пациенток с безводным периодом менее 72 часов (медиана - 24,0 часа; Q_{25}-Q_{75} – 12,0-46,0 часов) и группу IVБ, которую составила 39 женщина с безводным периодом ≥72 часов (131,0 (108,5-156,0) часов). В группе V (ИАЖ ≥50 мм) выделена группа VA (n=61) – безводный период менее 72 часов (25,0 (14,0-40,5) часов) и группа VБ (n=42) с безводным периодом ≥72 часов (188,0 (115,5-502,0) часов).

Таблица 37 - Возрастные категории и социальный статус пациенток в группах, n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
1	2	3	4	5
Возраст менее 20 лет	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (1,6%)	3 (7,1%)
Возраст 20-25 лет	5 (10,9%)	5 (12,8%)	2 (3,3%)#	7 (16,7%)
Возраст 26-30 лет	11 (23,9%)	13 (33,3%)	20 (32,8%)	11 (26,2%)
Возраст 31-35 лет	16 (34,8%)	8 (20,5%)	19 (31,1%)	14 (33,3%)
Возраст более 35 лет	13 (28,3%)	13 (33,3%)	19 (31,1%)	7 (16,7%)
Высшее образование	18 (39,1%)	12 (30,8%)	13 (21,3%)#	18 (42,9%)
Среднее специальное образование	22 (47,8%)	14 (35,9%)	16 (26,2%)	15 (35,7%)
Среднее полное образование	2 (4,3%)*	11 (28,2%)	15 (24,6%)	7 (16,7%)
Среднее неполное образование	2 (4,3%)	2 (5,1%)	16 (26,2%)	2 (4,8%)
Без образования	2 (4,3%)	0 (0%)	1 (1,6%)	0 (0%)
Состоит в браке	18 (39,1%)	20 (51,3%)	35 (57,4%)	20 (47,6%)
Вне брака	28 (60,9%)	19 (48,7%)	26 (42,6%)	22 (52,4%)
Учащаяся	2 (4,3%)	2 (5,1%)	3 (4,9%)	0 (0%)
Рабочая	19 (41,3%)	16 (41,0%)	19 (31,1%)	18 (42,9%)

Продолжение таблицы 37

1	2	3	4	5
Служащая	10 (21,7%)	10 (25,6%)	18 (29,5%)	13 (30,9%)
Самозанятая	11 (23,9%)	9 (23,0%)	15 (24,6%)	8 (19,0%)
Безработная	4 (8,6%)	2 (5,1%)	6 (9,8%)	3 (7,1%)
Проживание в городе	32 (69,6%)	28 (71,8%)	38 (62,3%)	29 (74,2%)
Проживание на селе	14 (30,4%)	11 (28,2%)	23 (37,7%)	13 (25,8%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы (тест χ2 – поправка по Yates или F-тест)

В группе VA частота возраста «20-25 лет» (p=0,022; F-тест) и высшего образования (χ2=4,51; p=0,016; ОШ=0,36 95% ДИ (0,15-0,85) была значимо ниже, чем в группе VБ (таблица 37). В группе IVA значимо реже отмечалось полное среднее образование (χ2=7,52; p=0,003; ОШ=0,11 95% ДИ (0,02-0,56), чем в группе IVБ.

Таблица 38 - Частота соматических заболеваний и вредных привычек, n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Болезни органов пищеварения	12 (26,1%)	13 (33,3%)	21 (34,4%)	11 (26,2%)
Болезни мочевыделительной системы	5 (10,9%)	4 (10,2%)	1 (1,6%)	0 (0%)
- в т.ч. хронический пиелонефрит	4 (8,6%)	4 (10,2%)	1 (1,6%)	0 (0%)
Болезни эндокринной системы	7 (15,2%)	9 (23,1%)	2 (3,3%)	6 (14,3%)
- в т.ч. гипотиреоз	6 (13,0%)	4 (10,2%)	0 (0%)	3 (7,1%)
Болезни органов дыхания	4 (8,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,8%)
Расстройства психики и поведения	0 (0%)	4 (10,2%)	1 (1,6%)	2 (4,8%)
Болезни нервной системы	2 (4,3%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Болезни системы кровообращения	7 (15,2%)	9 (25,6%)	18 (29,5%)#	5 (11,9%)
Варикозное расширение вен	6 (13,0%)	2 (5,1%)	8 (13,1%)	6 (14,3%)
Миопия	14 (30,4%)	7 (17,9%)	17 (26,8%)	14 (33,3%)
Вирусный гепатит	0 (0%)	1 (2,6%)	1 (1,6%)	0 (0%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы (тест χ2 – поправка по Yates или F-тест)

В группе VA значимо чаще отмечались болезни системы кровообращения (χ2=3,48; p=0,030; ОШ=3,09 95% ДИ (1,04-9,15), чем в группе VБ (таблица 38).

Таблица 39 – Распределение пациенток по показателям ИМТ до беременности, n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
<18	8 (17,4%)	5 (12,8%)	7 (11,4%)	1 (2,3%)
18-24,9	18 (39,1%)	18 (46,2%)	28 (45,9%)	18 (42,9%)
25-29,9	16 (34,7%)	14 (35,8%)	23 (37,7%)	22 (52,4%)
≥30	4 (8,6%)	2 (5,1%)	3 (4,9%)	1 (2,3%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы (тест χ2 – поправка по Yates или F-тест)

Значимых различий между группами по данным ИМТ, раннему половому дебюту и частоте гинекологических заболеваний не установлено (таблица 39 и 40).

Таблица 40 - Данные о раннем половом дебюте и гинекологических заболеваниях, n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Половой дебют до 15 лет	5 (10,9%)	9 (23,1%)	2 (3,3%)	2 (4,8%)
Миома матки	0 (0%)	1 (2,6%)	2 (3,3%)	2 (4,8%)
Женское бесплодие	0 (0%)	2 (5,1%)	4 (6,6%)	3 (7,1%)
Полип и гиперплазия эндометрия	5 (10,9%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Дисплазия шейки матки	4 (8,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,3%)
Воспалительные заболевания органов малого таза	2 (4,3%)	2 (5,1%)	3 (4,9%)	2 (4,8%)
Кандидоз вульвы и вагины	11 (23,9%)	4 (10,2%)	10 (16,4%)	3 (7,1%)
ИППП	6 (13,0%)	2 (5,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Бактериальный вагиноз	4 (8,6%)	4 (10,2%)	6 (9,8%)	2 (4,8%)
Аэробный вагинит	8 (17,4%)	5 (12,8%)	6 (9,8%)	6 (14,3%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы (тест χ2 – поправка по Yates или F-тест)

Таблица 41 - Данные репродуктивного анамнеза, n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Первобеременные	11 (23,9%)	10 (25,6%)	9 (14,8%)	5 (11,9%)
Повторнобеременные первородящие	8 (17,4%)	5 (12,8%)	2 (3,2%)	1 (2,4%)
Роды в анамнезе ≥3	9 (19,6%)	4 (10,2%)	19 (31,1%)	9 (21,4%)
Послеоперационный рубец матки	5 (10,9%)	5 (12,8%)	7 (11,5%)	3 (7,1%)
Самопроизвольный выкидыш ранний	6 (13,0%)	2 (5,1%)	6 (9,8%)	4 (9,5%)
Самопроизвольный выкидыш поздний	2 (4,3%)	4 (10,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Привычное невынашивание	6 (13,0%)	4 (10,2%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Неразвивающаяся беременность	9 (19,6%)	4 (10,2%)	3 (4,9%)	1 (2,4%)
Артифициальные аборты	15 (32,6%)	14 (35,9%)	25 (41,0%)	12 (28,6%)
Преждевременные роды в анамнезе	5 (10,9%)	2 (5,1%)	6 (9,8%)	4 (9,5%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Данные репродуктивного анамнеза пациенток в исследуемых группах также не ассоциировались с продолжительностью безводного периода (таблица 41).

Таблица 42 – Особенности течения, наблюдения и частота осложнений беременности, n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
1	2	3	4	5
Острые инфекции респираторные	19 (41,3%)*	8 (20,5%)	18 (29,5%)	9 (21,4%)
Угрожающий аборт	10 (21,7%)*	2 (5,1%)	13 (21,3%)	3 (7,1%)
Ложные схватки до 37 недель гестации	7 (15,2%)*	1 (2,6%)	2 (3,3%)	1 (2,4%)
Признаки ИЦН	5 (10,9%)	1 (2,6%)	2 (3,3%)	3 (7,1%)
Половых путей инфекции	13 (28,3%)	8 (20,5%)	18 (29,5%)	5 (11,9%)
Мочевыводящих путей инфекции	11 (23,9%)	8 (20,5%)	14 (23,0%)	3 (7,1%)
Гипертензивные расстройства	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	3 (7,1%)
Плацентарные нарушения	6 (13,0%)	4 (10,2%)	2 (3,3%)	4 (9,5%)
Отслойка плаценты преждевременная	0 (0%)	1 (2,6%)	1 (1,6%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 42

1	2	3	4	5
Недостаточный рост плода	7 (15,2%)*	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Детекция *Streptococcus agalactiae*	2 (4,3%)	0 (0%)	1 (1,6%)	0 (0%)
Не состояли на учёте по беременности	5 (10,9%)	0 (0%)	1 (1,6%)	0 (0%)
Взяты на учёт после 12 недель гестации	8 (17,4%)	14 (35,9%)	19 (31,1%)	8 (19,0%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Среди пациенток с маловодием и безводным периодом <72 часов, отмечалась более высокая частота острых инфекций респираторных путей ($\chi 2$=3,30; p=0,034; ОШ=2,72 95%ДИ (1,03-7,22), угрожающего аборта (p=0,027; F-тест; ОШ=5,13 95% ДИ (1,05-25,10), ложных схваток до 37-ой недели беременности (p=0,048; F-тест), а также недостаточного роста плода (p=0,048; F-тест), чем в группе с безводным периодом ≥72 часов (таблица 42). В свою очередь, среди респонденток группы с ИАЖ ≥50 мм, родоразрешившихся до истечения 3-х суток безводного периода, половых путей инфекции (p=0,028; F-тест; ОШ=3,09 95% ДИ (1,04-9,15), а также мочевыводящих путей инфекции (p=0,028; F-тест; ОШ=3,87 95% ДИ (1,04-14,45) осложняли течение гестации значимо чаще, чем в группе VБ.

Срок беременности при поступлении с ДПРПО был значимо больше в группах IVA (p=0,042) и VA (p=0,038), чем у беременных групп IVБ и VБ соответственно (таблица 43). Для пациенток группа VA частота проведения токолиза (p=0,001; F-тест) и спонтанного начала деятельности родовой ($\chi 2$=5,40; p=0,010; ОШ=3,06 95% ДИ (1,27-7,37) оказалась выше, чем в группе VБ. Частота проведения токолиза (p=0,009; F-тест), выраженного маловодия более 3 суток (p=0,001; F-тест) и дистресса плода ($\chi 2$=5,68; p=0,008; ОШ=0,29 95% ДИ (0,11-0,74) среди беременных с ИАЖ <50 мм связано с увеличением времени латентного промежутка. Отмечено, что частота хориоамнионита клинического по мере пролонгирования беременности в обеих парах групп беременных увеличивалась, однако различий значимых между ними не было: для группы с ИАЖ <50 мм (p=0,086; F-тест), а для группы с ИАЖ ≥50 мм (p=0,064; F-тест).

Таблица 43 – Особенности течения безводного периода, Me (Q1-Q3), n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Срок беременности, нед.	31,8 (28,2-32,0)*	30,5 (27,0-31,0)	32,0 (28,6-32,0)#	30,7 (27,1-31,1)
Проведение токолиза	8 (17,4%)*	0 (0%)	12 (19,7%)#	0 (0%)
Спонтанное начало родов	38 (82,6%)	27 (69,2%)	49 (80,3%) #	24 (57,1%)
Клинич. хориоамнионит	3 (6,5%)	8 (20,5%)	1 (1,6%)	3 (7,1%)
ИАЖ <30 мм более 3 сут	0 (0%)	9 (23,1%)	0 (0%)	3 (7,1%)
ПОНРП	1 (2,2%)	4 (10,2%)	1 (1,6%)	1 (2,4%)
Выпадение пуповины	2 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Дистресс плода	10 (21,7%) *	19 (48,7%)	8 (13,1%)	11 (26,2%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы; (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест, Манн-Уитни U-test)

В группах с маловодием частота верификации длины ШМ ≤15 и ≤20 мм была значимо выше среди пациенток с безводным периодом менее 72 часов, чего не отмечено относительно длины ШМ ≤25 мм (таблица 44). В свою очередь, среди респонденток с ИАЖ ≥50 мм частота более короткой шейка матки в группе VA устанавливалась значимо чаще, чем в группе VБ, причём для всех пар измерений.

Таблица 44 – Данные ультразвуковой цервикометрии при госпитализации, n (%)

Длина шейки матки	Группы ИАЖ <50 мм		*p1*	Группы ИАЖ ≥50 мм		*p2*
	Группа IVA (n=39)	Группа IVБ (n=31)		Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)	
≤15 мм	26 (70,3%)	11 (29,7%)	$\chi 2$=5,78	32 (78,0%)	8 (22,0%)	$\chi 2$=10,33
>15 мм	20 (41,7%)	28 (58,3%)	p=0,008	29 (46,0%)	34 (54,0%)	p <0,001
≤20 мм	28 (65,1%)	15 (34,9%)	$\chi 2$=3,39	42 (68,8%)	19 (31,2%)	$\chi 2$=4,80
>20 мм	18 (42,8%)	24 (57,2%)	p=0,032	19 (45,2%)	23 (54,8%)	p=0,014
≤25 мм	35 (57,4%)	26 (42,6%)	$\chi 2$=0,51	49 (65,3%)	26 (34,7%)	$\chi 2$=3,38
>25 мм	11 (45,8%)	13 (54,2%)	p=0,235	12 (42,9%)	16 (57,1%)	p=0,032

Примечания: *p1* – значимость различий между группой IVA и IVБ; *p2* – значимость различий между группой VA и VБ (тест $\chi 2$ – поправка по Yates)

Таблица 45 – Рутинные гематологические показатели у беременных при госпитализации, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Гемоглобин (г/л)	116,7 (110,3-122,5)	114,9 (108,8-119,4)	117,3 (113,5-120,9)	119,0 (118,4-123,8)
Эритроциты ($\times 10^{12}$/л)	3,26 (3,18-4,01)	3,42 (3,24-4,21)	4,07 (3,48-4,32)	4,01 (3,51-4,30)
Гематокрит (%)	33,6 (28,0-35,5)	33,9 (28,4-36,8)	34,0 (28,5-36,8)	34,2 (28,9-37,9)
Лейкоциты ($\times 10^{9}$/л)	15,2 (8,90-22,20) *	13,15 (8,08-20,11)	12,96 (8,56-19,32) #	11,48 (7,71-16,84)
Лимфоциты ($\times 10^{9}$ /л)	1,77 (1,15-2,34) *	2,07 (1,21-2,19)	2,16 (1,77-2,66)	2,23 (2,07-3,02)
Нейтрофилы ($\times 10^{9}$/л)	12,88 (7,11-13,34) *	11,40 (8,06-12,65)	10,56 (6,78-12,08)	8,89 (5,74-11,77)
Моноциты ($\times 10^{9}$ /л)	0,47 (0,28-0,70)	0,46 (0,26-0,65)	0,47 (0,26-0,70)	0,45 (0,24-0,67)
Базофилы ($\times 10^{9}$ /л)	0,01 (0,0-0,02)	0,01 (0,0-0,03)	0,02 (0,0-0,03)	0,02 (0,0-0,03)
Эозинофилы ($\times 10^{9}$ /л)	0,03 (0,0-0,04)	0,03 (0,0-0,05)	0,02 (0,0-0,03)	0,02 (0,0-0,04)
Тромбоциты ($\times 10^{9}$ /л)	227,3 (188,6-292,3)	219,3 (173,6-269,8)	210,1 (170,1-250,2)	206,0 (161,7-242,4)
Тромбокрит (%)	32,1 (26,0-34,8)	32,0 (25,4-34,0)	30,4 (24,5-33,2)	30,0 (24,2-32,6)
Средний объём тромбоцита (фл)	6,98 (6,27-7,99)	7,35 (6,33-8,08)	7,45 (7,61-8,26)	7,91 (7,23-9,0)
Ширина распределения тромбоцитов (%)	13,85 (9,89-14,65)	13,90 (9,91-14,69)	14,00 (10,03-15,31)	14,05 (10,19-15,65)
Средний объём эритроцита (фл)	84,0 (80,0-90,0)	84,2 (80,1-90,2)	84,6 (79,3-91,0)	85,0 (78,9-91,3)
Среднее содержание Hb в эритроците (пг)	32,25 (30,50-32,32)	32,49 (31,17-33,33)	32,64 (31,77-33,45)	32,90 (31,89-33,67)
Средняя концентрация Hb в эритроците (г/л)	36,0 (34,37-37,25)	35,45 (34,30-37,00)	35,11 (32,21-38,65)	35,07 (32,42-38,13)
Ширина распределения эритроцитов (%)	13,40 (12,39-16,22)	13,28 (12,11-15,85)	13,52 (12,08-16,07)	13,45 (11,80-16,01)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVA значимы; # - различия между группой VA и VA значимы (Манн-Уитни U-test)

Как следует из данных, представленных в таблице 45, пациентки с ИАЖ <50 мм и родоразрешившиеся в течение 72 часов латентного промежутка характеризовались значимо большим количеством клеток лейкоцитов (p=0,029) и нейтрофилов (p=0,041), а также значимо меньшим количеством лимфоцитов (p=0,034), чем таковые отмечались у респонденток с маловодием, но с безводным периодом ≥72 часов. В свою очередь, среди пациенток в группах с ИАЖ ≥50 мм количество клеток лейкоцитов (периферическая кровь) было больше в группе женщин, чей латентный период составил менее 72 часов (p=0,038).

Таблица 46 - Гематологические индексы у беременных при госпитализации, Me (Q1-Q3)

Индекс	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
НЛС	8,31 (4,23-12,14) *	5,82 (3,31-8,23)	7,38 (4,12-11,02) #	5,69 (3,05-7,63)
ТЛС	168,44 (120,09-206,0)	160,25 (119,82-190,05)	149,43 (102,11-157,80)	155,98 (111,65-169,13)
ЛМИ	2,31 (1,74-3,58)	2,53 (2,30-3,77)	2,48 (2,09-4,06)	2,74 (2,30-4,00)
СИВИ	1326,30 (1012,07-1746,0) *	1180,34 (908,60-1323,62)	1247,33 (958,03-1495,22)	1110,97 (894,24-1288,36)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVA значимы; # - различия между группой VA и VA значимы (Манн-Уитни U-test); НЛС - нейтрофил-лимфоцитарное соотношение; ЛМИ - лимфоцитарно-моноцитарный индекс; ТЛС - тромбоцит-лимфоцитарное соотношение; СИВИ - системный иммунно-воспалительный индекс

Анализ значений относительных гематологических индексов указывает, что у пациенток группы IVA уровень НЛС (p=0,011) и СИВИ (p=0,025) был выше, чем в группе IVБ (таблица 46). Для пациенток без маловодия, родоразрешившихся при безводном периоде менее 72 часов, значения НЛС также оказались выше значимо (p=0,038), чем среди пациенток без маловодия, родоразрешившихся при безводном периоде более трёх суток. Уровень протеина С-реактивного на момент госпитализации среди пациенток с ИАЖ <50 мм оказался значимо выше в группе, где родоразрешение произошло при безводном периоде <72 часов (p=0,036), чем в группе,

где латентный промежуток продолжался более трёх суток (таблица 47). В свою очередь, уровень протеина С-реактивного у беременных группы VA был выше (p=0,020), чем в группе VБ.

Таблица 47 - Маркеры фазы острого воспаления у беременных при госпитализации, Me (Q1-Q3)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Протеин С-реактивный (мг/л)	5,1 (4,0-7,5) *	4,2 (2,8-5,2)	4,3 (3,2-5,1) #	3,2 (2,0-4,2)
Ферритин (мкг/л)	25,2 (18,0-34,1)	23,6 (16,9-30,9)	22,5 (17,2-28,4)	22,0 (16,2-28,1)
Прокальцитонин (нг/мл)	0,03 (0,01-0,29)	0,02 (0,01-0,16)	0,02 (0,01-0,18)	0,02 (0,01-0,17)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVA значимы; # - различия между группой VA и VA значимы (Манн-Уитни U-test)

Сладж в амниотической жидкости выявлялся в группах IVA и IVБ среди 23 (50,0%) и 17 (43,6%) пациенток, а в группах VA и VБ у 28 (45,9%) и 17 (40,5%) женщин соответственно. Причём значимых различий по данному критерию между группами, различающимися по времени латентного промежутка, не выявлено.

Таблица 48 – Предикторы родоразрешения при ДПРПО и безводном периоде <72 часов

Предикторы	*β*	SE	*p*	Exp(B)
ДПРПО с ИАЖ <50 мм (Модель1)				
Константа уравнения	-1,281	0,314	0,005	0,282
Срок беременности при поступлении (*b1*)	1,575	0,338	0,012	4,257
НЛС при поступлении (*b2*)	0,971	0,229	0,001	2,094
ДПРПО с ИАЖ ≥50 мм (Модель2)				
Константа уравнения	-7,519	2,877	0,094	0,081
Длина шейки матки при поступлении (*b1*)	–0,663	0,227	0,002	0,494
С-реактивный белок при поступлении (*b2*)	0,076	0,031	0,001	1,145
Срок беременности при поступлении (*b3*)	0,274	0,089	0,012	1,280

Примечание: SE – стандартная ошибка, Exp(B) – отношение шансов для предиктора; *p* – показатель значимости критериев предиктора; НЛС - нейтрофил-лимфоцитарное соотношение

В таблице 48 представлены результаты анализа методом логистической регрессии бинарной (алгоритм *stepwise*), для поиска независимых предикторов родоразрешения при безводном периоде <72 часов у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности в зависимости от резидуального объёма АЖ.

Таким образом, итоговое уравнение регрессии для «группы ИАЖ <50 мм»:

$$y(< 72\text{ч}1) = -1{,}281 + 1{,}575 \times x1 + 0{,}971 \times x2,$$

где $x1$ - срок гестации при поступлении в днях; $x2$ – НЛС при поступлении.

Для расчета риска (вероятности) родоразрешения при безводном периоде <72 часов, рассчитанное значение y включалось в формулу:

$$p(< 72\text{ч}1) = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где p (<72ч1) – риск родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов у пациенток с ИАЖ <50 мм, е - основание натурального логарифма (2,718).

Представлено итоговое уравнение регрессии для «группы ИАЖ ≥50 мм»:

$$y(< 72\text{ч}2) = -7{,}519 - 0{,}663 \times x1 + 0{,}076 \times x2 + 0{,}274 \times x3,$$

где $x1$ – длина шейки матки при поступлении в см; $x2$ – С-реактивный белок при поступлении в мг/л; $x3$ – срок гестации при поступлении в днях.

Для расчета риска (вероятности) родоразрешения при безводном периоде <72 часов, рассчитанное значение y включалось в формулу:

$$p(< 72\text{ч}2) = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где p (<72ч2) – риск родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов у пациенток с ИАЖ ≥50 мм, е - основание натурального логарифма (2,718).

На основании последовательного тестирования свойств рассчитанных моделей (регрессионный анализ), установлены пороговые значения величины, оцениваемой риска (вероятности) родоразрешения при безводном периоде <72 часов. Полученные сведения позволяют классифицировать пациенток с ДПРПО, как имеющих высокий или низкий риск реализации этого события. Так пороговое значение для p (<72ч1) составило 0,380, а для p (<72ч2) – 0,430. В этой связи беременные с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности и маловодием, имеющие значения p

(<72ч1) ≥0,380 характеризуются высоким риском родоразрешения в течение 72 часов, а при значении *p* (<72ч1) <0,380, соответственно, низким риском такого исхода гестации. Пациентки с ДПРПО и ИАЖ ≥50 мм при значениях рассчитанного *p* (<72ч2) ≥0,430 имеют высокий риск родоразрешения в течение 72 часов безводного периода, а при значениях *p* (<72ч2) <0,430, соответственно, низкую степень риска.

Таблица 49 – Результаты проверки адекватности модели для группы с ИАЖ <50 мм, n (%)

Безводный период	*p* (<72ч1) ≥0,380	*p* (<72ч1) <0,380	ОШ (95% ДИ)	*p*
Менее 72 часов (n=46)	33 (71,7%)	13 (28,3%)	7,36 (2,80-19,29)	<0,001
≥72 часов (n=39)	10 (25,6%)	29 (74,4%)		

Примечание: *p* (<72ч1) – вероятность родоразрешения при безводном периоде <72 часов у пациенток с ИАЖ <50 мм, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Проведена проверка адекватности модели оценки родоразрешения при латентном промежутке менее 72 часов для групп ИАЖ <50 мм, за референс приняты данные пациенток группы IVБ (таблица 49). Чувствительность модели составила 71,7%, специфичность – 74,4%, точность - 76,7%, AUC = 0,730.

Таблица 50 – Результаты проверки адекватности модели для группы с ИАЖ ≥50 мм, n (%)

Безводный период	*p* (<72ч2) ≥0,430	*p* (<72ч2) <0,430	ОШ (95% ДИ)	*p*
Менее 72 часов (n=61)	49 (80,3%)	12 (19,7%)	11,5 (4,52-29,3)	<0,001
≥72 часов (n=42)	11 (26,2%)	31 (73,8%)		

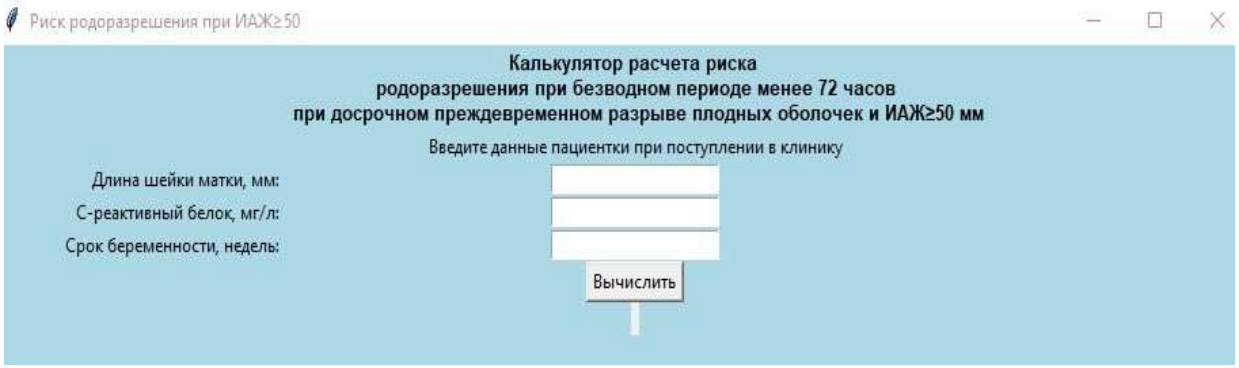
Примечание: *p* (<72ч2) – вероятность родоразрешения при безводном периоде <72 часов у пациенток с ИАЖ ≥50 мм, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Результаты проверки адекватности представленной модели оценки вероятности родоразрешения при безводном периоде <72 часов у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности и ИАЖ ≥50 мм (референс – данные группы IVБ) (таблица 50) свидетельствуют, что чувствительность данной метода составляет 80,3%, специфичность – 73,8%, а точность - 77,7% при значениях AUC=0,771.

Модели включены в программный код калькуляторов: «Калькулятора расчёта риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов при досрочном

преждевременном разрыве плодных оболочек и ИАЖ <50 мм» и «Калькулятора расчёта риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и ИАЖ ≥50 мм» (рисунок 15 А; Б), представленные для использования в практическом здравоохранении.

А.



Б.

Рисунок 15. Интерфейс «Калькулятора расчёта риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и ИАЖ <50 мм» (А); «Калькулятора расчёта риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и ИАЖ ≥50 мм» (Б)

В рамках данного этапа исследования в анализируемых группах проводился также учёт состояния новорождённых при рождении, характеристики проводимой им интенсивной терапии и частоты расстройств перинатального периода. Полученные данные позволили оценить особенности перинатальных исходов у пациенток с ДПРПО, различавшихся продолжительностью латентного промежутка, а также в зависимости резидуального объёма АЖ.

Таблица 51 - Состояние новорождённых детей при рождении, Me (Q1-Q3), n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Масса тела при рождении (г)	1380 (1215-1765)	1750 (1200-2556)	1350 (1202-1927)#	2300 (1335-2670)
Рост при рождении (см)	40 (35,5-42,0)*	42 (39,7-43,5)	41 (38,5-42,7)#	45 (40,0-47,0)
Мужской пол	22 (47,8%)	21 (53,8%)	30 (49,2%)	19 (45,2%)
Шкала Апгар на 1 мин (балл)	7,0 (3,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)#	7,0 (6,7-7,2)
Шкала Апгар на 5 мин (балл)	7,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (7,0-8,0)#	8,0 (7,0-8,0)
Шкала Апгар на 1 мин <7 б.	21 (45,6%)	18 (46,1%)	23 (37,7%)	14 (33,3%)
Шкала Апгар на 5 мин <7 б.	16 (34,8%)	12 (30,8%)	13 (21,3%)	6 (14,3%)
Асфиксия при рождении	21 (45,6%)	21 (53,8%)	23 (37,7%)	11 (26,2%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы; (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест, Манн-Уитни U-test)

Медианные значения массы тела новорождённых у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности и ИАЖ ≥50 мм при латентном периоде, продолжавшемся ≥72 часа, были значимо выше медианы веса детей в группе, где латентный промежуток составил менее трёх суток ($p<0,001$) (таблица 51). Нужно отметить, что значимых различий по массе тела новорождённых между группами с ИАЖ <50 мм не выявлено ($p=0,146$). В свою очередь ростовые показатели новорождённых оказались значимо выше в обеих анализируемых парах групп, где безводный период был более продолжительным: сравнение данных новорождённых в группах IVA и IVБ ($p=0,006$) и группах VA и VБ ($p<0,001$) соответственно.

Новорождённые от матерей в группе с ИАЖ ≥50 мм и продолжительностью латентного периода ≥72 часа оценивались по шкале Апгар значимо выше на 1-ой ($p=0,012$) и 5-ой ($p=0,029$) минутах жизни, чем дети, родившиеся при безводном периоде менее 72 часов. Стоит отметить, что установленная закономерность относительно оценки по шкале Апгар, определённая для групп ИАЖ ≥50 мм, не была характерной для новорождённых в группах у чьих матерей выявлялось маловодие

при поступлении в стационар, и значимых различий в оценках состояния детей в зависимости от установленного времени латентного промежутка при ДПРПО в группах с ИАЖ <50 мм не выявлено.

Таблица 52 - Характеристика терапии интенсивной у новорождённых детей, n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Наблюдение и лечение в ОРИТН	41 (89,1%)	37 (94,9%)	61 (100%)#	22 (52,4%)
Респираторная поддержка, всего:	41 (89,1%)	37 (94,9%)	61 (100%)#	22 (52,4%)
Респираторная терапия методом CPAP	0 (0%)	4 (10,3%)	5 (8,2%)	4 (9,5%)
Традиционная ИВЛ	9 (19,6%)*	1 (2,6%)	13 (21,3%)	7 (16,7%)
Высокочастотная осцилляторная ИВЛ	32 (69,6%)	33 (84,6%)	43 (70,5%)#	11 (26,2%)
Вазопрессорная и инотропная поддержка	29 (63,0%)	25 (64,1%)	38 (62,3%)#	17 (40,5%)
Введение лёгочного сурфактанта	40 (86,9%)	35 (89,7%)	56 (91,8%)#	18 (42,9%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы; (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест); CPAP - continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях)

Время латентного промежутка более 72 часов в группе с ИАЖ ≥50 мм в отношении новорождённых ассоциировалась со значимо меньшей необходимостью госпитализации детей в ОРИТН ($\chi 2$=29,63; p<0,001; ОШ=0,01 95% ДИ (0,00-0,14), проведения респираторной поддержки ($\chi 2$=29,63; p<0,001; ОШ=0,01 95% ДИ (0,00-0,14), включая высокочастотную ИВЛ ($\chi 2$=17,84; p<0,001; ОШ=0,14 95% ДИ (0,06-0,35), вазопрессорной и инотропной поддержки ($\chi 2$=3,92; p=0,023; ОШ=0,41 95% ДИ (0,18-0,92), а также введения лёгочного сурфактанта ($\chi 2$=27,09; p<0,001; ОШ=0,06 95% ДИ (0,02-0,20), чем в группе без маловодия, но с продолжительностью безводного периода менее 72 часов (таблица 52).

С другой стороны, среди новорождённых у пациенток с ИАЖ <50 мм отмечалась стабильно высокая частота необходимости проведения всего спектра мероприятий реанимации и интенсивной терапии, на которую длительность латентного

промежутка более 72 часов оказывало влияние только в части более низкой частоты традиционной ИВЛ (p=0,015; F-тест; ОШ=0,10 95% ДИ (0,01-0,89).

Таблица 53 - Частота расстройств перинатального периода среди новорождённых детей, n (%)

Признак	Группы ИАЖ <50 мм		Группы ИАЖ ≥50 мм	
	Группа IVA (n=46)	Группа IVБ (n=39)	Группа VA (n=61)	Группа VБ (n=42)
Церебральная ишемия	7 (15,2%)	5 (12,8%)	9 (14,8%)	6 (14,3%)
Церебральная лейкомаляция	1 (2,2%)*	10 (25,6%)	3 (4,9%)	7 (16,7%)
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия	18 (39,1%)	16 (41,0%)	23 (37,7%)	12 (28,6%)
Неонатальная гипогликемия	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	4 (9,5%)
Бактериальный сепсис	1 (2,2%)	3 (7,7%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Респираторный дистресс-синдром	46 (100%)*	26 (66,7%)	55 (90,2%)#	24 (57,1%)
Врождённая пневмония	38 (82,6%)*	23 (59,0%)	45 (73,8%)	26 (61,9%)
Бронхолёгочная дисплазия в перинатальном периоде	25 (54,3%)	23 (59,0%)	21 (34,4%)	11 (26,2%)
Сердечно-сосудистые нарушения в перинатальном периоде	0 (0%)	1 (2,6%)	1 (1,6%)	0 (0%)
Внутрижелудочковые кровоизлияния (нетравматические)	20 (43,5%)	14 (35,9%)	14 (22,9%)	11 (26,2%)
Судороги новорожденного	3 (6,5%)	0 (0%)	3 (4,9%)	0 (0%)
Некротизирующий энтероколит	1 (2,2%)	4 (10,3%)	1 (1,6%)	1 (2,4%)
Неонатальная желтуха	8 (17,4%)*	23 (59,0%)	7 (11,5%)#	19 (45,2%)

Примечания: * - различия между группой IVA и IVБ значимы; # - различия между группой VA и VБ значимы; (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Продолжительность латентного периода более 72 часов ассоциировалась со значимо меньшей частотой РДСН как в группе с маловодием ($\chi 2$=12,72; p<0,001; ОШ=0,02 95% ДИ (0,00-0,22), так и в группе без маловодия ($\chi 2$=13,15; p<0,001; ОШ=0,14 95% ДИ (0,05-0,41) (таблица 53). Для обеих групп пациенток, различавшихся резидуальным объёмом АЖ, было характерно снижение частоты врождённой пневмонии у новорождённых по мере увеличения продолжительности

латентного промежутка. Однако только среди респонденток с ИАЖ <50 мм и безводным периодом более трёх суток частота реализации этой клинической формы ВУИ оказалась значимо ниже ($\chi2$=4,71; p=0,014; ОШ=0,30 95% ДИ (0,11-0,81), чем в группе с латентным периодом менее трёх суток.

Необходимо также отметить, что продолжительность латентного промежутка более 72 часов была связана с увеличением частоты церебральной лейкомаляции у недоношенных новорождённых в группе пациенток с ДПРПО в 24/0-33/6 недель беременности и ИАЖ <50 мм (p=0,001; F-тест; ОШ=15,52 95% ДИ (1,88-127,7). Кроме того, была установлена обратная закономерность относительно времени латентного периода и частоты неонатальной желтухи в группах. Так, частота этого заболевания среди новорождённых оказались значимо выше при продолжительности латентного промежутка более 72 часов, причём как в группе респонденток с олигогидрамнионом ($\chi2$=14,02; p<0,001; ОШ=6,82 95% ДИ (2,52-18,45), так и в группе женщин без маловодия на момент их госпитализации с ДПРПО ($\chi2$=13,29; p<0,001; ОШ=6,37 95% ДИ (2,35-17,23) соответственно.

Таким образом, независимые предикторы, определяющие риск (вероятность) родоразрешения при безводном периоде менее семидесяти двух часов после ДПРПО в 24/0-33/6 недель гестации, а также прогностические модели в целом, зависят от резидуального объёма АЖ, выявляемого у пациенток при поступлении в стационар, что обеспечивает адекватную и дифференцированную оценку акушерской ситуации при данном осложнении беременности. Установленные особенности перинатальных результатов среди пациенток с ДПРПО в анализированных группах, кроме прочего, указывают на необходимость применения разработанных прогностических инструментов в акушерской клинике.

3.6. Прогнозирование реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек

Выполнен анализ фактических показателей (формат «случай-контроль»), результатов лабораторных и ультразвуковых исследований для поиска эффективного метода предикции реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) в паре «пациентка с ДПРПО – новорождённый» с оценкой вклада значений резидуального объёма АЖ в клиническую значимость предикторной модели для данного исхода беременности. Согласно дизайну исследования в проспективной выборке выделялись две группы пациенток, поступивших в стационар со спонтанным ДПРПО в 24/0-33/6 недели гестации. В группе VI («случай», основная) рассматривались 113 респонденток, у чьих новорождённых в неонатальном периоде (раннем и позднем) отмечались клинические и лабораторные признаки ВУИ, из которых у 100 (88,5%) отмечалась врождённая пневмония, а у 13 (11,5%) детей и/или клинико-лабораторные признаки сепсиса, характерного для раннего неонатального периода. За «контроли» (группа VII, сравнения) приняты пациентки (n=75), у чьих новорождённых в неонатальном периоде клинических форм ВУИ не диагностировалось.

Установлено, что возраст наблюдаемых респонденток был сопоставим, и значимо между группами VI и VII не различался (31,1±4,5 года против 31,0±4,3 год; p=0,270). Анализ показателей ИМТ, отмечавшихся у пациенток до беременности показал, что частота наблюдений респонденток, имевших дефицит массы тела, в анализируемых группах VI и VII составила (13 (11,58%) против 10 (13,34%); χ^2=0,02; p=0,440), избыточную массу тела (28 (24,70%) против 26 (34,62%); χ2=1,69; p=0,090), а с клинически выраженным ожирением (6 (5,30%) против 7 (9,33%); χ2=0,59; p=0,220) соответственно.

Как следует из показателей таблицы 54, значимых различий по возрастным категориям между анализируемыми группами также не выявлено.

Анализируя данные относительно социального статуса, выяснено, что среди пациенток, родивших детей с признаками ВУИ, значительно чаще встречались женщины со средним неполным образованием (χ2=4,46; p=0,017), а также не

состоящие в зарегистрированном браке ($\chi 2=2,88$; $p=0,040$) при сравнении по этим признакам с данными группы, где новорождённые ВУИ не страдали.

Таблица 54 – Возрастные категории и социальный статус пациенток в группах, n (%)

Показатель	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*p*
Возрастные категории			
Моложе 20 лет	6 (5,30%)	0 (0%)	0,054
20-25 лет	8 (7,07%)	9 (12,00%)	0,186
26-30 лет	34 (29,31%)	21 (28,00%)	0,442
31-35 лет	29 (25,66%)	24 (32,00%)	0,217
Старше 35 лет	36 (31,85%)	21 (28,00%)	0,344
Местность проживания			
Городская	71 (62,83%)	46 (61,33%)	0,950
Сельская	42 (37,17%)	29 (38,67%)	0,470
Отношение к образованию			
Без образования	4 (3,55%)	1 (1,33%)	0,330
Учащаяся	9 (7,97%)	7 (9,33%)	0,470
Среднее неполное	31 (27,43%)	10 (13,33%)	0,017
Среднее полное	18 (15,92%)	13 (17,33%)	0,470
Среднее специальное	23 (20,35%)	18 (24%)	0,340
Высшее	28 (24,78%)	26 (34,68%)	0,090
Семейное положение			
Состоит в браке	60 (53,1%)	50 (66,67%)	0,040
Не состоит в браке	53 (46,9%)	25 (33,33%)	0,040
Отношение к занятости			
Рабочая	43 (38,05%)	31 (41,33%)	0,380
Служащая	40 (35,4%)	28 (37,33%)	0,450
Безработная	30 (26,55%)	16 (21,34%)	0,260

Примечания * - различия между группой VI и VII значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

При сравнительной оценке частоты соматических заболеваний выявлено, что хронический пиелонефрит отягощал анамнез пациенток группы VI чаще (p=0,020, F-тест), чем группы VII (таблица 55).

Таблица 55 - Частота соматических заболеваний и вредных привычек, n (%)

Показатель	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*p*
Болезни эндокринной системы	14 (12,37%)	10 (13,33%)	0,480
в т.ч. хронический аутоиммунный тиреоидит	5 (4,42%)	3 (4,0%)	0,455
Болезни респираторной системы	3 (2,65%)	1 (1,33%)	0,350
Туберкулез (все локализации)	2 (1,76%)	2 (2,67%)	0,460
Кариес зубов	19 (16,81%)	6 (8,0%)	0,060
Болезни органов пищеварения	37 (32,74%)	26 (34,66%)	0,450
Вирусный гепатит В и С (персистенция)	2 (1,76%)	1 (1,33%)	0,350
Психические расстройства и болезни нервной системы	4 (3,53%)	5 (6,66%)	0,260
Эссенциальная артериальная артериальная гипертензия	3 (2,65%)	3 (4,0%)	0,450
Варикозное расширение вен нижних конечностей	20 (17,6%)	8 (10,6%)	0,130
Пролапс митрального клапана	6 (5,30%)	7 (9,33%)	0,220
Болезни костно-мышечной системы	6 (5,30%)	4 (5,33)	0,490
Хронический пиелонефрит	11 (9,73%)	1 (1,33%)	0,020
Миопия	30 (26,55%)	26 (34,66%)	0,320
Употребление табака	32 (28,31%)	17 (22,67%)	0,240

Примечания * - различия между группой VI и VII значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Согласно результатам, внесённым в таблицу 56, пациентки группы VI значимо реже имели в анамнезе бесплодие (p=0,047, F-тест), но при этом значимо чаще болели вагинитом трихомонадной этиологии (p=0,049, F-тест), чем респондентки, включённые в группу VII.

Таблица 56 - Частота гинекологических заболеваний среди респонденток, n (%)

Показатель	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*p*
Невоспалительные заболевания органов малого таза			
Миома матки	4 (3,54%)	2 (2,67%)	0,460
Синдром поликистозных яичников	1 (0,88%)	1 (1,33%)	0,640
Женское бесплодие	3 (2,65%)	7 (9,33%)	0,047
Полип эндометрия	0 (0%)	1 (1,33%)	0,390
Дисплазия шейки матки	4 (3,54%)	3 (4%)	0,560
Гиперплазия эндометрия	0 (0%)	1 (1,33%)	0,390
Воспалительные заболевания тазовых органов			
Сальпингит и оофорит	1 (0,88%)	3 (4%)	0,170
Цервицит	7 (6,19%)	3 (4%)	0,380
Генитальный герпес	0 (0%)	1 (1,33%)	0,390
Кандидозный вагинит	19 (16,81%)	12 (16%)	0,520
Аэробный вагинит	14 (12,39%)	6 (8%)	0,230
Бактериальный вагиноз	9 (7,96%)	10 (13,33%)	0,170
Хламидийная инфекция	3 (2,65%)	2 (2,67%)	0,480
Трихомонадный вагинит	9 (7,96%)	1 (1,33%)	0,049
Оперативные вмешательства на тазовых органах			
Вмешательства на шейке матки	3 (2,65%)	0 (0%)	0,210
Операции на яичниках	1 (0,88%)	1 (1,33%)	0,640
Внутриматочные вмешательства	1 (0,88%	3 (4%)	0,170
Диагностическая лапароскопия	0 (0%)	3 (4%)	0,060

Примечания * - различия между группой VI и VII значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Репродуктивный анамнез пациенток с ДПРПО, родивших детей с признаками ВУИ, характеризовался значимо большей частотой совокупно всех фенотипов родов до полных 37-ми недель гестации (p=0,013, F-тест), чем таковая отмечалась у респонденток, чьи новорожденные от ВУИ не страдали (таблица 57).

Таблица 57 – Характеристики репродуктивного анамнеза, n (%)

Показатель	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*P*
Ранний половой дебют	12 (10,6%)	4 (5,33%)	0,100
Паритет			
Первобеременные	21 (18,59%)	13 (17,33%)	0,490
Повторнобеременные, первородящие	10 (8,84%)	9 (12,0%)	0,320
Роды в анамнезе ≥3	19 (16,81%)	20 (26,66%)	0,070
Исходы предыдущих гестаций			
Артифициальные аборты до 12 недель	40 (35,4%)	24 (32,0%)	0,370
Прерывание беременности после 12 недель	3 (2,65%)	2 (2,67%)	0,480
Внематочная беременность	2 (1,76%)	1 (1,33%)	0,350
Неразвивающаяся беременность	14 (12,39%)	10 (13,33%)	0,480
Самопроизвольные выкидыш до 12 недель	10 (8,84%)	8 (10,6%)	0,430
Самопроизвольные выкидыш после 12 недель	3 (2,65%)	4 (5,33%)	0,280
Преждевременные роды	15 (13,27%)	2 (2,67%)	0,013
Перинатальные потери	2 (1,76%)	1 (1,33%)	0,350

Примечания * - различия между группой VI и VII значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Пациентки, у чьих новорождённые реализовалась ВУИ, значимо чаще не состояли на учёте по беременности (p=0,049, F-тест), а течение гестации у них отличалось значимо большей частотой угрожающего выкидыша (χ^2=3,82; p=0,025), плацентарных нарушений (χ^2=2,98; p=0,041) и задержки роста плода (χ^2=2,79; p=0,047), чем в группе VII (таблица 58).

Таблица 58 – Особенности наблюдения и частота осложнений беременности, n (%)

Показатель	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*P*
1	2	3	4
Отсутствие диспансерного наблюдения	9 (7,96%)	1 (1,33%)	0,049
Учёт по беременности до 12 недель	79 (69,91%)	54 (72,0%)	0,440
Учёт по беременности после 12 недель	34 (30,08%)	21 (28,0%)	0,440
Острые инфекции дыхательных путей	30 (26,5%)	24 (32,0%)	0,250

Продолжение таблицы 58

1	2	3	4
Рвота беременных	3 (2,65%)	2 (2,67%)	0,480
Угрожающий выкидыш	24 (21,23%)	7 (9,33%)	0,025
Ложные схватки до 37 недель гестации	11 (9,73%)	3 (4,0%)	0,110
Признаки ИЦН	6 (5,3%)	4 (5,33%)	0,610
Коррекция ИЦН акушерским пессарием	2 (1,76%)	0 (0%)	0,360
Коррекция ИЦН цервикальным серкляжем	4 (3,54%)	4 (5,33%)	0,400
Инфекции половых путей	25 (22,12%)	18 (24,0%)	0,450
Инфекции мочевыводящих путей	23 (20,35%)	16 (21,33%)	0,490
Отеки, протеинурия, гипертензивные расстройства	2 (1,76%)	1 (1,33%)	0,350
Недостаточность питания	4 (3,54%)	2 (2,67%)	0,460
Плацентарные нарушения	28 (24,77%)	10 (13,33%)	0,041
ПОНРП	2 (1,76%)	1 (1,33%)	0,350
Многоводие	1 (0,88%)	1 (1,33%)	0,640
Задержка роста плода	18 (15,51%)	5 (8,0%)	0,047
Детекция антигена *Streptococcus agalactiae*	5 (4,42%)	2 (2,67%)	0,410

Примечания * - различия между группой VI и VII значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест)

Пациентки группы V отличилось значимо меньшим гестационным сроком при поступлении с ДПРПО (p=0,023) и на момент родоразрешения (p<0,001), а также более значительной частотой клинических признаков хориоамнионита (p=0,001, F-тест) и проявлений дистресса плода (p=0,044), чем в группе VI (таблица 59). Таким образом, характерные клинические симптомы воспаления в хориоамниальных оболочках значимо ассоциированы с возрастающей вероятностью развития ВУИ у недоношенных новорождённых у респонденток при ДПРПО (ОШ=6,83, 95% ДИ (1,77-21,24). Стоит отметить, что значимого различия по продолжительности латентного промежутка после ДПРПО между группами, где отмечалась реализация ВУИ и без таковой, не установлено (p=0,164).

Таблица 59 – Особенности течения латентного промежутка при ДПРПО, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатель	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*p*
Срок гестации при поступлении (недели)	31,0 (28,0-32,0)	32,0 (31,0-32,0)	0,019
Время латентного промежутка (часы)	51,50 (28,0-129,0)	64,0 (39,0-189,0)	0,164
Спонтанное начало родовой деятельности	87 (76,9%)	56 (74,6%)	0,420
Клинический хориоамнионит	23 (20,4%)	3 (4,00%)	0,001
Выраженное маловодие более трёх суток	5 (4,31%)	5 (2,75%)	0,360
Предлежание плаценты с кровотечением	1 (0,88%)	0 (0%)	0,600
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4 (3,54%)	2 (2,67%)	0,460
Выпадение петель пуповины	2 (1,76%)	2 (2,67%)	0,460
Антенатальный дистресс плода	34 (30,08%)	13 (17,33%)	0,044
Срок гестации при родоразрешении (нед.)	32,0 (30,0-33,0)	33,0 (33,0-34,0)	<0,001

Примечания * - различия между группой VI и VII значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates или F-тест, Манн-Уитни U-test)

В таблице 60 представлены результаты трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, выполненной беременным при поступлении с ДПРПО в стационар, из которых следует, что частота верификации длины ШМ, превышающей 25 мм, была значимо ниже среди пациенток группы VI (χ^2=2,88; p=0,044), чем у женщин в группе VII.

Таблица 60 – Результаты трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии на момент госпитализации с ДПРПО, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатель	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*p*
Длина шейки матки (мм)	27,2 (24,8-33,6)	29,0 (26,1-37,2)	0,096
Длина шейки матки <15 мм	13 (11,5%)	5 (6,7%)	0,197
Длина шейки матки 15-25 мм	27 (23,8%)	12 (16,0%)	0,131
Длина шейки матки >25 мм	73 (64,6%)	58 (77,3%)	0,044

Примечания: *p* - значимость различий между группой VI и VII (тест $\chi 2$ – поправка по Yates, Манн-Уитни U-test)

Таблица 61 – Ультразвуковые маркеры амниотической жидкости, n (%)

Показатели	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*p*
Значение показателя ИАЖ <50 мм	68 (60,2%)	17 (22,7%)	<0,001
Сладж амниотической жидкости	63 (55,7%)	31 (41,3%)	0,036

Примечания * - различия между группой VI и VII значимы (тест $\chi 2$ – поправка по Yates)

Проанализированы данные протоколов ультразвукового исследования (выполнено в течение первого часа с момента госпитализации пациентки с ДПРПО), в части касающейся оценки ультразвуковых маркеров амниотической жидкости (таблица 61). Установлено, что группа наблюдения с реализацией ВУИ характеризовалась значимо более высокой частотой определения ИАЖ <50 мм (χ^2=24,11; p<0,001), а также явлений сладжа в амниотической жидкости (χ^2=3,19; p=0,036), чем таковые отмечались в группе, где ВУИ реализована не была.

Таблица 62 – Факторы, ассоциированные с риском развития клинических форм внутриутробной инфекции при ДПРПО, n (%)

Фактор	Частота фактора		ОШ (95% ДИ)	*P*
	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)		
Среднее неполное образование	31 (27,43%)	10 (13,33%)	2,45 (1,12-5,38)	0,017
Хронический пиелонефрит	11 (9,73%)	1 (1,33%)	7,98 (1,01-63,16)	0,020
Преждевременные роды в анамнезе	15 (13,27%)	2 (2,67%)	5,58 (1,23-25,19)	0,013
Угрожающий выкидыш	24 (21,23%)	7 (9,33%)	2,62 (1,06-6,43)	0,025
Клинический хориоамнионит	23 (20,4%)	3 (4,00%)	6,83 (1,77-21,24)	0,001
ИАЖ менее 50,0 мм	53 (46,9%)	17 (22,7%)	3,01 (1,56-5,80)	<0,001

В таблице 62 представлены сводные данные относительно факторов (из перечня качественных признаков), непосредственно ассоциированных с увеличением вероятности возникновения ВУИ при у пациенток ДПРПО. Отмечено, что наибольшим прогностическим весом в целом могут обладать: наличие клинического хориоамнионита, а также значение ИАЖ с пороговым показателем менее 50,0 мм.

Таблица 63 – Рутинные гематологические показатели у пациенток с ДПРПО при госпитализации в зависимости от развития признаков внутриутробной инфекции, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*p*
Гемоглобин (г/л)	118,9 (110,8-124,0)	116,0 (114,0-123,5)	0,219
Эритроциты ($\times 10^{12}$/л)	3,91 (3,44-4,18)	4,06 (3,53-4,20)	0,045
Цветной показатель	0,91 (0,82-0,94)	0,93 (0,84-0,98)	0,797
Гематокрит (%)	33,4 (28,0-35,75)	34,0 (28,9-35,7)	0,164
Лейкоциты ($\times 10^9$/л)	15,34 (8,91-22,35)	11,90 (9,11-16,24)	0,003
Лимфоциты ($\times 10^9$ /л)	1,67 (1,01-1,99)	2,30 (1,81-3,00)	0,014
Нейтрофилы ($\times 10^9$/л)	13,40 (7,01-15,05)	7,11 (3,94-16,77)	<0,001
Моноциты ($\times 10^9$ /л)	0,48 (0,29-0,73)	0,45 (0,22-0,61)	0,164
Базофилы ($\times 10^9$ /л)	0,01 (0,0-0,03)	0,02 (0,0-0,03)	0,342
Эозинофилы ($\times 10^9$ /л)	0,03 (0,0-0,05)	0,02 (0,0-0,04)	0,411
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	239,3 (201,6-319,8)	206,0 (161,2-292,4)	0,013
Тромбокрит (%)	33,0 (27,2-35,0)	30,0 (24,5-33,2)	0,023
Средний объём тромбоцита (фл)	6,85 (6,07-7,92)	7,9 (7,03-8,9)	0,002
Ширина распределения тромбоцитов (%)	13,55 (9,25-14,42)	14,02 (10,0-15,37)	0,031
Средний объём эритроцита (фл)	84,0 (80,0-90,0)	84,0 (78,0-92,0)	0,780
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (пг)	32,5 (31,15-33,55)	32,02 (28,5-33,0)	0,540
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (г/л)	36,0 (34,37-37,25)	35,87 (32,02-39,33)	0,800
Ширина распределения эритроцитов (%)	13,4 (12,47-16,17)	13,45 (11,8-16,0)	0,780

Примечания: *p* - значимость различий между группой VI и VII (Манн-Уитни U-test)

Показатели периферической крови пациенток группы VI характеризовались более высоким количеством эритроцитов (p=0,045), лейкоцитов (p=0,003), лимфоцитов (p=0,014), нейтрофилов (p<0,001), чем в группе VII (таблица 63). В группе с реализацией ВУИ выявлены более высокие критерии тромбоцитов: количество пластинок (p=0,013), тромбокрит (p=0,023), средний объём (p=0,002) и ширина распределения тромбоцита (p=0,031), чем в группе без клиники ВУИ среди детей.

Таблица 64 – Гематологические индексы у пациенток при госпитализации с ДПРПО в зависимости от развития клиники ВУИ среди их новорождённых, Me (Q1-Q3)

Индекс	Группа VI (n=113)	Группа VII (n=75)	*p*
НЛС	9,50 (5,60-15,37)	4,80 (3,75-7,60)	<0,001
ТЛС	170,53 (126,17-215,50)	165,88 (128,87-200,95)	0,287
ЛМИ	2,01 (0,99-3,34)	2,83 (2,40-3,67)	0,014
СИВИ	1747,75 (1498,02-2418,0)	910,43 (811,80-1198,94)	0,005

Примечания: *p* - значимость различий между группой VI и VII (Манн-Уитни U-test); НЛС - нейтрофил-лимфоцитарное соотношение; ЛМИ - лимфоцитарно-моноцитарный индекс; ТЛС - тромбоцит-лимфоцитарное соотношение; СИВИ - системный иммунно-воспалительный индекс

Для пациенток группы с реализацией ВУИ был характерен значимо более высокий уровень коэффициента НЛС (p<0,001) и системного иммунно-воспалительного индекса (p=0,005), но значимо более низкий лимфоцитарно-моноцитарного индекса (p=0,014), чем в группе VII (таблица 64).

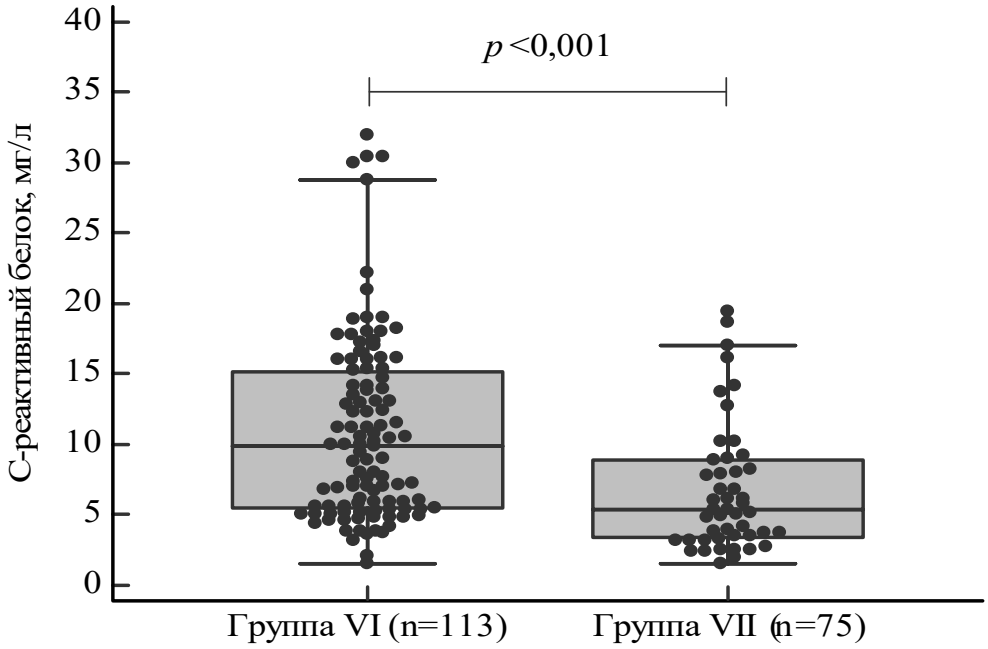


Рисунок 16 – Концентрация С-реактивного белка у беременных при поступлении с ДПРПО; Me (Q1-Q3), (Манн-Уитни U-test)

Выявлены достоверные различия между группами VI и VII по уровню биомаркеров острофазного воспалительного ответа в крови на момент поступления беременных в стационар с ДПРПО: протеин С-реактивный (6,50 (4,00-10,40) против 3,20 (2,00-4,25) мг/л; p<0,001) и ферритин (27,50 (19,22-42,12) против 22,65 (15,90-30,40) мкг/л; p=0,004) (рисунок 16 и 17).

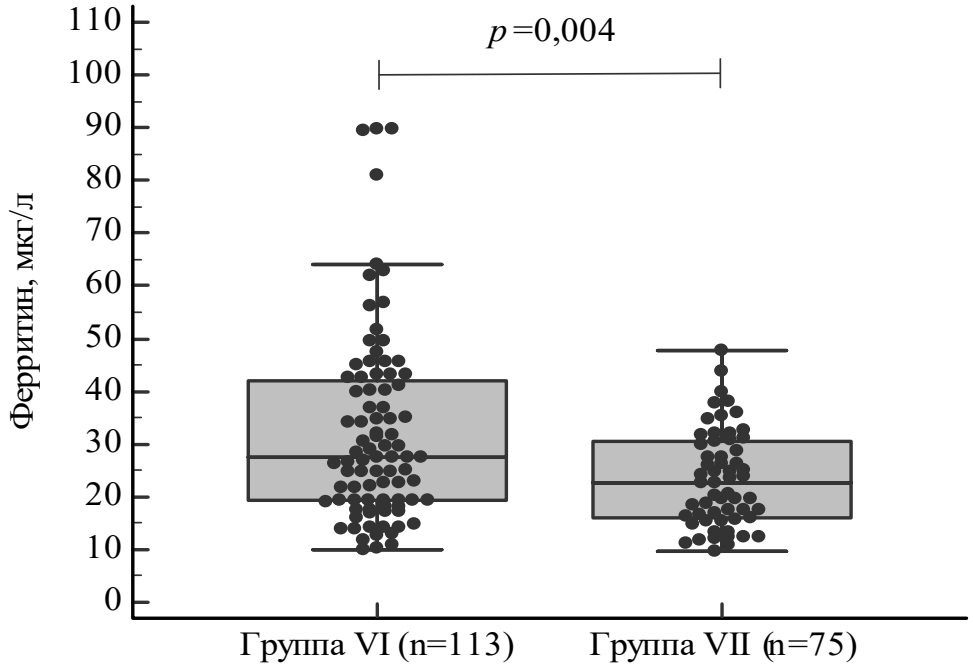


Рисунок 17 – Концентрация ферритина у беременных при поступлении с ДПРПО; Me (Q1-Q3), (Манн-Уитни U-test)

Кроме того, оценивали концентрацию прокальцитонина в крови у пациенток анализируемых групп, однако детекция этого биомаркера не во всех образцах была положительной, а уровень этого фактора значимо между группой VI и VII не различался (0,048 (0,010; 0,399) против 0,039 (0,010; 0,273) нг/мл; p=0,271).

На основании результатов проведённого логистического анализа (код «0» – нет реализации ВУИ, «1» - реализация ВУИ произошла) из совокупности выявленных факторов, которые могут быть связаны с реализацией ВУИ у новорождённых при ДПРПО, определены независимые предикторы данного осложнения неонатального периода (таблица 65). Обращает внимание, что из трех предикторов, маркер ИАЖ <50 мм («маловодие») обладает наибольшим весом (Exp. (B) = 4,684).

Таблица 65 – Предикторы развития клинических форм ВУИ у новорождённых от матерей с ДПРПО

Предикторы	β	SE	Exp(B)	p
Константа уравнения	-4,819	1,204	0,781	0,345
ИАЖ <50 мм («маловодие») (*b1*)	1,067	0,117	4,684	0,001
Протеин С-реактивный (*b2*)	0,387	0,034	2,267	0,001
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (*b3*)	0,219	0,019	1,470	0,032

Примечание: SE – стандартная ошибка, Exp. (B) – отношение шансов предиктора; p – показатель значимости критериев предиктора

Итоговое уравнение по результатам регрессионного анализа:

$$y(\text{ВУИ}) = -4{,}819 + 1{,}067 \times x1 + 0{,}387 \times x2 + 0{,}219 \times x3,$$

где $x1$ - ИАЖ <50 мм («маловодие»): нет – «1»; да – «2»; $x2$ – концентрация С-реактивного белка в мг/л; $x3$ – значение коэффициента НЛС, определяемые у каждой пациентки с ДПРПО.

Для расчета вероятности развития ВУИ значение y включалось в формулу:

$$p(\text{ВУИ}) = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где p (ВУИ) – величина вероятности развития ВУИ у пациенток с ДПРПО, е - натурального логарифма основание.

Выходной, диагностически значимой информацией по результатам расчётов прогностической модели, является значение показателя p (ВУИ). Далее проведен поиск порогового значения p (ВУИ), позволяющего стратифицировать пару «пациентка с ДПРПО – новорождённый» по вероятности ВУИ (регрессионный анализ), и установлено, что значение p (ВУИ) ≥0,453 свидетельствует о высоком риске ВУИ при ДПРПО, тогда как критерий p (ВУИ) <0,453 позволяет заключить, что вероятность ВУИ среди новорождённых у пациенток с ДПРПО является низкой. Проведена оценка предикторных свойств способа оценки вероятности развития ВУИ среди женщин с ДПРПО (рисунок 18). Основываясь на результатах ROC анализа, выявлено, что значение AUC=0,802 95% ДИ (0,679-0,894); (p<0,001), что соответствовало «очень хорошему» качеству модели прогноза. При этом чувствительность

способа составила 79,2 95% ДИ (61,50-88,9), специфичность - 81,7 95% ДИ (62,7-94,6), диагностическая точность - 80,12 95% ДИ (74,63-85,84).

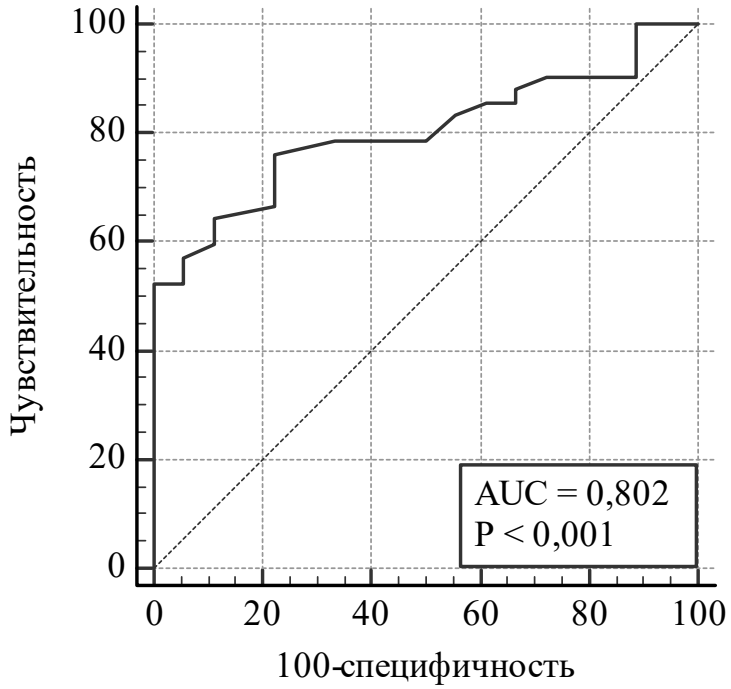


Рисунок 18 - Данные ROC анализа при оценке качества модели для определения риска реализации ВУИ в паре «пациентка с ДПРПО - новорождённый»

Таблица 66 – Результаты проверки адекватности модели оценки вероятности реализации внутриутробной инфекции при ДПРПО, n (%)

Исход беременности	*p* (ВУИ) ≥0,453	*p* (ВУИ) <0,453	ОШ (95% ДИ)	*p*
Реализация ВУИ (n=113)	92 (81,4%)	21 (18,6%)	17,52 (8,37-36,97)	<0,001
Нет реализации ВУИ (n=75)	15 (20,0%)	60 (80,0%)		

Примечание: *p* (ВУИ) – величина вероятности реализации клиники ВУИ у беременных с ДПРПО, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В таблице 66 представлены результаты корректности классификации пациенток с помощью модели предикции вероятности развития ВУИ при ДПРПО, указывающие эффективность прогностического метода для выборки, на которой разработан данный тест. Корректность классификации для обеих групп составила 80,85%.

Способ представлен в патенте Российской Федерации № 2745027 «Способ оценки риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» от 18.03.2021 г. Для практического применения прогностическая модель, являющаяся основой способа, включена в программный код «Калькулятора расчёта риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» (рисунок 19).

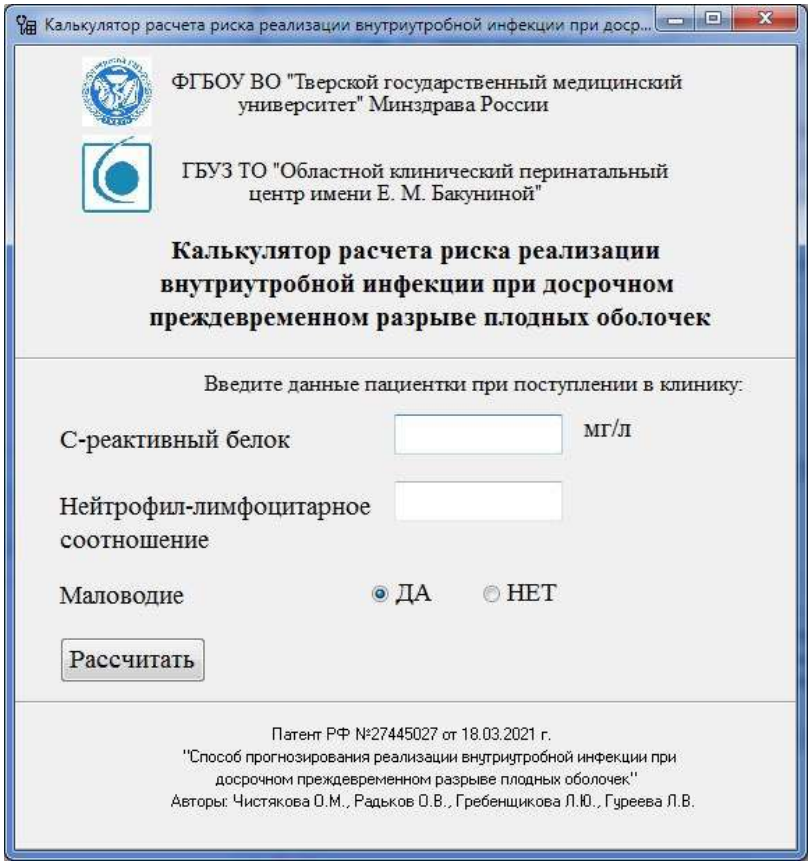


Рисунок 19 - Интерфейс «Калькулятора расчёта риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» (офлайн вариант)

Таким образом, значение резидуального объёма АЖ у пациенток с ДПРПО является независимым предиктором реализации ВУИ, обладающим наиболее значимым весом в клинически эффективной прогностической модели инфекционно-воспалительных заболеваний среди новорождённых, родившихся до срока.

3.7. Представление акушерской тактики при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод

Представлена схема акушерской тактики, рекомендованной к применению с учётом результатов оценки риска двух вариантов ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ (рисунок 20).

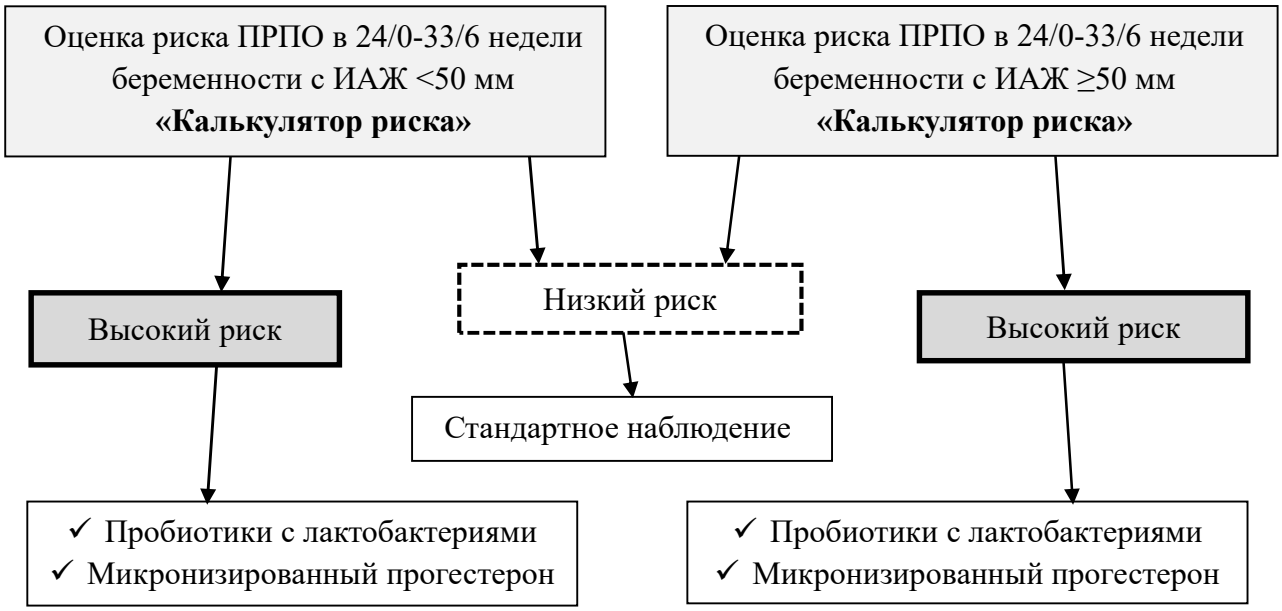


Рисунок 20 – Схема акушерской тактики по результатам оценки риска двух вариантов ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности

Выполняется оценка степени риска по указанным двум вариантам ДПРПО с помощью «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости <50 мм» и «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости ≥50 мм». При верификации степени риска (по одному или обоим вариантам ДПРПО), как высокой, рекомендуются к назначению препараты пробиотиков (влагалищные капсулы с лактобактериями, при отсутствии противопоказаний), длительность приёма не менее 30 дней, а также препарата прогестерона по 200 мг в сутки до 34-х недель гестации.

Клинический пример.

Пациентка Ш., 36 лет. На учёте по беременности с 7-8 недель. Соматический анамнез: хронический пиелонефрит. Данная беременность 3-я; в анамнезе: выкидыш в 10-11 недель; спонтанные ПР в 30-31 неделю гестации. Обследована в 12 недель: уровень PAPP-A 0,438 MoM; по данным цервикометрии шейки матки длина - 31,0 мм. Сделана оценка риска по двум вариантам ДПРПО с применением «Калькуляторов»; результаты на рисунке 21.

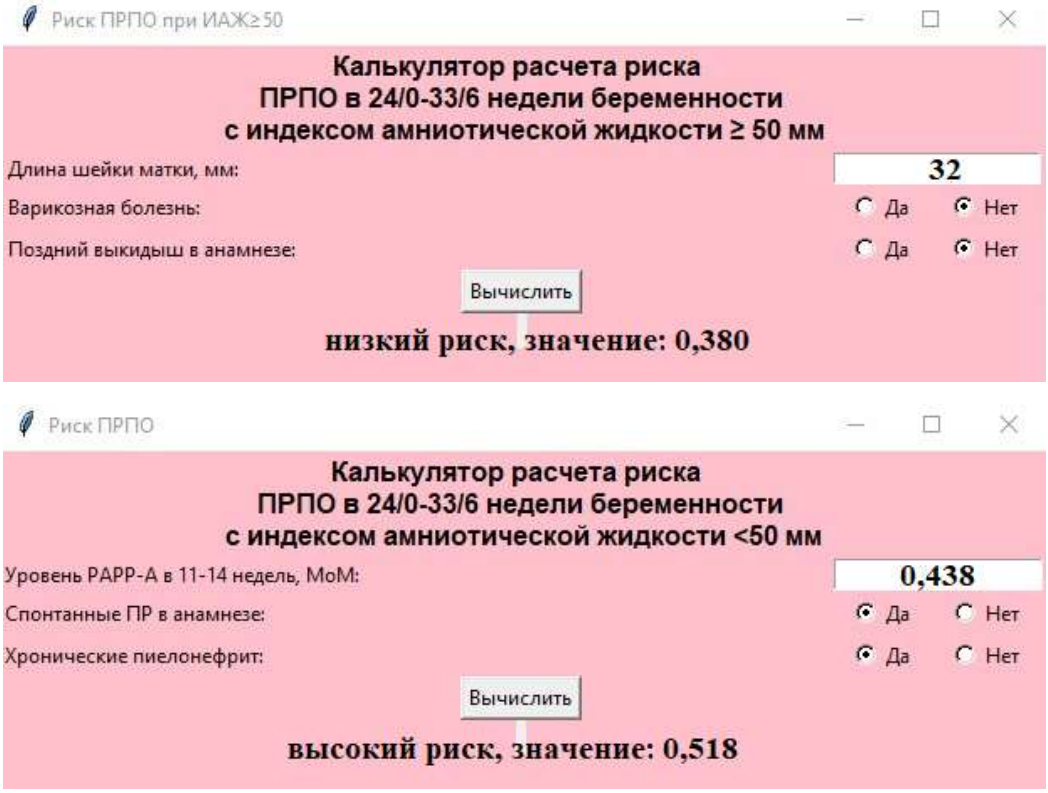


Рисунок 21 – Результаты оценки риска двух вариантов ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации пациентки Ш., 36 лет

Значение *p* (ИАЖ ≥50 мм) = 0,380, что указывает на низкий риск ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации с ИАЖ ≥50 мм; *p* (ИАЖ <50 мм) = 0,518 – высокий риск ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации с маловодием. В этой связи пациентке назначался прогестерон до 34-х недель беременности, а также лекарственные средства из группы пробиотиков с лактобактериями не менее 30 дней. В 30 недель у пациентки было обострение хронического пиелонефрита. Беременность у пациентки

завершилась самопроизвольными родами в затылочном предлежании в 38-39 недель, излитие околоплодных вод своевременное. Родилась живая, доношенная девочка, весом 3180,0 граммов, длиной 50,0 см, по шкале Апгар оценка - 7-8 баллов.

Представлена схема акушерской тактики в отношении пациенток с ДПРПО и маловодием (ИАЖ <50 мм) (рисунок 22). Схема реализуется при наличии у беременных, на момент госпитализации с ДПРПО, критериев допустимости реализации тактики выжидательной.

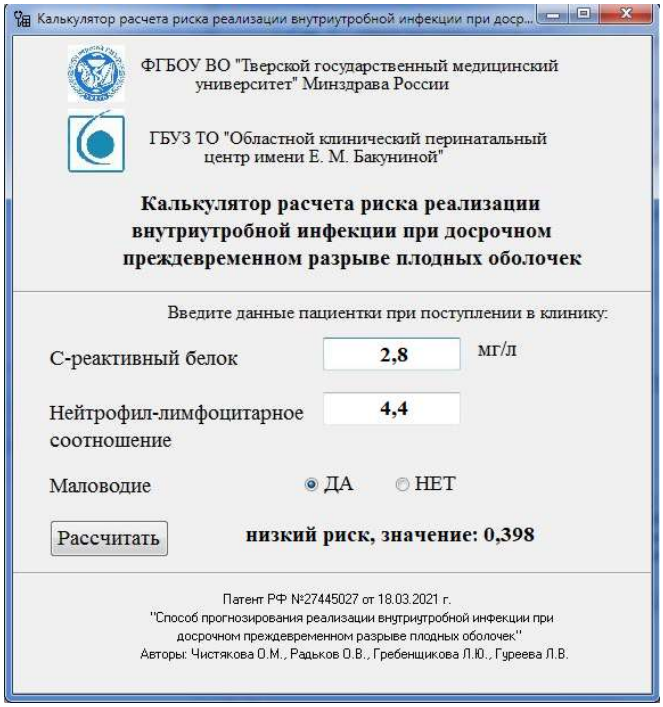
Рисунок 22 – Схема акушерской тактики у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности и ИАЖ менее 50 мм

Клинический пример.

Пациентка, М, 29 лет, поступила с диагнозом: «Беременность 30 недель. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Варикозная болезнь. Абортивный выкидыш в анамнезе». В анамнезе: самопроизвольный выкидыш в сроке гестации

11-12 недель. В течение данной беременности верифицировался аэробный вагинит. Осмотр: состояние удовлетворительное, температура тела 36,8ºС, пульс 78 уд/мин, АД 112/75 мм рт.ст. Родовой деятельности нет. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 136 уд/мин. В зеркалах: наружный зев шейки матки зияет, скудно подтекает светлая АЖ (специфический тест на излитие АЖ положительный). Результаты тестов: лейкоциты 9,7×10^9/л; нейтрофилы 7,2×10^9/л, лимфоциты 1,61×10^9/л; НЛС 4,4; протеин С-реактивный 2,8 мг/л; ультразвуковое исследование: ИАЖ=48 мм. Данные внесены в ячейки калькуляторов (рисунок 23 А; Б).

А.



Б.

Рисунок 23 - Результаты оценки риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов (А) и реализации ВУИ (Б) для пациентки М, 29 лет

Оба рассчитанных значения соответствовали низкому риску: родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов (0,412) и реализации ВУИ (0,398), соответственно, что при отсутствии противопоказаний для проведения тактики выжидательной, позволило продолжить пролонгирование беременности и вести пациентку в объёме, соответствующем предложенной акушерской тактике при ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации и ИАЖ <50 мм (пробиотические препараты с лактобактериями беременная получала в виде пероральных форм). Через 76 часов латентного промежутка произошли самопроизвольные роды, родился мальчик, весом 1390,0 г, длиной 40,0 см, с оценкой по Апгар 6-7-8 баллов. С рождения отмечались признаки РДС, ребёнок наблюдался в условиях ОРИТН, затем переведен в отделение для второго этапа выхаживания, а в дальнейшем выписан домой.

Рисунок 24 – Схема акушерской тактика у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности и индексом амниотической жидкости равным или более 50 мм

На рисунке 24 изложена схема акушерской тактики, относящейся к оказанию медицинской помощи пациенткам с ДПРПО при ИАЖ ≥50 мм, в случае возможности выжидательного ведения.

Клинический пример.

Пациентка К., 34 года, поступила с диагнозом: «Беременность 32 недели. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Отягощенный анамнез, касающимся деторождения или акушерских проблем». На учёте по беременности с 8-9 недель. В анамнезе: 2 года назад - ПР в 26-27 недель гестации, ребёнок умер на 7-е сутки (основная причина смерти – реализованная ВУИ). За год, предшествовавший данной беременности, болела новой коронавирусной инфекцией. Риск ПР по программе Astraia в 11-12 недель гестации – высокий. В течение беременности: угрожающий выкидыш, получала микронизированный прогестерон.

Осмотр: удовлетворительное состояние, температура тела 36,3°С, пульс 72 уд/мин, АД 108/70 мм рт.ст. Деятельности родовой нет. Ясное, ритмичное сердцебиение плода, до 140 уд/мин. При осмотре: наружный шеечный зев зияет, АЖ подтекает светлая (специфический тест на подтекание АЖ не проводился ввиду отсутствия сомнения в факте разрыва оболочек амниона). Результаты тестов: лейкоциты $9{,}0\times10^9$/л; нейтрофилы $6{,}1\times10^9$/л, лимфоциты $1{,}74\times10^9$/л; НЛС 3,5; С-реактивный белок 2,0 мг/л; ультразвуковое исследование: ИАЖ=79 мм; длина ШМ - 21 мм. Данные внесены в ячейки калькуляторов (рисунки 25.А и 25.Б).

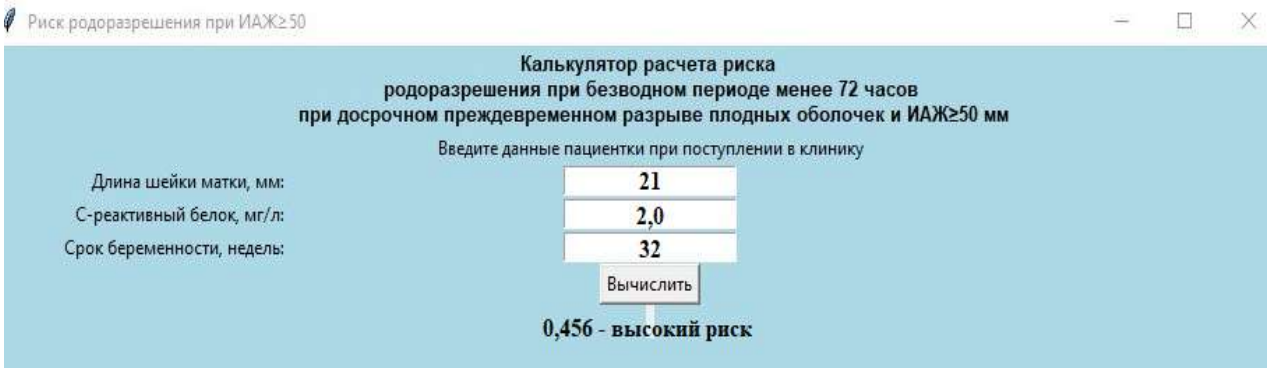


Рисунок 25.А - Результаты оценки риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов для пациентки К, 35 лет

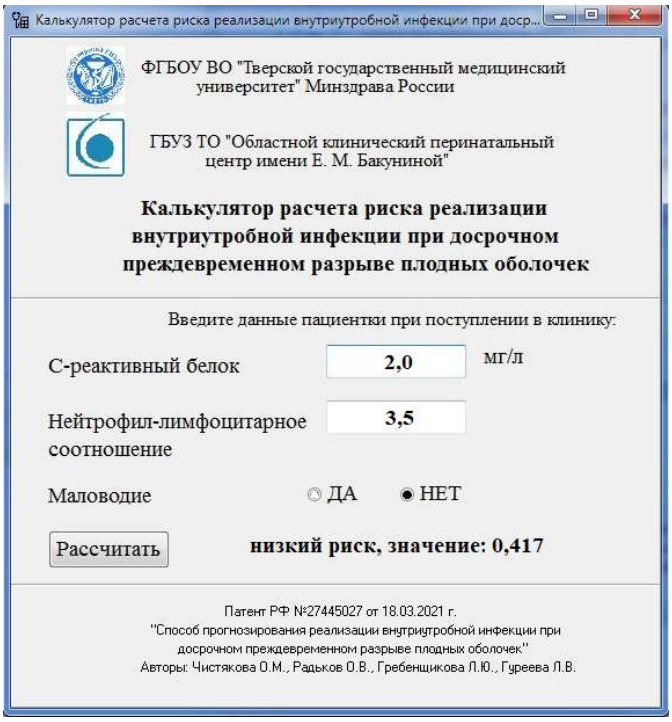


Рисунок 25.Б - Результаты оценки риска реализации ВУИ для пациентки К, 35 лет

Риск родоразрешения при безводном периоде <72 часов составил 0,456 (высокий), вероятность развития клиники ВУИ – 0,417 (низкий). При поступлении назначались антибактериальные препараты, проводилась профилактика РДСН полным курсом, нейропротекция плода магния сульфатом. Токолиз не проводился. Через 38 часов латентного промежутка отмечено развитие спонтанных родов. Родился недоношенный мальчик массой 1700,0 г, длиной 41 см, по шкале Апгар оценен в 7-7-8 баллов. С рождения отмечались явления дыхательных нарушений (РДС), наблюдался в ОРИТН, через 5 дней переведен в отделение на второй этап выхаживания новорождённых, затем был выписан домой.

Таким образом, в корректное прогнозирование вероятности: ПРПО в 24/0-33/6 недели; родоразрешения при безводном периоде <72 часов; развития ВУИ, позволяет улучшить подходы к акушерской тактике в отношении категории пациенток с ДПРПО, применять дифференциацию мер диагностики, лечения и профилактики в зависимости от резидуального объёма АЖ.

ГЛАВА. 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные эпидемиологии определяют ДПРПО, как главную причину (до 50%) спонтанного досрочного родоразрешения, а также как осложнение беременности, ассоциированное с значимым повышением частоты перинатальной заболеваемости и смертности [1, 55, 65, 87, 174]. Важнейшими клиническими проблемами ДПРПО являются бактериальная инвазия полости амниона и хориоамнионит, отмечаемые в 30-60% случаев ДПРПО и сопровождаемые внутриамниотической, а также плодовой воспалительной реакцией, связанной с неблагоприятными перинатальными исходами [4, 19, 60, 186]. С точки зрения реальной клинической практики, маловодие, выявляемое почти у половины беременных с ДПРПО, может являть патологическим фоном, ассоциированным с реализацией инфекционного фактора [42, 75, 170, 200]. Однако, результаты научных исследований, касающихся связи между олигогидрамнионом и неблагоприятными исходами гестации, остаются противоречивыми [93, 100]. Пролонгирование беременности при ДПРПО ассоциировано с повышением риска отслойки плаценты, развития ВУИ, нарушениями физического и психического развития новорождённого, однако эти риски снижаются с увеличением возраста гестации на момент рождения [57, 66, 197]. В этой связи адекватный прогноз вероятности реализации ВУИ и времени латентного промежутка мог бы играть решающее значение для выбора тактики врачом акушером-гинекологом у пациенток с ДПРПО и улучшения исходов для новорождённых.

Исходя из вышеуказанного, принимая во внимание научно-практическую актуальность и значимость проблемы ДПРПО, и с учётом недостаточной её разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Работа выполнялась в два этапа (ретроспективный и проспективный), для каждого из них сформированы группы в соответствии с критериями включения и невключения/исключения.

Согласно результатам первого этапа ретроспективного исследования выявлены клинические и анамнестические факторы, ассоциированные с ДПРПО для пациенток с ИАЖ <50 мм. К таковы относится возраст женщины ≥35 годам (ОШ=3,68) и дефицит массы тела до беременности (ОШ=5,32), на что так же

указано в ряде публикаций [43, 129, 199]. Однако есть и другое мнение, где именно ожирение выступает фактором риска ДПРПО [103, 104]. По нашим данным незарегистрированный брак, половой дебют до 15 лет и хронический пиелонефрит увеличивают риск ДПРПО с маловодием в 2,37, 4,64 и 5,37 раз соответственно, а первые роды при повторной беременности в 4,2 раза. Однако по другими данным риск ПРПО в гестационном сроке 24/0-33/6 недель среди нерожавших женщин повышен лишь в 1,6 раза, тогда как своевременные роды в анамнезе снижают риск этого осложнения гестации почти в 2 раза [104]. Неразвивающаяся беременность, отсутствие диспансерного наблюдения и ПР в анамнезе и недостаточный рост плода также ассоциированы с данным видом ДПРПО (ОШ=3,92, 8,82, 23,31 и 8,09 соответственно), причём спонтанные ПР, как правило, являются строгим предиктором спонтанного досрочного родоразрешения при последующей гестации [20, 105, 166, 174], однако в другой работе [68] этот факт подтверждения не находит.

По нашим данным оба крайних значения PAPP-A (<0,5 и ≥2,0) оказались связанными с ДПРПО с ИАЖ <50 мм, что может указывать на роль клеток хориона при формировании маловодия. Однако по мнению El-Achi V. и соавт. [104], PAPP-A, определённый в гестационном сроке 11-14 недель, не был определен как значимый предиктор ДПРПО. Результаты других авторов согласуются с нашими, но только в той части, что только PAPP-A <0,5 МоМ увеличивает риск ДПРПО, причём в этом случае требуется обязательный учёт прочих факторов риска [105, 166]. Длина шейки матки <25,0 мм в 11-14 недель может увеличивать риск ДПРПО в 50 раз [104, 166, 171]. По нашим данным, длина ШМ <25,0 мм только в 19-21 недель ассоциируется с повышенным риском ДПРПО, тогда как длина ШМ ≥35,0 мм в 11-14 недель значимо снижает вероятность этого осложнения беременности. Для пациенток с ДПРПО и ИАЖ ≥50 мм ассоциированными факторами являются: употребление табака, поздний выкидыш в анамнезе (ОШ=1,27 и 9,91), что подтверждается результатами других авторов [41, 53, 57, 199], а также длина ШМ в диапазоне 30,0-34,9 мм, в 19-21 неделю беременности (ОШ=2,35). Таким образом, определены два варианта ДПРПО, различающихся резидуальным объемом АЖ,

характеризующиеся специфическими для каждого предикторами, что обосновывает эффективный способ оценки риска ДПРПО.

На данном этапе работы изучалось клиническое значение олигогидрамниона у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности. Отмечено, что срок беременности при поступлении в стационар с ДПРПО был значимо меньше в группе с маловодием, что подтверждают результаты и прочих авторов, которые также отмечают обратную корреляцию между гестационным сроком при излитии околоплодных вод и тяжестью маловодия [66, 68, 84]. Однако есть мнение, что значимое уменьшение резидуального объема АЖ не связано со сроком ДПРПО [85] или же напротив, оказывается выше, чем у беременных с ИАЖ ≥50 мм [188]. Нами установлено, что при поступлении в акушерскую клинику у пациенток наблюдались особенности параметров лейкограммы и острофазных маркеров, ассоциированных с резидуальным объемом АЖ. Следует полагать, что полученные данные относительно циркулирующих факторов воспаления у беременных с ИАЖ <50 мм являются биомаркерами процессов, в значительной степени определяющих течение безводного периода после ДПРПО, а также исходы гестации для матери и новорожденного. Другими авторами также показано, что уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови на фоне повышения уровня С-реактивного протеина, ИЛ-6 и нейтрофил-лимфоцитарного соотношения (НЛС) выступают в роли предикторов воспалительного синдрома в амниотической полости и микробной её инвазии, а также хориоамнионита у беременных с маловодием при ПРПО, инициирующем сверхранние и ранние ПР [139, 149, 154]. В свою очередь, патогенез снижения количества лимфоцитов обусловлено активацией их апоптоза на фоне иммуносупрессии цитокинами с провоспалительным действием [181, 196]. Однако по мнению Günay T. и соавт. [195], ни один из маркеров воспаления, включая лейкоциты, С-реактивный белок, НЛС и тромбоциты, не связан с маловодием в гестационном сроке 24/0-33/6 недель.

Согласно нашим данным, наличие маловодия при ДПРПО ассоциировано с частотой хориоамнионита (клинического). Вместе с этим, в других научных публикациях была продемонстрирована прямая связь между ПРПО в 24/0-33/6 недель

гестации с ИАЖ <50 мм и хориоамнионитом [67, 178, 182], в которых также содержатся рекомендации по выделению беременных с олигогидрамнионом в группу высокого риска по реализации синдромов внутриамниотической микробной инвазии/воспаления. Однако некоторые авторы уточняют, что частота клинического хориоамнионита при ПРПО увеличивается в 26-29 недель, но не в 30-34 недели гестации [85, 195] или только маловодие по ИАЖ <30 мм (выраженное), увеличивает частоту хориоамнионита, а умеренное на него не влияет [84].Стоит отметить, что не все авторы придерживаются подобной точки зрения, так в некоторых работах связь между маловодием при ДПРПО и хориоамнионитом не подтверждается, хотя прямое влияние последнего на увеличение частоты неблагоприятных перинатальных исходов не оспаривается [68, 127, 194].

Установлено, что при маловодии отмечен более короткий безводный период. В этой части полученные нами данные тождественны мнению большинства авторов [84, 178, 181, 182, 185, 195], включая работы по активной тактике ведения пациенток с ДПРПО [153]. Однако существует и альтернативное мнение [85, 86, 153] или такая связь не подтверждается только для ПРПО в гестационном сроке 24-28 недель [66]. Вероятно, укорочение безводного периода среди пациенток с ИАЖ <50 мм связано с более ранним началом спонтанных ПР на фоне реализации синдрома внутриматочного воспаления, а также со значимо более частой необходимостью прекращения выжидательной акушерской тактики. Заслуживает внимания и высокая частота родоразрешения путём операции кесарева сечения у пациенток с маловодием. Относительно этого факта в научных работах отмечается наибольшее число разногласий. Одними авторами [75, 88, 210] подтверждаются наши данные, другие исследователи [158, 195, 200] отмечают отсутствие корреляции между маловодием при ПРПО в гестационном сроке 24/0-33/6 и частотой оперативных родов, но существуют и данные, согласно которым, напротив, пациентки с ДПРПО и ИАЖ <50 мм родоразрешаются оперативно реже, чем женщины без маловодия [68]. По мнению Tavassoli, F. и соавт. [194] наибольший вклад в структуру показаний для экстренного родоразрешения путём кесарева сечения при ДПРПО вносит дистресс плода, что подтверждается и нашими сведениями.

Нами установлено, что маловодие ассоциировалось с более низкой оценкой по шкале Апгар, как в сроке сверхранних (24/0-27/0 недель), так и ранних (28/0-33/6 недель) ПР. В этой части полученные нами данные тождественны заключениям других авторов [86, 93, 178], в том числе результатам, свидетельствующими о более низкой оценке по шкале Апгар в смешанной выборке новорождённых [101, 194]. Однако есть мнение, что данная зависимость не характерна для пациенток с ДПРПО и ИАЖ <50 мм, но появляется лишь при выраженном маловодии [188] или маловодие у недоношенных новорождённых не влияет на оценку по шкале Апгар вовсе [195]. Вместе с тем, недоношенные новорождённые от матерей с олигогидрамнионом имеют более низкий вес при рождении [84, 146], однако в нашей работе такая закономерность не выявлена. Значимости различий в частоте применения поддерживающих или полностью замещающих методов интенсивной терапии и реанимации для новорождённых в возрасте сверхранних ПР нами не установлено, но согласно результатам других авторов [86, 127] такую закономерность показать удалось. Олигогидрамнион при госпитализации в сроке беременности 28/0-33/6 ассоциировалось с более высокой частотой перевода детей в ОРИТН и проводимых мероприятий интенсивной терапии, что также было продемонстрировано в работе Mousavi A.S. и соавт. [85]. Однако ряд авторов не нашли связи между ИАЖ <50 мм и повышением частоты мероприятий интенсивной терапии (включая проведение ИВЛ и введение лёгочного сурфактанта) у новорождённых, а также продолжительностью лечения в ОРИТН [132, 178, 194, 196] или установили её только среди пациенток с ДПРПО и ИАЖ <30 мм [188].

Нами не выявлена ассоциация ИАЖ <50 мм с частотой развития раннего бактериального сепсиса у недоношенных новорождённых, однако другими исследователями выявлена связь между фактами генерализации инфекции и маловодием в сроке беременности 24-28 недель [85]. Объем АЖ вносит значимый вклад в развитие лёгких плода, вероятно, в этой связи маловодие при ДПРПО, по нашим данным, значимо увеличивало частоту РДСН, что указано и в других публикациях [42, 68, 204]. Вместе с тем, существует и противоположное мнение, когда олигогидрамнион при ДПРПО не влияет на увеличение частоты дыхательных нарушений среди

недоношенных новорожденный [74, 87, 101]. В нашей работе значимые показатели по частоте гибели в новорожденных получены для его общего показателя смертей в перинатальном и позднем неонатальном периоде в гестационном сроке 28/0-33/6 недель. Ряд авторов связывает маловодием при ДПРПО увеличение показателей перинатальной смертности среди новорожденных, рождённых при недоношенной гестации [188, 189, 200], однако в других работах этот факт опровергается [181].

При анализе параметров микробиоты влагалища среди пациенток с ДПРПО в обеих группах отмечаются значительные дисбиотические изменения в сторону превалирования следующих микроорганизмов: *Enterococcus faecalis, Gardnerella* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., а также отсутствие роста лактобацилл на питательных средах, что в некоторыми авторами расценивается как проявление исходно выраженного дисбиоза, который, в свою очередь, являет собой фактор риска ДПРПО [12, 43, 72, 86]. Другие авторы объясняют установленную закономерность результатом вытеснения лактобацилл условно патогенными аэробами [201]. В этой связи Сергеева А.В. и соавт. [50] указывают, что из всех фенотипов ПР, именно пациентки с ПР, инициированными ПРПО, имеют наименьшую частоту нормоценоза влагалища (лишь у 27,8% респонденток) на фоне значимо высокой частоты бактериального вагиноза, а совокупное количество дисбиотических нарушений у этих пациенток отмечается в 4 раза чаще, чем при неосложненной беременности. Снижение лактобациллярного пула в составе микробиоты влагалища находится в прямой корреляции с выраженностью внутриамниотического воспаления, уровнем ИЛ-6 в околоплодных водах, а также с продолжительностью безводного периода, гестационного возрастом при родоразрешении и частотой хориоамнионита [83]. Однако стоит отметить, что некоторые исследователи отвергают связь избыточного роста аэробов с дефицитом/отсутствием лактобацилл в биотопе влагалища или же вовсе указывают на достаточное количество *Lactobacillus* spp. в составе влагалищной микробиоты у беременных с ДПРПО [202, 212, 204]. Снижение количества лактобацилл может осуществляться за счёт разных их видов, так *Lactobacillus iners* у беременных с ДПРПО верифицировалось в нормальных количествах, тогда как верификация *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus gasseri* отмечалась значимо

реже [62]. В нашей работе удалось выделить 20 микроорганизмов в образцах вагинального содержимого, причём частота верификации бактерий, превысившая 10% порог у беременных с ИАЖ <50 мм была представлена: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp., *Bacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus faecium*., а у пациенток с ИАЖ ≥50 мм: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp., *Bacillus* spp., *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus xylosis*, *Staphylococcus haemolyticus*. Наши результаты тождественны данным других авторов, где особенностями микробиоты влагалища у беременных с ПРПО в гестационном сроке 24/0-33/6 недель является её большое разнообразие и нестабильность структуры бактериального сообщества, которые регистрируются в 8 раз чаще, чем при неосложненной гестации [98].

Беременных с маловодием характеризует значимо большая частота выделения бактерий *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli*, а также полное отсутствие в образцах дрожжевых диплоидных грибов рода *Candida,* что может являться результатом чувствительности данных грибов к изменению pH влагалищной среды, вытеснением их аэробной кишечной микрофлорой, а также прямой ассоциацией со сроком гестации [172, 173], который меньше именно у пациенток с ИАЖ <50 мм. Стоит также отметить, что только у женщин с маловодием количество микроорганизмов в диапазоне от 4 lg КОЕ/см^3 до 6 lg КОЕ/см^3 определено для *Micrococcus* spp, *Streptococcus* spp. и *Klebsiella pneumoniae*, тогда как среди беременных с ИАЖ ≥50 мм количество микроорганизмов более 4 lg КОЕ/см^3 в образцах отделяемого из влагалища не отмечалось. В работе Гусейновой Г.Э. и соавт. [8] указано также, что для общей выборки беременных с ДПРПО оказывается характерной умеренная или высокая концентрации *Escherichia coli* (10^4 - 10^7 КОЕ/мл) в монокультуре или в ассоциации, отмечаемая в 10 раз чаще, чем у респонденток с ПР и интактными амниотическими оболочками. Детекция *Klebsiella pneumoniae* в сочетании с более высокой частотой неблагоприятных исходов для новорожденных среди женщин с маловодием подтверждает

данные исследования [147, 159, 163], указывающего на связь колонизации данным микроорганизмом влагалища при ДПРПО и увеличением частоты хориоамнионита и РДСН. Согласно литературным данным, отмечается прямая взаимосвязь частоты выделения *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae* имеющих гемолитическую активность, с неблагоприятными перинатальными показателями [201], при том, что гемолизины бактерий облегчает их проникновение через клеточную мембрану макрофагов и хориоамниальных оболочек с последующим опосредованным повреждением плода [155]. Мы предполагаем, что у пациенток с маловодием реализация патогенной гемолитической активности микроорганизмов может быть более вероятна, что связано с особенностями влагалищной микробиоты, а также характером иммунного ответа у этих беременных, что приводит к ухудшению перинатальных исходов.

Установлено, что для пациенток с маловодием было характерно выделение монооксида азота (NO) как стафилококками, так и энтерококками. В свою очередь, стафилококки и энтерококки в составе влагалищной микробиоты беременных с ИАЖ ≥50 мм поглощали молекулы NO. Разнонаправленное изменение концентрации NO на тканевом уровне, в том числе, так или иначе определяет выраженность локальных воспалительных процессов и антимикробную защиту [192, 220]. В этой связи, любая динамика концентрации NO в тканях является маркером стадии и напряженности воспаления, что, в свою очередь, подтверждается клинико-лабораторными данными беременных с ДПРПО в обеих группах. В качестве классического газотрансмиттера сероводород обладает большим количеством эффектов, влияя на тонус артериол, оказывая защитное действие в отношении сердечно-сосудистой систему на уровне клеток, а также участвуя в регуляции воспаления, ограничивая в большинстве своих эффектов проявления воспалительного процесса в тканях [71, 123, 124]. В этой связи, можно полагать, что его повышенное выделение стафилококками у пациенток с ИАЖ <50 мм, а также выделение штаммами энтерококков беременных без маловодия (энтерококки в группе с маловодием H_2S не выделяли) создают картину регуляции процессов воспаления в манере, характерной для каждого варианта ДПРПО, определяемого резидуальным объёмом АЖ. Все

микроорганизмы (стафилококки и энтерококки), выделенные у беременных с ДПРПО, характеризовались продукцией СО. Однако, только штаммы энтерококков от пациенток с маловодием выделяли молекулы этого газотрансмиттера в значимо большей концентрации, чем беременные с ИАЖ ≥50 мм, что может свидетельствовать о формировании более напряженного воспалительного процесса в локации (и, вероятно, в зоне прямого влияния восходящего распространения инфекции) исследуемого биотопа. Данное заключение следует из данных о возможности прямого вовлечения монооксида углерода в регуляцию противовоспалительных, антипролиферативных эффектов, а также данных, что при избытке концентрации СО в тканях наблюдается активация процессов воспаления, миграция и секреции большинства клеток иммунной системы [10, 76, 190].

По нашим данным анамнестические факторы и особенности течения анализируемой гестации пациенток, различавшихся ИАЖ, по-разному ассоциировались с временем латентного промежутка. Так, у беременных с маловодием, болезни сердечно-сосудистой системы (ОШ=3,09), инфекционные заболевания с вовлечением респираторных путей (ОШ=2,72), угрожающий аборт (ОШ=5,13), увеличивали вероятность родоразрешиться в течение 72 часов после ДПРПО, а наличие у пациентки высшего профессионального образования выступало в этом плане защитным фактором (ОШ=0,36). В свою очередь, среди пациенток с ИАЖ ≥50 мм полное среднее образование (ОШ=0,11) было протективным фактором в отношении латентного периода <72 часов, а инфекции половых путей (ОШ=3,09) и инфекции мочевыводящих путей (ОШ=3,87) предрасполагали к такому исходу беременности. Стоит отметить, что большинство авторов не находят связи между латентным периодом и клинико-анамнестическими факторами женщин [67, 136, 181]. Однако по данным Point F. и соавт. [182] и Ronzoni S. и соавт. [89] такая ассоциация установлена для низкого расположения плаценты и паритета пациенток. Нами не установлена зависимость продолжительности латентного периода от показателей ИМТ пациенток, тогда как часть исследований отмечают избыточную массу тела и ожирение у беременных как значимые факторы более отсроченного спонтанного начала родовой деятельности при госпитализации с ДПРПО в гестационном сроке

24/0 (22/0) -33/6 недель [67, 68, 136]. Пациентки, родоразрешившиеся в течение 72 часов латентного периода имели больший срок гестации на момент ДПРПО, что не зависело от резидуального объема АЖ. Аналогичного мнения придерживаются ряд авторов [166, 182]. Однако в своей работе Müller H. [126] приводит противоположные, указывая, что с менее продолжительным латентным периодом связан и меньший гестационный срок на момент ДПРПО. Ожидаемо среди пациенток с ИАЖ <50 мм пролонгирование беременности более 72 часов положительно коррелировало со значимым увеличением частоты антенатального дистресса плода (ОШ=0,29). В свою очередь частота клинического хориоамнионита оказалась несвязанной с безводным периодом, а также резидуальным объемом АЖ. В этой части наше заключение поддержано и данными других авторов, где при исследовании гистологических данных не выявлено достаточных различий между гистологическим распространением инфекционного процесса и длительностью латентного промежутка [9, 84, 126]. Кроме того, умеренное маловодие при ДПРПО не являет собой фактор риска гистологического хориоамнионита, но становится таковым только в случае прогрессирования и снижении ИАЖ <30 мм, увеличивая его частоту в 3 раза [67, 98, 195]. Вместе с тем, само по себе маловодие при ДПРПО ассоциировано с родоразрешением в течение 7 суток безводного периода, но не в более коротком интервале времени (48 часов) [106]. Однако существуют и противоположное мнение, указывающее на увеличение риска хориоамнионита (клинического и гистологического), а также ПОНРП по мере увеличения латентного периода в пределах 3-7 суток [18, 181].

Стратификация беременных по ИАЖ позволила установить связь длины ШМ с продолжительностью латентного периода, и оказалось, что пациентки с маловодием имеют повышенный риск спонтанного начала родов при безводном периоде менее 72 часов при меньшем значении длины ШМ, чем респондентки без маловодия. Другие авторы также подтверждают, что пороговое значение длины ШМ ≤25 мм не влияет на риск родоразрешения в течение 72 часов после ДПРПО (установлено нами только для группы с маловодием), резонно указывая, что таковым предиктором может быть лишь длина ШМ менее 20 или менее15 мм [80, 182, 207].

Кроме того, Lee S.M. и соавт. [106] отвергают связь маловодия при ПРПО в 21/0-33/6 недель гестации с укорочением ШМ, подтверждая при этом такую связь для внутриамниотической инфекции/ воспаления. Наши данные для группы с ИАЖ ≥50 мм согласуются с мнением Uyan Hendem D. и соавт. [184], указавшим, что вероятность спонтанных родов с длиной ШМ <25 мм повышена почти в 2 раза, чем при более длинной. Однако эти же авторы в качестве предиктора развития родовой деятельности предлагают метод цервикального скольжения, который в свою очередь превосходит данные только цервикометрии более, чем в 5 раз. Важно отметить, что крайне мало изученным является процесс изменения структуры и «созревания» ШМ до начала спонтанных родов после ДПРПО, при том, что как обеспечение фетоплацентарными гормонами, так и интраамниальная инфекция/воспаление, несомненно могут играть важную роль в этом процессе [14, 106, 152, 167].

По нашим данным воспалительные маркеры из числа основных типов форменных элементов крови являются предикторами родоразрешения в течение 3-х суток, и среди пациенток с олигогидрамнионом к таким относятся повышенное количество лейкоцитов, нейтрофилов и пониженное количество лимфоцитов, а у женщин с ИАЖ ≥50 мм повышенное количество лейкоцитов. К аналогичному заключению пришли исследователи университетской клиники Лилля, указав, что количество лейкоцитов более 12×10^9/л относится к достоверным предикторам времени латентного промежутка [182]. Однако другие авторы заключают, что прогнозирование времени в течение, которого произойдет спонтанное родоразрешение у пациенток с ДПРПО на основании данных о количестве клеток лейкоцитарного ростка, не имеет значения для клиники [181, 165]. Гематологические относительные индексы являются чувствительными предикторами клинико-патологических процессов, связанных с воспалением [138, 148, 149, 196]. Таким образом, установленная нами связь уровня нейтрофил-лимфоцитарного соотношения (НЛС) и системного иммунно-воспалительного индекса (СИВИ) у пациенток с маловодием и значения НЛС у беременных с нормальным резидуальным объёмом АЖ с вероятностью родоразрешения в течение трёх суток, поддерживает провоспалительную концепцию спонтанного начала ПР, инициированных ДПРПО [22, 59, 161, 162]. По

нашему мнению, аналогичная ситуация касается островоспалительных протеинов, так уровень С-реактивного протеина был значимо выше среди беременных с временем латентного промежутка ≥72 часов, что не зависело от данных ИАЖ при поступлении. В этом ключе следует сообщение Ryu H.K. и соавт. [139], указывающее, что высокая концентрация С-реактивного протеина была независимым фактором риска родоразрешения в течение 3 суток, объясняя это прогрессированием воспаления, провоцирующего продукцию простагландинов, ведущую сокращениям матки и раскрытию шейки матки. Стоит добавить, что эти же авторы не подтверждают наличие маловодия в качестве фактора риска начала родов при времени латентного промежутка <72 часов. Однако другими исследователями уточняется, что предикторными свойствами относительно продолжительности латентного периода может обладать уровень С-реактивного протеина>5 мг/л, выявляемый не ранее 7-го дня после ДПРПО [169, 181]. Данные о влиянии других островоспалительных протеинов, ферритина и прокальцитонина, относительно их успешности предикции родоразрешения в течение 72 часов латентного промежутка, не подтвердились в нашей работе, что согласуется с результатами исследования Goldenberg R.L. и соавт. [160] и Torbe A. [206]. К вышесказанному можно добавить, что более высокие уровни противовоспалительных цитокинов у женщин с ДПРПО связаны с увеличением времени латентного промежутка до родов, вероятно, из-за уравновешивания провоспалительных эффектов [89].

Итогом данного этапа работы стало выявление независимых предикторов оценки риска родоразрешения при латентном периоде менее 72 часов в зависимости от резидуального объёма АЖ. Установлено, что срок беременности на момент ДПРПО, как самый строгий предиктор времени латентного промежутка, указанный в большинстве и других работ [9, 129, 153, 180], нашёл отражение в обеих моделях прогноза. Кроме того, воспалительные маркеры НЛС и С-реактивный белок оказались искомыми предикторами для пациенток с ИАЖ ≥50 мм и ИАЖ <50 мм, соответственно, а в первую модель включена также длина ШМ. В этой части наши данные тождественны результатам других исследователей. Так, Park K.H. и соавт. [165] рекомендует для прогнозирования времени латентного промежутка

использовать «инвазивную» и «неинвазивную» модели в состав, которых обязательно включать данные цервикометрии и маркеров воспаления. В свою очередь, Rizzo G. и соавт. [203] рекомендуют для указанной цели применять цервикальный индекс (длина дилатации цервикального канала к длине ШМ) в комбинации с данными по ИЛ-6.

Установлен характер ассоциация первичных данных состояния новорождённых с длительностью латентного периода и резидуальным объёмом АЖ. Выяснено, что дети, рождённые при времени латентного промежутка более 72 часов, характеризуются значимо большей массой и оценкой по шкале Апгар, чем в группе, где беременность пролонгирована менее 3-х суток. Однако такая закономерность оказалась характерно только в случае сохранения нормального резидуального объёма АЖ. Стоит отметить, что не всеми авторами установлена связь массы тела новорождённых с временем латентного промежутка при ДПРПО [183]. Согласно нашим данным, допустимое с клинической точки зрения пролонгирование беременности более 72 часов ассоциируется со снижением частоты РДСН вне зависимости от резидуального объёма АЖ. Однако только новорождённые в группе без маловодия при этом в 50 раз меньше требовали введения лёгочного сурфактанта и в 15 раз меньше нуждались в респираторной поддержке. Согласно же мнению других авторов, значимого влияния пролонгирования беременности более 3-х суток у пациенток, нестратифицированных по ИАЖ, на частоту респираторных нарушений и другие перинатальные показатели не оказывает [67, 126, 181, 182]. С другой стороны, Weiner E. и соавт. [68] отмечают, что увеличение времени латентного промежутка при маловодии не увеличивает общую заболеваемость новорождённых, но повышает при этом частоту РДСН. Определяющую роль для перинатальных исходов при ДПРОП, очевидно играет срок гестации, так укорочение времени латентного промежутка в 24-28 недель увеличивает общую заболеваемость новорожденных и частоту РДСН [66]. В свою очередь, пролонгирование беременности на 7 суток при сверхранних ПР ассоциировано со снижением риска неонатальной смертности в 2,4 раза и летальных исходов при РДСН в 3,3 раза, а при ранних ПР в результате ПРПО,

уменьшается вероятность летальных исходов по причине внутрижелудочковых кровоизлияний, и снижается частота РДСН [57].

По большинству позиций, касающихся интенсивного наблюдения и лечения недоношенных новорождённых, при более продолжительном времени латентного промежутка, в отсутствии маловодия отмечается снижение их частоты (госпитализация в ОРИТН и респираторная поддержка в 54 раза, высокочастотная ИВЛ в 6 раз, вазопрессорной и инотропной поддержки в 2,43 раза, введение лёгочного сурфактанта в 15 раз 14,93). В части необходимости госпитализации в ОРИТН и длительности госпитализации наши данные тождественны мнению других авторов [116, 158, 180], однако есть также мнение, что более продолжительное время латентного промежутка требует более частой терапии лёгочным сурфактантом у новорождённых в дальнейшем [126]. Адекватный объём АЖ определяет должное развитие плода (с фокусом на бронхолёгочную систему) и адаптацию новорождённых [68], с отсутствием достаточного объёма АЖ внутриутробно мы связываем стабильно высокую частота необходимости проведения мероприятий интенсивной терапии в отношении детей, у чьих матерей ИАЖ был менее 50 мм.

Результаты научных исследований указывают, что инфекционные заболевания новорожденных, такие как сепсис и внутриутробная пневмония с одинаковой частотой встречаются при различном времени латентного промежутка [9, 126, 175]. Другими авторами же отмечается повышение риска инфекционно-воспалительных заболеваний у новорождённых и потребности в мерах респираторной поддержки по мере увеличения продолжительности латентного периода после ДПРПО [17, 36, 89]. Существует также уточнение, что маловодие не влияет на частоту сепсиса в 24/0-33/6 недель [24, 183], а частота этого заболевания возрастает при ПРПО только в сроках сверхранних ПР (до 28 недель) при пролонгировании беременности на 48 часов и более. В части риска реализации ВУИ нами получены собственные данные, исходя из которых следует, что у респонденток с ИАЖ <50 мм частота инфекционно-воспалительных заболеваний у новорождённых при пролонгировании гестации более 72 часов снижалась (ОШ=3,30). Можно полагать, что на этот показатель могло оказать влияние проведение антибиотикопрофилактики, входящей в

протокол ведения пациенток с ПРПО в гестационном сроке 24/0-33/6 недель [41, 42]. Ряд исследований указывают на увеличения риска нарушений со стороны центральной нервной системы (в частности развитие церебральной лейкомаляции) у новорождённых в корреляции с временем латентного промежутка при ДПРПО, что может быть связано с синдромом воспалительной ответной реакции плода [116, 175, 199]. По нашим данным, действительно, пролонгирование беременности при сроке беременности на момент ДПРПО 24/0-33/6 недель, оказалось ассоциированным с увеличением частоты церебральной лейкомаляции у недоношенных новорождённых, что в свою очередь, не зависело от исходного резидуального объема АЖ. Данный феномен, требует дальнейшего изучения неонатологических аспектов проблемы ДПРПО с поиском предикторов развития церебральной лейкомаляции. Таким образом, перинатальные исходы при ДПРПО в случае применения выжидательной тактики зависят от резидуального объёма АЖ, что нужно учитывать при ведении данной категории пациенток.

Были выявлены клинико-анамнестически факторы ассоциированные с реализацией ВУИ: средне неполное образование (ОШ=2,54), хронический пиелонефрит (ОШ=7,98), ПР в анамнезе (ОШ=5,58), угрожающий выкидыш (ОШ=2,62). Однако влияние ИМТ пациенток на вероятность реализации ВУИ установлено не было, хотя, по мнению других авторов, избыточная массой тела и клинически выраженное ожирение являются строгими факторами риска инфекционно-воспалительных заболеваний у новорождённых [103, 129, 137]. Нами установлено, что гестационные сроки при поступлении с ДПРПО и на момент родоразрешения ассоциировались с реализацией ВУИ. Другими авторами также показано, что риск неонатального сепсиса при ДПРПО находится в обратной корреляции от срока ПРПО и срока родоразрешения, которые в отношении реализации ВУИ имеют наибольший вес [89, 110, 137, 175]. В этой связи для ранних ПР в результате ПРПО, рекомендованы пороговые значения гестационных сроков «на момент ПРПО» и «на момент родов» для прогнозирования ВУИ [57]. Согласно современной концепции перинатальной инфектологии хориоамнионит и клинические формы ВУИ с ранним началом - звенья одной патогенетической цепи [85, 119, 150]. С этим положением согласуются

наши данные, когда реализация ВУИ ассоциировалась с клиническим хориоамнионитом (ОШ=6,83). В свою очередь, гистологический хориоамнионит также сопровождается увеличением частоты всех форм ВУИ, что обосновывает использование провоспалительных биомаркеров для прогнозирования исходов для новорожденного [98, 163, 167, 208]. Однако, есть мнение, что у 25% пациенток с клиническим хориоамнионитом, родивших детей с признаками ВУИ, маркеры воспаления в АЖ не определяются, а до 60% проб околоплодных стерильны [46].

Не было установлено значимых различий в частоте длины ШМ <15 и диапазоном от 15 до 25 мм между группами пациенток с реализацией ВУИ и без таковой, однако была отмечена значимо более высокая частота верификации длины ШМ >25 мм, которая была всё-таки характерна для вторых. В части отсутствия связи между длиной ШМ <15 мм и частотой ранних инфекционно-воспалительных у новорождённых наши данные согласуются с мнением Sousa C.R. и соавт. [80]. Однако, опубликованы данные, согласно которым, укорочение длины ШМ может быть связано интраамниальным воспалением/инфекцией по механизму ослабления защиты от восходящей инфекции, а также повышенным уровнем ИЛ-6 и ИЛ-8 в околоплодных водах [100, 106, 169, 203].

Ультразвуковые маркеры, характеризующие систему мать-плацента плод, предлагаются в качестве неинвазивных предикторов клинических проявлений ВУИ при ДПРПО [4, 46, 164, 209]. По нашим данным, именно определение резидуального объема АЖ, основанное на анализе ИАЖ, оказалось наиболее значимым предиктором данного исхода гестации. Стоит отметить, что результаты ряда научных работ солидарны с нашим заключением и отводят маловодию роль определяющего фактора реализации инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорождённых [65, 85, 93, 101, 200]. Вместе с тем, по данным Макухиной Т.Б. и соавт. [4] значимость ИАЖ, как ультразвукового маркера ВУИ, сопоставима с оценкой тимико-торакального отношения плода и сладжа в околоплодных водах, причём частоту последнего мы также выявили, как значимо большую среди пациенток, родивших детей с признаками ВУИ. С другой стороны, стоит обратить внимание на данные Aviram A. и соавт. [211], которые указали, что ультразвуковые

маркеры, включая оценку ИАЖ, не являются клинически значимыми в отношении прогнозирования неблагоприятных исходов для недоношенных новорожденных при ДПРПО. Кроме того, в некоторых работах ассоциация маловодия с ВУИ не установлена, причём относится это и выраженному маловодию (ИАЖ <30 мм) [66, 75, 99]. Однако зарубежные авторы в качестве форм ВУИ приводят только ранний бактериальный сепсис новорожденного, поэтому составить представление об общей картине связи заболеваемости ВУИ с маловодием не представляется возможным.

Наиболее рациональными с клинической точки зрения предикторами осложнений у матери, внутриутробного плода и новорождённого, ассоциированных с инфекцией, является верификация синдромов бактериальной инвазии полости амниона и внутриамниотического воспаления неинвазивными методами [137, 148, 154, 167, 193]. Таковыми, в соответствии с полученными данными, из показателей лейкоцитарного ростка могут быть: количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, а также относительные индексы НЛС, СИВИ и ЛМИ. Помимо этого, среди лабораторных предикторов ВУИ перспективными, по нашему мнению, выглядят тромбоцитарные маркеры: количество тромбоцитов, тромбокрит, средний объём и ширина распределения тромбоцита. Имеются также данные о пороговых значениях тромбокрита, определяющего повышения риска дыхательных нарушений у новорождённых в 3,9 раз, и НЛС, ассоциированного с повышением риска сепсиса в 1,9 раз [161, 208] и СИВИ, обладающего 83,3% чувствительностью и 85,7% специфичностью относительно предикции ВУИ [193].

Существует мнение, что только уровень С-реактивного протеина, но не прокальцитонина или количество лейкоцитов у матерей, чьи дети страдали ВУИ был значимо выше такового в группе с условно здоровыми детьми [85, 164, 206], или же значимых различий между родоразрешёнными пациентками с новорождёнными, имевшими локализованные и генерализованные формы ВУИ и женщинами со здоровыми детьми, по уровню С-реактивного белка и лейкоцитов не установлено [15]. Однако в работе Kong X. и соавт. [163] показано, что модель, включающая лейкоциты и С-реактивный белок наиболее клинически значима для

прогнозирования морфологических исходов бактериальной инвазии полости амниона и внутриамниотического воспаления. В нашей работе С-реактивный белок установлен как независимый предиктор реализации ВУИ, причём к аналогичному заключению приходят и другие авторы, определяя этот островоспалительный протеин вместе с ИЛ-6 в качестве эффективных прогностических маркеров ВУИ [140, 145, 164]. Согласно нашим данным, группы с реализацией ВУИ характеризовались повышенным уровнем ферритина. В этой части наши данные тождественны мнению других исследователей [189, 192]. Однако есть данные, согласно которым предикторные свойства ферритина установлены только для раннего бактериального сепсиса новорожденных, но не для других клинических форм ВУИ [160].

Учитывая установленный нами факт выраженного дисбиоза микробиоты влагалища, выявляемого при обоих вариантах ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, основываясь научных данных других исследователей, описывающих дисбиотические состояния влагалищной микробиоты в течение всего периода гестации, предшествовавшего ДПРПО [62, 98, 214], а также перспективность вагинальных пробиотиков для снижения риска дородового излития околоплодных вод при недоношенной беременности [82, 212], для профилактических мер нами рекомендованы препараты с пробиотическими свойствами. Назначение микронизированного прогестерона по 200 мг в сутки до полных 34 недель гестации. Данная рекомендация основана на том, что, согласно нашим данным, рассчитываемый с помощью разработанных калькуляторов риск ДПРПО, определяет беременных в группу высокого риска по одному из изучаемых вариантов ДПРПО, тогда как существующая в настоящее время система оценки риска ПР не предусматривает ответ: за счёт какого фенотипа ПР может произойти досрочное спонтанное (или индуцированное) родоразрешение при имеющемся высоком риске такого исхода беременности [33, 40, 54, 58]. С другой стороны, в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России «Преждевременные роды» [41], спонтанные ПР и поздний спонтанный выкидыш, которые определена нами в качестве предикторов вариантов ДПРПО, самостоятельно могут являться основанием для профилактического назначения прогестерона. Согласно нашим данным, в формировании риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности

вносит вклад длина ШМ (фактор, ассоциированный с ДПРПО и независимый предиктор этого осложнения беременности). Связь длины ШМ в I-II триместрах беременности и риском ДПРПО показана и объяснён её патогенез также в работах ряда исследователей, причём в разных популяциях респонденток на значительных выборках [105, 152, 166].

Согласно предложенной схеме акушерской тактики в отношении пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации при допустимости применения у данной категории пациенток выжидательной тактики, рекомендуется проведение ряда лечебно-профилактических мероприятий с учётом стратификации по остаточному объёму околоплодных вод. Токолиз при высокой вероятности родов в течение 72 часов должно проводится по совокупности данных, включающих риск и клиническую ситуацию каждой конкретной пациентки в сроке гестации до 32 недель [41, 42, 128, 172]. В связи с установленным фактом неблагоприятного влияния маловодия (ИАЖ <50 мм) на характер течения безводного периода и состояние плода, регламентированный объём (кратность) мониторинга в отношении беременной и плода [17, 41, 42, 86] должен быть повышен. В свою очередь на начальном этапе наблюдения у беременных с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности и ИАЖ ≥50 мм объём мониторинга соответствует регламентированному. По нашему мнению, назначение пробиотических препаратов при ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации в случае применения выжидательной тактики является необходимой мерой. Рекомендация обоснована фактами верификации выраженного дисбиоза влагалища у обследованных пациенток, причём независящими от резидуального объёма АЖ. Помимо этого, в настоящее время отмечается накопление научных данных и практического опыта по применению пробиотиков у беременных с ДПРПО (например, на основе *Lactobacillus fermentum*), которые свидетельствуют о том, что назначение таких препаратов в сочетании с антибиотиками связано со значимым увеличением латентного периода и веса новорождённых, а также снижением частоты заболеваний у детей, их перевода и продолжительности лечения в ОРИТН [62, 72, 212, 213]. Однако при назначении пробиотиков стоит учитывать, что их клиническая эффективность в большинстве случаев наиболее выражена при применении до 7 суток [176].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определён клинико-анамнестический портрет пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, различающихся резидуальным объёмом АЖ, а на основании выделенных независимых предикторов каждого из двух вариантов ДПРПО разработаны модели, позволяющие стратифицировать беременных по уровню риска этого осложнения гестации для целевого осуществления комплекса профилактических мер. Определены особенности состава влагалищной микробиоты и спектра выделяемых газотрансмиттеров у пациенток с ДПРПО в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, что позволило обосновать направления профилактики изучаемых вариантов гестационных осложнений. Установлены независимые предикторы времени латентного промежутка у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности в зависимости от резидуального объёма АЖ, что позволило обосновать способ верификации пациенток высокого риска по родоразрешению в течение 72 часов после ДПРПО. Показана роль резидуального объёма околоплодных вод, как наиболее значимого предиктора реализации ВУИ при ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, включённого в состав клинически эффективного способа прогнозирования врождённых инфекционно-воспалительных заболеваний у новорождённых. Вышесказанное позволило обосновать акушерскую тактику при ДПРПО в зависимости от резидуального объёма АЖ и рекомендовать её положения для повсеместного внедрения в клиническую практику медицинских учреждений системы родовспоможения.

Перспективами дальнейшей работы является тестирование и валидация инструментов прогнозирования ДПРПО, времени латентного промежутка и реализации ВУИ на выборках пациенток в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, включая мультицентровой формат данных исследований, а также вопросы динамического мониторинга микробиоты в группах высокого риска по разным вариантам ДПРПО, и непосредственно у беременных ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, в том числе в условиях применения препаратов с пробиотическими свойствами с оценкой их клинической эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Независимыми предикторами ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности у пациенток с ИАЖ <50 мм являются: спонтанные преждевременные роды в анамнезе (ОШ=23,31); хронический пиелонефрит (ОШ=5,37); уровень PAPP-A в 11-14 недель гестации, измеряемый в МоМ (ОШ=0,47), а у беременных с ИАЖ ≥50 мм: длина шейки матки в 11-14 недель гестации, измеряемая в мм (ОШ=0,35); варикозная болезнь (ОШ=4,18) и поздний выкидыш в анамнезе (ОШ=9,91).
2. Остаточный объём околоплодных вод при ПРПО в сроке 24/0-33/6 недель беременности определяет два различных варианта течения безводного периода и исхода недоношенной гестации, когда с маловодием ассоциируются: меньший срок беременности при излитии околоплодных вод (p=0,030); менее продолжительный безводный период (p=0,034); хориоамнионит (ОШ=2,95); дистресс плода (ОШ=2,30), а в отношении новорождённых: оценка по шкале Апгар <7 баллов на 1-ой (ОШ=1,81) и 5-ой минуте (ОШ=3,38); респираторный дистресс-синдром (ОШ=2,22); врождённая пневмония (ОШ=2,42); бронхолёгочная дисплазия (ОШ=3,28); внутрижелудочковые кровоизлияния (ОШ=1,98); необходимость перевода в ОРИТН (ОШ=2,68); проведение респираторной поддержки (ОШ=2,68); введение лёгочного сурфактанта (ОШ=2,22); частота смерти в перинатальном и позднем неонатальном периоде (ОШ=4,18).
3. Для всех пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности характерны выраженные дисбиотические изменения микробиоты влагалища с превалированием частоты встречаемости *Enterococcus faecalis, Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp. и *Bacillus* spp. при полном отсутствии лактобацилл. Маловодие у беременных с ДПРПО ассоциировано с колонизацией *Staphylococcus aureus* (ОШ=2,18); *Bacillus subtilis* (ОШ=4,40); *Escherichia coli* (ОШ=2,08); *Klebsiella pneumoniae* (ОШ=2,83), а также высоким и умеренным количеством (4 lg КОЕ/см^3 - 6 lg КОЕ/см^3) определения условно-патогенных микроорганизмов. Спектр продуцируемых и потребляемых стафилококками и энтерококками

влагалища сигнальных газовых молекул у пациенток с ДПРПО связан с местной воспалительной реакцией в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.

4. Независимые предикторы безводного периода менее 72 часов при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности у пациенток с ИАЖ <50 мм: срок беременности (ОШ=3,25); нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (ОШ=1,09), а с ИАЖ ≥50 мм: срок беременности (ОШ=1,28); длина шейки матки (ОШ=0,49); уровень С-реактивного белка (ОШ=1,14), определяемые при поступлении в клинику. Пролонгирование гестации более 72 часов у пациенток с ИАЖ ≥50 мм связано с более высокой оценкой новорождённых по шкале Апгар на 1-ой (p=0,012) и 5-ой (p=0,029) минутах, снижением у детей частоты: перевода в ОРИТН (ОШ=0,01); проведения респираторной (ОШ=0,01) и вазопрессорной поддержки (ОШ=0,41); введения лёгочного сурфактанта (ОШ=0,06); респираторного дистресс-синдрома (ОШ=0,14), а у пациенток с ИАЖ <50 мм только со снижением частоты респираторного дистресс-синдрома (ОШ=0,02) и врождённой пневмонии (ОШ=0,30).
5. Остаточный объём околоплодных вод (ОШ=4,68) вместе с уровнем С-реактивного белка (ОШ=2,26) и нейтрофил-лимфоцитарного соотношения (ОШ=1,47) является независимым предиктором реализации внутриутробной инфекции при ДПРПО и обладает в этом отношении наибольшим прогностическим весом.
6. Соблюдение положений разработанной акушерской тактики позволяет определять целевые группы риска клинических вариантов ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности для своевременного проведения в их отношении профилактических мероприятий, а в случае возникновения ДПРПО, учитывая значения остаточном объёме околоплодных вод, оказывать персонализированный комплекс лечебно-профилактических мероприятий по улучшению перинатальных показателей среди пациенток с данным осложнение беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам комплекс регламентированных мероприятий по ведению беременности следует дополнить анализом риска ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации по двум вариантам этого осложнения гестации. В ячейки «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости <50 мм» и «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости ≥50 мм» необходимо ввести индивидуальные данные предикторов. Беременным высокого риска рекомендовать по 200 мг в сутки микронизированного прогестерона до 34 недель беременности и препараты пробиотиков не менее 30 дней.
2. При поступлении в стационар пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности необходимо стратифицировать по остаточному объёму околоплодных вод и проводить оценку риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов с помощью «Калькулятора риска родоразрешения при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и безводном периоде менее 72 часов с ИАЖ <50 мм» или «Калькулятора риска родоразрешения при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и безводном периоде менее 72 часов с ИАЖ ≥50 мм». Согласно установленному риску родоразрешения при безводном периоде <72 часов (высокий/низкий) провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий, а также мониторинг матери и плода согласно предложенной акушерской тактике в зависимости от остаточного объема околоплодных вод.
3. Всем беременным, поступающим в стационар с ДПРПО, провести сбор данных относительно предикторов реализации ВУИ и с помощью «Калькулятора риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» (доступен по ссылке okpcto.ru/krrr.php) провести оценку её риска. Пациенткам низкого риска по реализации ВУИ при отсутствии иных противопоказаний к пролонгированию беременности, следует продолжить наблюдение с объёмом мониторинга матери и плода, зависящим от остаточного объёма околоплодных вод. Беременным высокого риска инициировать

проведение междисциплинарного консилиума для уточнения дальнейшей тактики ведения, и проводить мониторинг состояния матери и плода с повышенной кратностью вне зависимости от остаточного объёма околоплодных вод на момент госпитализации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЖ	амниотическая жидкость
БЛД	бронхолёгочная дисплазия
ВЖК	внутрижелудочковые кровоизлияния
ВУИ	внутриутробная инфекция
ДИ	доверительный интервал
ДПРПО	досрочный преждевременный разрыв плодных оболочек
ДТП	детектор по теплопроводности
ИАЖ	индекс амниотической жидкости
ИВЛ	искусственная вентиляция лёгких
ИМТ	индекс массы тела
ИЛ	интерлейкин
ИППППП	инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
КОЕ	колониеобразующие единицы
ЛМИ	лимфоцитарно-моноцитарный индекс
НЛС	нейтрофил-лимфоцитарное соотношение
ОР	относительный риск
ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых
ОШ	отношение шансов
ПАМГ-1	плацентарный альфа-микроглобулина-1
ПИД	пламенно-ионизационный детектор
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПР	преждевременные роды
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
ПСИФР-1	фосфорилированная форма протеина-1 связанного инсулинопо-добного фактора роста
РДСН	респираторный дистресс-синдром новорождённых

СД	сахарный диабет
СИВИ	системный иммунно-воспалительный индекс
ТЛС	тромбоцит-лимфоцитарное соотношение
ШМ	шейка матки
ЭЗД	электронозахватный детектор
AUC	area under the ROC curve (площадь под ROC кривой)
CH_4	метан
CO	оксид углерода II
CO_2	оксид углерода IV
CPAP	continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях)
FIRS	fetal inflammatory response syndrome (синдром воспалительной реакции плода)
H_2	водород
H_2S	сульфид водорода
MoM	multiple of median (кратное медианы)
N_2	азот
NO	монооксид азота
O_2	кислород
PAPP-A	связанный с беременностью плазменный протеин А
ppm	parts per million (частей на миллион)
SE	стандартная ошибка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 1080.
2. Болотских, В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения / В.М. Болотских, Ю.П. Милютина // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - № 4. - С. 104-116.
3. Боярский, К.Ю. Микробиом репродуктивной системы человека / К.Ю. Боярский, Е.И. Кахиани // Проблемы репродукции. – 2019. – Т.25, №4. – С. 34.
4. Верификация внутриутробной инфекции методом серошкальной эхографии у пациенток с преждевременными родами / Т.Б. Макухина, Н.В. Кривоносова, Г.А. Пенжоян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. -Т.14, №4. – С. 620-624.
5. Газовый спектр сигнальных молекул, выделяемых вагинальными стафилококками от женщин при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и маловодии / О.М. Чистякова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. -2024. – Т.69, №.6 – С.293-299.
6. Гуреева, Л.В. Значение ультразвуковой цервикометрии для прогнозирования преждевременных родов у беременных с нормальной массой тела и ожирением / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, Л.Ю. Гребенщикова, О.В. Радьков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т.21, №5. – С. 90-95.
7. Гуреева, Л.В. Предикторы исхода беременности при преждевременных родах / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, А.А. Радионов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. - 2021. - № 6. - С. 187-190.
8. Гусейнова, Г.Э. Роль микробиоты влагалища при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / Г.Э. Гусейнова, З.С. Ходжаева, В.В. Муравьева // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 1. - С. 20-25.

9. Дородовое излитие вод до 34 недель беременности. Выбор безопасного безводного периода / Л.Д. Белоцерковцева, В.В. Панкратова, С.Е. Иванников [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2020. - Т.19, №1. - С. 83-89.
10. Досова, С.Ю. Исследование вагинального микробиома женщин с привычным невынашиванием беременности, а также спектра выделяемых ими газовых сигнальных молекул / С.Ю. Досова, И.И. Стольникова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020. - Т.64, № 1. - С.84-90.
11. Дударева, Ю.А. Течение, исход беременности и акушерская тактика при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-32 недели / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, О.Н. Фильчакова // Российский медицинский журнал. – 2018. Т. 24, №5. - С. 237-241.
12. Дятлова, Л.И. Особенности микробиоценоза влагалища при преждевременном разрыве околоплодных мембран при сроках гестации 22-34 недели / Л.И. Дятлова // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 3-4. – С. 502-506.
13. Енькова, Е.В. Преждевременный и своевременный разрыв околоплодного пузыря в третьем триместре: исходы для матери и ребёнка / Е.В. Енькова, А.С. Фомина, В.В. Енькова, О.В. Хоперская // Медицинский Вестник Юга России. – 2021. – Т.12, №4. – С. 12-19.
14. Значение индекса амниотической жидкости в прогнозировании постнатального исхода при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / О.В. Макаров, П.В. Козлов, Н.Н. Николаев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т.4, №5. - С.69-71.
15. Иммунорегуляторные и транспортные белки как маркеры антенатального прогноза состояния недоношенных детей при преждевременном разрыве плодных оболочек / Е. Ю. Григорьева, Л.В. Ренге, Л.Г. Баженова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. - №3. - С. 148-154.

16. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хорионамнионит). Клинические рекомендации. М. ; 2021. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
17. Инфекционные особенности последа при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22^0-36^6 в зависимости от продолжительности безводного периода / Н.Н. Елизарова, Н.В. Артымук, М.В. Турнёва [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2017. – Т69, №2. – С. 17-22.
18. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - №4. - С. 14-18.
19. Князев, С.А. Роды до срока. Проблемы, перспективы, действующие нормативы / С.А. Князев; под ред. В.Е. Радзинского. – М. : Редакция журнала Status Praesens, 2023. – 128 с.
20. Козлов, П.В. Недоношенная беременность, осложненная преждевременным разрывом плодных оболочек / П.В. Козлов, О.В. Макаров, Н.Н. Володин. М: Ман-ПРИНТ, 2012. – 132 с.
21. Кондриков, Н.И. Патология матки. Руководство для врачей / Н.И. Кондриков, И.В. Баринова. М: Практическая медицина, 2019. - С. 352.
22. Котомина, Т.С. Эмпирическая антибактериальная профилактика при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке гестации 22–34 недели / Т.С. Котомина, А.Д. Подтетенев, М.М. Буржунова // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2019. – Vol.2, №3. – С. 177-180.
23. Краснопольский, В.И. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе. Тактика ведения / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13, №4. – С. 82-85.
24. Кузнецова, Н.Б. Родоразрешение при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель: тактика ведения, перинатальные исходы / Н.Б. Кузнецова, В.С. Дыбова // Акушерство и гинекология. – 2022. - №11. С. 67-74.

25. Кузьмин, В.Н. Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2018. - № 3. – С. 34-38.
26. Левинсон, У. Медицинская микробиология и иммунология / У. Левинсон ; пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук, проф. В. Б. Белобородова. – 3-е изд., испр. – М. : Лаборатория знаний, 2023. - 1181 с.
27. Метаболическая активность высокоантагонистических штаммов лактобацилл здорового человека / В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, Е.А. Беляева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. - №4. – С. 11-23.
28. Микробиологические особенности и перинатальные исходы у пациенток с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек и маловодием / О.М. Чистякова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т.71, №4. – С. 75-84
29. Михайлов, А.В. Ведение беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, И.В. Рогожина, Т.Н. Глухова // Акушерство и гинекология. – 2014. - №2. – С. 74-79.
30. Мудров, В.А. Особенности определения объема околоплодных вод на современном этапе / В.А. Мудров, М.Н. Мочалова, А.А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. - Т. 67, №5. – С.74-84.
31. Нерешенные вопросы преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян, Е.В. Рыбалка [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – Т.12, №4. – С. 25-31.
32. Новый гематологический маркер внутриутробного сепсиса при преждевременных родах и преждевременном разрыве плодных оболочек / Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева, М.П. Дмитриева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 84–89.
33. Нормальная беременность Клинические рекомендации. М.; 2023. - URL:https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1 (дата обращения: 21.05.2024).

34. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Минздрава России №572н от 01.11.2012 г. – URL: https://base.garant.ru/70352632/ (дата обращения: 10.05.2024 г.).
35. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: Приказ Минздрава России №1130н от 20.10.2020 г. – URL:https//base.garant.ru/74840123/ (дата обращения: 10.05.2024 г.).
36. Особенности беременности, родов и состояния новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности / Н.В. Артымук, Н.Н. Елизарова, Н.Б. Колесникова [и др.] // Гинекология. – 2016. - Т.8, №1. – С. 64-67.
37. Патент № 27445027 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ оценки реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек №2020124960: заявл. 28.07.2020: опубл 18.03.2021 / О. М. Чистякова, Л.Ю. Гребенщикова, Л.В. Гуреева, О.В. Радьков; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Бюл. №8. - 6с.
38. Патоморфологические особенности последов у пациенток с различными клиническими фенотипами спонтанных преждевременных родов / О.В. Ремнева, О.В. Колядо, А.В. Песоцкая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. - №8. – С. 111-118.
39. Полозская, Ю.В. Тактика ведения беременных с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности / Ю.В. Полозская, Е.Ю. Шакурова, Т.В. Попова // Акушерство и гинекология. – 2014. - №5. – С. 32-36.
40. Предикторы преждевременных родов: исследование «случай–контроль» / А.В. Сергеева, О.В. Ковалишена, Н.Ю. Каткова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 98–104.
41. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. М.; 2023. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

42. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Клинические рекомендации. М.; 2015. URL: https://prof.ncagp.ru/upload/files/med_standard/klinik_recommend/ncagip21.pdf
43. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: патогенетические механизмы и прогнозирование / И.Е. Таланова, А.И. Малышкина, Н.Ю. Борзова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. Т.28, №6. – С. 110-115.
44. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: прогнозирование перинатальных исходов / О.В. Колядо, О.В. Ремнева, Ю.В. Кореновский [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 23-28.
45. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности. Тактика ведения: реальность и перспективы / Е.В. Тимохина, В.А. Лебедев, А.М. Карпова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8, № 2. С. 93–100.
46. Пустотина, О.А. «Сладж» в околоплодных водах» / О.А. Пустотина // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 64-73.
47. Роль микробиоты кишечника матери при спонтанных преждевременных родах / К.А. Горина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. - №8. - С. 64-71.
48. Самешима, Х. Преждевременные роды и досрочное родоразрешение / под ред. Х. Самешимы ; пер. с англ. под ред. И.В. Игнатко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 312 с.
49. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек / А.Р. Баисова, Э.Ю. Амирасланов, В.Е. Франкевич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. - №10. – С. 21-27.
50. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов / А.В. Сергеева, Н.Ю. Каткова, О.И. Бодрикова [и др.]// Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. – Т.19, №1. – С. 51–57.

51. Тошева, И.И. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек / И.И. Тошева, Г.А. Ихтиярова // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Vol.3, №1. – P. 16-19.
52. Туманова У.Н. Преждевременный разрыв плодных оболочек и перинатальная смертность / У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И. Щеголев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. - № 1 - С. 86–92.
53. Факторы риска очень ранних преждевременных родов / Н.В. Батырева, С.С. Синицына, Е.Н. Кравченко [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2018. – Т.72, №1. – С. 57-61.
54. Факторы риска преждевременных родов / Д.Е. Беглов, Н.В. Артымук, О.Н. Новикова // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2022. - Т.7, №4. - С. 8-17.
55. Чистякова, О.М. Клиническое значение маловодия у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности // О.М. Чистякова, Л.В. Гуреева, О.В. Радьков // Acta biomedical scientifica. – 2021. - Т.6, №2. – С. 9-15.
56. Чистякова, О.М. Прогнозирование реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, Л.В. Гуреева, Л.Ю. Гребенщикова, О.В. Радьков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. №6. Т.20. С. 71-75.
57. Шадеева, Ю.А. Факторы риска внутриутробной инфекции при сверхранних и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек / Ю.А. Шадеева, В.А. Гурьева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – Т.79, № 4. – С. 33-39.
58. Шкляев, А.Е. Оценка факторов риска сверхранних преждевременных родов / А.Е. Шкляев, М.В. Семёнова, А.С. Лялина, И.Е. Максимов // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 26-32.
59. Щеголев А.И. Хориоамнионит: диагностика и роль в развитии осложнений беременности и плода / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2024. №2. – С. 5-14.

60. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности / Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева, В.С. Дыбова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т.14, №4. – С. 57-61.
61. A retrospective study on the risk of respiratory distress syndrome in singleton pregnancies with preterm premature rupture of membranes between 24/0 and 36/6 weeks, using regression analysis for various factors / A. Niesluchowska-Hoxha, W. Cnota, B. Czuba [et al.] // Biomed Res Int. – 2018. – P. 7162478.
62. Alterations in the vaginal microbiota of patients with preterm premature rupture of membranes / C. Yan, F. Hong, G. Xin [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol.8, №12. – P. 858532.
63. Althaus, M. Gasotransmitters: novel regulators of ion channels and transporters / M. Althaus, G. Wolfgang, Clauss // Front Physiol. - 2013.- № 4.- P. 27.
64. Ambulation for latency during expectant management of preterm prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial (AMBLE) / B.L. Pineles, M. Vial, T. Castro [et al.] //Am J Obstet Gynecol MFM. – 2024. – Vol.6, №1. – P. :101218.
65. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature rupture of membranes // Obstet Gynecol. - 2016. – Vol. 128, №4. - e165-177.
66. Amniotic fluid index, single deepest pocket and transvaginal cervical length: Parameter of predictive delivery latency in preterm premature rupture of membranes / Y-J. Lee, S-C. Kim, J-K. Joo [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2018. - Vol. 57, №3. – P. 374-378.
67. Amniotic fluid volume and maternal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes / A.F. Patriota, G.V. Guerra, B.C. de Melo [et al.] // Rev Bras Gynecol Obstet. – 2014. – Vol.36, №4. – P. 146-151.
68. Amniotic fluid volume at presentation with early preterm prelabor rupture of membranes and association with severe neonatal respiratory morbidity / E. Weiner, J. Barrett, A. Zaltz [et al.] // Ultrasound in obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 54, № 6. - P. 767-773.

69. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation / E.J. Jung, J.M. Byun, Y.N. Kim [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. - T.31, №11. - P. 1431-1441.
70. Arayici, S. The effect of histological chorioamnionitis on the short-term outcome of preterm infants ≤32 weeks: a single-center study / S. Arayici, G. Kadioglu Simsek, M. Y. Oncel // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2014. - Vol. 27, №11. – P. 1129-1133.
71. Beltowski, J. Synthesis, metabolism, and signaling mechanisms of hydrogen sulfide: an overview / J. Beltowski // Methods in molecular biology. - 2019. - №2007. - P.1-8.
72. Bennet, P. R. Vaginal microbiome in preterm rupture of membranes / P.R. Bennet, R.G. Brown, D.A. Maclntyre // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2020. - Vol. 47, №4. - P. 503-521.
73. Biomarkers for pregnancy latency prediction after preterm premature rupture of membranes-a systematic review / S. Feduniw, M. Pruc, M. Ciebiera, [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, №9. – P. 8027.
74. Bond, D.M. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome / D.M. Bond, P. Middleton, K.M. Levett // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. - Vol.3, №3. – P. CD004735.
75. Borna, S. Perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes with Amniotic fluid index < 5 (AFI < 5) / S. Borna, H. Borna, S. Khazardoost, S. Hantoushzadeh // BMC Pregnancy Childbirth. – 2004. Vol. 4, №1. – P. 15.
76. Cabo, R. D. A central role for the gasotransmitter H_2S in aging / R. D. Cabo, A. Diaz-Ruiz // Cell Metab. – 2020. Vol. 31, №1. - P. 10-12.
77. Can maternal characteristics on admission for preterm prelabor rupture of membranes predict pregnancy latency? / A.M. Ramseyer, J.R. Whittington, E.F. Magann // Am J Obstet Gynecol MFM. – 2020. – Vol.2, №4. – P. 100194.
78. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm clinical chorioamnionitis / J. Galaz, R. Romero, Y. Xu [et al.] // Inflamm Res. – 2020. - Vol. 69, №2. – P. 203-216.

79. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm labor and intra-amniotic infection or intraamniotic inflammation / N. Gomez-Lopez, R. Romero, J. Galaz [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2019. - Vol. 82, №5. – P. :e13171.
80. Cervical length as a predictor of the latent period and infection in preterm premature membranes rupture / C.R. Sousa, J.J. Linhares, F.C. Arcanjo [et al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2012. – Vol. 34, №4. – P. 158-163.
81. Cervicovaginal microbial communities deficient in *Lactobacillus* species are associated with second trimester short cervix / K.D. Gerson, C. McCarthy, M.A. Elovitz [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol.222, №5. – P. e 1-e 8.
82. Chackowicz, A. The effects of tocolysis on neonatal septic death in women with PPROM: a retrospective cohort study / A. Chackowicz, N. Czuzoj-Shulman, H. A. Abenhaim // Arch Gynecol Obstet. – 2018. – Vol. 298, №5. - P. 897-902.
83. Characterization of vaginal microbiota in women with preterm labor with intra-amniotic inflammation / T. Cobo, A. Vergara, M.C. Collado [et al.] // Sci Rep. – 2019. - Vol.9, №1. - 18963.
84. Clinical significance of oligohydramnios in patients with preterm labor and intact membranes / B.J. Kim, R. Romero, S. Mi Lee [et al.] // J Perinat Med. - 2011. – Vol. 39, №2. – P. 131-136.
85. Comparison between maternal and neonatal outcome of PPROM in the cases of amniotic fluid index (AFI) of more and less than 5 cm / A.S. Mousavi, N. Hashemi, M. Kashanian [et al.] // J Obstet Gynaecol. – 2018. - Vol. 38, №5. – P. 611-615.
86. Compartmentalization of acute phase reactants interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis / A.T. Dulay, I.A. Buhimschi, G. Zhao [et al.] // Cytokine. - 2015. - Vol.76, №2. - P. 236-243.
87. Conservative management of preterm premature rupture of membranes <30 weeks of gestational age: Effectiveness of clinical guidelines implementation strategies / S. Ruggieri, M. Guido, C. Taccaltiti [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. - 2023. - №19. – P. 100209.

88. Correlation of residual amniotic fluid and perinatal outcomes in periviable preterm premature rupture of membranes / C. Storness-Bliss, A. Metcalfe, R. Simrose [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2012. - Vol. 34, №2. – P. 154-158.
89. Cytokine changes in maternal peripheral blood correlate with time-to-delivery in pregnancies complicated by premature prelabor rupture of the membranes / S. Ronzoni, V. Steckle, R. D'Souza [et al.] // Reprod Sci. – 2019. – Vol.26, №9. – P. 1266-1276.
90. Daskalakis, G.J. Vaginal probiotic administration in the management of preterm premature rupture of membranes / G.J. Daskalakis, A.K. Karambelas // Fetal Diagn Ther. – 2017. – Vol.42, №2. – P. 92-98.
91. Detection of vaginal metabolite changes in premature rupture of membrane patients in third trimester pregnancy: a prospective cohort study / L. Liu, H.J. Xu, J.L. Chen [et al.] // Reprod Sci. - 2021. - Vol.28, №2. – P. 585-594.
92. Differential impact of abnormal vaginal colonization on perinatal outcome and association with early-onset neonatal sepsis: preterm labor vs. preterm premature rupture of membrane / D.Y. Kwon, M.R. Seo, H. Park [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35, №25. – P. 8338-8344.
93. Does residual amniotic fluid after preterm premature rupture of membranes have an effect on perinatal outcomes? 12 years' experience of a tertiary care center / M. Kudoglu, A. Kolusari, E. Adali [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2010. - Vol. 281, №4. – P. 601-607.
94. Dong, H-M. Clinical features of very preterm infants with prelabor rupture of membranes and predictive factors for major adverse outcomes / H.M. Dong, J. Song, Z-Z. Jue // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2021. Vol. 23, №6. – P. 575-581.
95. Dubil, E.A. Amniotic fluid as a vital sign for fetal wellbeing / E.A Dubil, E.F. Magann // Australas J Ultrasound Med. – 2013. - Vol. 16, №2. P. 62-70.
96. Ekin, A. Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes / A. Ekin, C. Gezer, C.E. Taner, M. Ozeren // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, №16. – P. 1918-1922.

97. Epidemiological profile of patients with preterm premature rupture of membranes at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil / M. Galletta, R.E. Bittar, I. Agra // Clinics (Sao Paulo). – 2019. – Vol. 21, №74. – P. e1231.
98. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes / R.G. Brown, M. Al-Memar, J.R. Marchesi [et al.] // Transl Res. – 2019. - Vol. - 207. – P. 30-43.
99. Evaluation of the effectiveness of ampicillin and *Lactobacillus casei rhamnosus* treatment in cases of preterm premature rupture of membranes remote from term / S.B. Kavak, E.C. Kavak, A. Senocak // Ginekol Pol. – 2022. – Vol.96, №6. – P. 482-488.
100. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study / R. Romero, N. Gomez-Lopez, A.D. Winters [et al.] // J Perinat Med. - 2019. - Vol.47, №9. – P.915-931.
101. Factors associated with neonatal outcomes in preterm prelabor rupture of membranes after cervical cerclage / Y-Y. Chen, C-P. Chen, F-J. Sun [et al.] // Int J Gynaecol Obstet – 2019. - Vol. 147, №3. – P. 382-388.
102. Factors associated with previable delivery following second trimester rupture of membranes / A. Panzer, S. Dotters-Katz, M. Smid [et al.] // Am J Perinatol. – 2019. - Vol. 36, №8. – P. 812-817.
103. Faucett, A.M. Effect of obesity on neonatal outcomes in pregnancies with preterm premature rupture of membranes / A.M. Faucett, T.D. Metz, P.E. DeWitt // Am J Obstet Gynecol. – 2016. - Vol. 214, №2. - P. 287.
104. First-trimester prediction of preterm prelabour rupture of membranes / V. El-Achi, B. deVries, C. O'Brien [et al.] // Fetal Diagn Ther. - 2020. - Vol.47, №8. - P.624-629.
105. First-trimester prediction of preterm prelabour rupture of membranes incorporating cervical length measurement / L. Rode, C.B. Wulff, C.K. Ekelund [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023. - №284. – P. 76-81.
106. Frequency and clinical significance of short cervix in patients with preterm premature rupture of membranes / S.M. Lee, K.H. Park, E.Y. Jung [et al.] // PLoS One. – 2017. - Vol. 12, №3. - e0174657.

107. Fuhler, G.M. The immune system and microbiome in pregnancy / G.M. Fuhler // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2020. Vol. 44-45. – P. :101671.
108. Fulova, V. Transabdominal amniocentesis in expectant management of preterm premature rupture of membranes: a single center prospective study / V. Fulova, E. Hostinska, M. Studnickova // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2021. – Vol. 165, № 3. – P. 305-315.
109. Genital infections and risk of premature rupture of membranes in Mulago Hospital, Uganda: a case control study / S. Nakubulwa, D.K. Kaye, F. Dwanga [et al.] // BMC Res. Notes. – 2015. – Vol. 8. - P. 573.
110. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / A. Rodríguez-Trujillo, T. Cobo, I. Vives [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2016. - Vol. 95, №8. - P. 926-933.
111. Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes / S. Ronzoni, I. Boucoiran, M.H. Yudin [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2022. – Vol. 44, №11. – P.1193-1208.
112. High diversity and variability in the vaginal microbiome in women following preterm premature rupture of membranes (PPROM): A prospective cohort study / T. Paramel Jayaprakash, E.C. Wagner, J. van Schalkwyk [et al] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 11. - e0166794.
113. How well do the popular ultrasonic techniques estimate amniotic fluid volume and diagnose oligohydramnios, in fact? / Y. Madendag, I.C. Madendag, E. Sahin [et. al.] // Ultra-sound Q. – 2019. - Vol. 35, №1. – P. 35-38.
114. Hughes, D.S. Accuracy of the ultrasound estimate of the amniotic fluid volume (amniotic fluid index and single deepest pocket) to identify actual low, normal, and high amniotic fluid volumes as determined by quantile regression / D. S. Hughes, E. F. Magann, J. R. Whittington // J Ultrasound Med. – 2020. - Vol. 39, №2. - P. 373-378.
115. Hughes, D.S. Antenatal fetal surveillance «Assessment of the AFV» / D. S. Hughes, E. F. Magann // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2017. - Vol. 38. – P. 12-23.

116. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomized controlled trial / J.M. Morris, C.L. Roberts, J.R. Bowen [et. al.] // Lancet. – 2016. - Vol. 30, №387(10017). – P. 444-452.
117. Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes / S. Ronzoni, T. Cobo, R. D'Souza // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 227, №2. – P. 296.e1-296.e18.
118. Infection induced fetal inflammatory response syndrome (FIRS): state-of- the-art and medico-legal implications-a narrative review / E. Giovannini, M.P. Bonasoni, J.P. Pascali [et al.] // Microorganisms. - 2023. – Vol.11, №4. – P.1010.
119. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: A multicenter randomized controlled trial (MICADO STUDY) / J-C. Pasquier, O. Claris, M. Rabilloud [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2019. - Vol. 233. - P. 30-37.
120. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis / C.C. Peng, J.H. Chang, H.Y. Lin [et al.] // Pediatr Neonatol. – 2018. – Vol.59, №3. – P.231-237.
121. Kehl, S. Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter, open-label, randomized controlled trial / S. Kehl, A. Schelkle, A. Thomas // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. - Vol. 47, № 6. – P. 674-679.
122. Kimura, H. H_2S 2014 in Kyoto: the 3rd International Conference on H_2S in Biology and Medicine / H. Kimura // Nitric Oxide. – 2015. – Vol. 46, № 8. – P.1-6.
123. Kimura, H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules / H. Kimura // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. – 2015. – Vol. 91, № 4. – P.131-159.
124. Kimura, H. Metabolic turnover of hydrogen sulfide / H. Kimura // Front. Physio. – 2012. - № 3. – P.101.
125. Kroon, S. Cervicovaginal microbiota, women's health and reproductive outcomes / S. Kroon, J. Ravel, W.M. Huston // Fertil Steril. - 2018. - Vol.110, №3. - P.327-336.

126. Latency duration of preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a retrospective single-center experience / H. Müller, A.C. Stähling, N. Bruns [et al.] // Eur J Pediatr. – 2022. - Vol. 181, №2. - P. 801-811.
127. Lee, J.Y. Short-term and long-term postnatal outcomes of expectant management after previable preterm premature rupture of membranes with and without persistent oligohydramnios / J.Y. Lee, T.G. Ahn, J. K. Jun // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 126, №5. – P. 947-953.
128. Lorthe, E. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes: Time for change? / E. Lorthe, G. Kayem // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2021. - Vol. 259. – P. 223-224.
129. Lorthe, H. Epidemiology, risk factors and child prognosis: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines / H. Lorthe // Gynecol Obstet Fertil Senol. - 2018. - Vol. 46, №12. - P. 1004-1021.
130. Magann, E.F. Correlation of ultrasound estimated with dye-determined or directly measured amniotic fluid volume revisited / E.F. Magann, S. Ounpraseuth // Gynecol Obstet Invest. – 2015. - Vol. 79, №1. - P. 46-49.
131. Magann, E.F. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy / E.F. Magann, M. Sanderson, J.N. Martin, S. Chauhan // Am J Obstet Gynecol. – 2000. - Vol. 182, № 6. – P. 1581-1588.
132. Major determinants of survival and length of stay in the neonatal intensive care unit of newborns from women with premature preterm rupture of membranes / M.K. Eken, A. Tüten, E. Özkaya [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. - Vol. 30, №16. - P. 1972-1975.
133. Marshalko, M. Characteristics and physiologic role of female lower genital microbiome / M. Marshalko, L. Ambrus // Orv Hetil. - 2023. - Vol.164, №24. - P.923-930.
134. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis / B.K. Ng, J.N. Chuah, F.C. Cheah // Front Surg. – 2023. - №10. – P. 1084867.
135. Maternal and neonatal outcomes after antenatal corticosteroid administration for PPROM at 32 to 33 6/7 weeks gestational age / L. Sheibani, A. Fong, D.E. Henry [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, №14. – P. 1676-1680.

136. Maternal features at time of preterm prelabor rupture of membranes and short-term neonatal outcomes / S. Alla, A. Ramseyer, J.R. Whittington [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. - Vol. 35, №11. – P. 2128-2134.
137. Maternal obesity is associated with chorioamnionitis and earlier indicated preterm delivery among expectantly managed women with preterm premature rupture of membranes / E.E. Hadley, A. Discacciati, M.M. Costantine [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32, №2. – P. 271-278.
138. Maternal white blood cell count cannot identify the presence of microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova, L. Pliskova, R. Gerychova [et al.] // PLoS One. - 2017. - Vol. 12, № 12. - e0189394.
139. Maternal C-reactive protein and oxidative stress markers as predictors of delivery latency in patients experiencing preterm premature rupture of membranes / H.K. Ryu, J.H. Moon, H.J. Heo [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2017. – Vol.136. – P. 145-150.
140. Maul, H. Current approach in preterm prelabor rupture of membranes: new definitions? Is CRP determination useful? Are alternatives in sight? / H. Maul, M. Kunze, R. Berger // Gynakologe. – 2021. – Vol. 16. – P. 1-9.
141. Mean gestation at delivery and histological chorioamnionitis correlates with early-onset neonatal sepsis following expectant management in pPROM / P. Arora, R. Bagga, J. Kalra [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2015. – Vol. 35, № 3. - P. 235-240.
142. Menon, R. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes / R. Menon, L.S. Richardson // Seminars in perinatology. – 2017. – Vol. 41, №7. – P. 409-419.
143. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome / M. Tchirikov, N. Shlabritz-Loutsevitch, J. Maher [et al.] // J Perinat Med. – 2018. - Vol. 46, №5. –P. 465-488.
144. Moore, T.R. The role of amniotic fluid assessment in indicated preterm delivery/ T. R. Moore // Semin Perinatol. - 2011. - Vol. 35, №5. P. 286-291.

145. Musilova, I. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova, M. Kacerovsky, M. Stepan // PLoS One. – 2017. - Vol. 12. №8. :e0182731 p.
146. Nabhan, A.F. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket: a meta-analysis of randomized controlled trials / A.F. Nabhan, Y.A. Abdelmoula // Int J Gynaecol Obstet. – 2009. - Vol. 104, №3. - P. 184-188.
147. Neuman, H. The pregnancy microbiome / H. Neuman, O. Koren // Nestle Nutr Inst Workshop Ser. - 2017. - Vol. 88. – P. 1-9.
148. Neutrophil to lymphocyte ratio in maternal blood: a clue to suspect amnionitis / J-H. Lee, C-W. Park, K-C. Moon [et al.] // J Clin Med. – 2021. - Vol. 10, №12. - P. 2673.
149. Neutrophil-lymphocyte ratio for the prediction of histological chorioamnionitis in cases of preterm premature rupture of membranes: a case-control study / G. Balciuniene, G. Kvederaite-Budre, V. Gulbiniene [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol. 27, №1. – P. 656.
150. Non-invasive prediction of histologic chorioamnionitis using maternal serum markers in women with preterm prelabour rupture of membranes / H. Shi, L. Sun, Z. Wang [et al.] // Am J Reprod Immunol. - 2022. – Vol. 88, №3. – P. e13594.
151. Noninvasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in preterm premature rupture of membranes / K.H. Park, S.N. Kim, K.J. Oh [et. al.] // Reprod Sci. – 2012. - Vol. 19, №6. - P. 658–665.
152. Odibo, A.O. Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk population / A.O. Odibo, M. Talucci, V. Berghella // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2002. - Vol.20, №3. - P.245-551.
153. Oligohydramnios in women with preterm prelabor rupture of membranes and adverse pregnancy and neonatal outcomes / M. Kacerovsky, I. Musilova, C. Andrys [et. al.] // PLoS One. – 2014. - Vol. 9, №8. – P. e105882.
154. Ozel, A. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten

preterm labour? / A. Ozel, E. Alici Davutoglu, A. Yurtkal, R. Madazli // J Obstet Gynaecol. – 2020. - Vol. 40, №2. – P. 195-199.

155. Park, J.H. Neonatal outcomes according to the latent period from membrane rupture to delivery among extremely preterm infants exposed to preterm premature rupture of membrane: a nationwide cohort study / J.H. Park, J.G. Bae, Y.S. Chang // J Korean Med Sci. – 2021. - Vol.36, №14. – P. e93.
156. Perinatal antibiotic exposure affects the transmission between maternal and neonatal microbiota and is associated with early-onset sepsis / P. Zhou, Y. Zhou, B. Liu [et al.] // mSphere. – 2020. - Vol. 5, №1. – P. e00984-19.
157. Phenotypic overlap in neonatal respiratory morbidity following preterm premature rupture of membranes versus spontaneous preterm labor / A. Kachikis, C.L. Walker, R.M. McAdams [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. - Vol. 34, №12. – P. 1941-1948.
158. Piazze, J. Validity of amniotic fluid index in preterm rupture of membranes / J. Piazze, M.M. Anceschi, A. Cerekja // J Perinat Med. - 2007. - Vol.35, №5. - P.394-398.
159. Placental histologic patterns and neonatal seizure in preterm premature rupture of membranes / H.S. Ko, J.Y. Cheon, S.K. Choi // J Maternal Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol.4. – P. 1-24.
160. Plasma ferritin, premature rupture of membranes, and pregnancy outcome / R.L. Goldenberg, B.M. Mercer, M. Miodovnik [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 179, №6. – P. 1599-1604.
161. Platelet indices in preterm premature rupture of membranes and their relation with adverse neonatal outcomes / B. Dundar, B. Dincgez Cakmak, T. Ozgen [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2018. - Vol. 44, №1. – P. 67-73.
162. Poniedzialek-Czajkowska, E. The relationship between the levels of proinflammatory cytokines, and AFI value in pregnancies complicated by premature rupture of membranes / E. Poniedzialek-Czajkowska, B. Leszczynska-Gorzelak, J. Oleszczuk // Ginekol Pol. – 2001. – Vol. 72, №12. – P. 1163-1169.

163. Predicting chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes using inflammatory indexes: a retrospective study / X. Kong, L. Jiang, B. Zhang [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2023. – Vol. 62, №1. – P. 112-118.
164. Prediction of histological chorioamnionitis and neonatal and infantile outcomes using procalcitonin in the umbilical cord blood and amniotic fluid at birth / T. Horinouchi, T. Yoshizato, Y. Kozuma [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2018. - Vol. 44, №4. - P. 630-636.
165. Prediction of imminent preterm delivery in women with preterm premature rupture of membranes / K.H. Park, S.Y. Lee, S.N. Kim [et al.] // J Perinat Med. – 2012. – Vol. 40, №2. – P. 151-157.
166. Prediction of spontaneous preterm birth and preterm prelabor rupture of membranes using maternal factors, obstetric history and biomarkers of placental function at 11-13 weeks / C.P.H. Chiu, Q. Feng, P. Chaemsaithong [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2022. – Vol.60, №2. – P. 192-199.
167. Predictive and diagnostic values of systemic inflammatory indices in bronchopulmonary dysplasia / L. Cao, X. Liu, T. Sun [et al.] // Children (Basel). – 2023. – Vol.11, №1. – P. 24.
168. Predictive value of cervical length by transvaginal sonography for preterm pregnancy during mid- and late-trimester of pregnancy / S.H. Qu, C.Y. Shi, Q. Chen [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2011. – Vol.46, №10. – P. 748-752.
169. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes / N. Asadi, A. Faraji, A. Keshavarzi [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2019. - Vol.147, №1. – P. 83-88.
170. Preterm labour and birth: NICE guideline [NG25] // NICE, 2022. – URL:https://www.nice.org.uk/guidance/ng25.
171. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / T. Schmitz, L. Sentilhes, E. Lorthe [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. - №236. – P. 1-6.

172. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes / D.B. Di Giulio, R. Romero, J.P. Kusanovic [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 64, № 1. – P. 38-57.
173. Prevalence, spectrum and antibiotic susceptibility of bacterial and Candida colonization between the 21st and 33rd week of gestation in women with PPROM - 5 years' experience in 1 Perinatal Center / J. Reinhard, N. Sänger, L.C. Hanker [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2013. - Vol. 73, №1. - P. 59-62.
174. Prevention and therapy of preterm birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) - Part 2 with recommendations on the tertiary prevention of preterm birth and on the management of preterm premature rupture of membranes / R. Berger, H. Abele, F. Bahlmann [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2023. – Vol. 83, № 5. – P. 569-601.
175. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis / D. Drassinower, A.M. Friedman, S.G. Običan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 214, № 6. – P. 743.
176. Protocol for probiotic therapy vs placebo for preterm prelabour rupture of membranes to prolong pregnancy duration (Pro-PPROM) trial / J. Sandeford, T. Nippita, T. Bhuta [et al]. // Aust N Z J Obstet Gynaecol. - 2021. - Vol.61, №2. – P. E12-E17.
177. Pulmonary effects of prolonged oligohydramnios following mid-trimester rupture of the membranes–antenatal and postnatal management / O. Williams, G. Hutchings, C. Hubinont [et al.] // Neonatology. – 2012. - Vol. 101, №2. - P 83–90.
178. Pylypjuk, C. Perinatal outcomes and influence of amniotic fluid volume following previable, preterm prelabor rupture of membranes (pPPROM): a historical cohort study / C. Pylypjuk, L. Majeau // Int J Womens Health. – 2021. - Vol. 28, №13. - P. 627-637.
179. Redelinghuys, M.J. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities / M.J. Redelinghuys, J. Geldenhuys, H. Jung, M.M. Kock // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. - №10. – P. 354.

180. Risk factors and maternal outcomes following preterm premature rupture of membrane in the second trimester of gestation / M. Gafner, A. Borovich, A. Gimpel [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2020. - Vol. 301, №5. – P. 1207-1212.
181. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation / A. Ekin, C. Gezer, C.E. Taner [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2014. – Vol.290, №3. – P.449-455.
182. Risk factors associated with shortened latency before delivery in outpatients managed for preterm prelabor rupture of membranes / F. Point, L. Ghesquiere, E. Drumez [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2022. - Vol.101, №1. – P. 119-126.
183. Risk factors for neonatal bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm premature rupture of membranes: a retrospective study / E. Nakamura, S. Matsunaga, Y. Ono [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 20, №1. - P. 662.
184. Role of cervical sliding sign in predicting preterm delivery in pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes. / D. Uyan Hendem, D. Oluklu, D. Menekse Beser [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. - 2023. - Vol.160, №3. - P.886-891.
185. Sim, W.H. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability / W.H. Sim, H. Ng, P. Sheehan // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. - Vol.33, №4. – P. 533-541.
186. Skupski, D. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) / D. Skupski //J Perinat Med. – 2019. - Vol. 47, №5. – P. 491-492.
187. Sneathia: an emerging pathogen in female reproductive disease and adverse perinatal outcomes / K.R. Theis, V. Florova, R. Romero [et al.] // Crit Rev Microbiol. - 2021. - Vol. 47, №4. - P. 517-542.
188. Souza, A.S. Evaluation of perinatal outcomes in pregnant women with preterm premature rupture of membranes / A.S. Souza, A.F. Patriota, G.V. Guerra, B.C. Melo // Rev Assoc Med Bras (1992). – 2016. – Vol.62, №3. – P. 269-275.
189. Stillbirth, inflammatory markers, and obesity: results from the stillbirth collaborative research network / M.S. Harrison, V.R. Thorsten, D.J. Dudley [et al.] // Am J Perinatol. – 2018. – Vol.35, №11. – P. 1071-1078.

190. Sun, H.J. Role of hydrogen sulfide and polysulfides in neurological diseases: focus on protein S-persulfidation / H-J. Sun, Z-Y. Wu, X-W. Nie // Curr Neuropharmacol. – 2021. - Vol. 19, №.6. - P. 868-884.
191. Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes / S.M. Lannon, J.P. Vanderhoeven, D.A. Eschenbach [et al.] // Reproductive sciences. – 2014. – Vol. 21, № 10. - P. 1215-1227.
192. Systemic and local inflammatory response in women with preterm prelabor rupture of membranes / T. Cobo, B. Jacobsson, M. Kacerovsky [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0095905.
193. Tanakan, A. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes / A. Tanakan, E. Uyanik, C. Unal, M.S. Beksas // J Obstet Gynaecol Res. – 2020. – Vol.46, №8. – P. 1333-1341.
194. Tavassoli, F. Survey of pregnancy outcome in preterm premature rupture of membranes with amniotic fluid index <5 and ≥5 / F. Tavassoli, M. Ghasemi, A. Mohamadzade, J. Sharifian // Oman Med J. – 2010. – Vol.25, №2. P. 118-123.
195. The association of the amniotic fluid index (AFI) with perinatal fetal and maternal outcomes in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes (PPROM) / T. Günay, G. Erdem, R.A. Bilir [et al.] // Ginekol Pol. – 2020. - Vol.91, №8. – P. 465-472.
196. The Delta Neutrophil Index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study / H.Y. Cho, I. Jung, J.Y. Kwon [et al]. // PLoS One. – 2017. Vol.12, №3. – P. e0173382.
197. The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly / E. Baser, D.A. Kirmizi, D.U. Isik [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. - Vol.33, №13. – P. 2274-2283.
198. The efficacy of ampicillin and *Lactobacillus casei rhamnosus* in the active management of preterm premature rupture of membranes remote from term / S.B. Kavak,

E. Kavak, R. Ilhan [et al.] // Drug Des Devel Ther. – 2014. – Vol.30, №8. – P. 1169-1173.

199. The global epidemiology of preterm birth / J.P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A.B. Moller [et al.] // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2018. - Vol.52. – P. 3-12.
200. The impact of residual oligohydramnios following preterm premature rupture of membranes on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis / V. Pergialiotis, I. Bellos, M. Fanaki [et al.] // American Journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 222, № 6. - P. 628-630.
201. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review / X. Ma, M. Wu, C. Wang [et al.] // Reprod Health. – 2022. - Vol. 19, №1. - P. 21.
202. The vaginal microbiome: II. Vaginal dysbiotic conditions / A. Lev-Sagie, F. De Seta, H. Verstraelen [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2022. - Vol. 26, №1. - P. 79-84.
203. The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes / G. Rizzo, A. Capponi, E. Angelini [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. - 1998 - Vol. 11, № 1. – P. 23-29.
204. Thomson, A.J. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 240 weeks of gestation: green-top guideline No. 73 / A.J. Thomson // BJOG. – 2019. Vol.126, №9. – P. e152-e166.
205. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes / A.D. Mackeen, J. Seibel-Seamon, J. Muhhamad [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. - Vol. 27, №2. – P. CD007062.
206. Torbé, A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes / A. Torbé // Mediators Inflamm. – 2007. - №2007. - P. 35782.
207. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? / S. Mehra, E. Amon, S. Hopkins [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. - Vol. 212, №3. – P. 1-9.

208. Uçkan, K. Association of subclinical markers of inflammation with preterm premature rupture of membranes and adverse neonatal results: a case control study / K. Uçkan, Y. Başkıran, I. Çeleğen // Arch Gynecol Obstet. – 2022. – Vol.306, №6. – P. 2063-2068.
209. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? / S.A. Mastrolia, O. Erez, G. Loverro [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.215, №1. - P. 9-20.
210. Updating the amniotic fluid index nomograms according to perinatal outcome / E. Krispin, A. Berezowsky, R. Chen [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol.33, №1. – P. 113-119.
211. Utility of ultrasound assessment in management of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes / A. Aviram, P. Quaglietta, C. Warshafsky [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 55, №6. – P. 806-814.
212. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis / L.G. Dos Anjos Borges, J. Pastushek, Y. Heimann [et al.] // BMC Med. – 2023. – Vol.21, №1. – P. 92
213. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin / R.G. Brown, J.R. Marchesi, Y.S. Lee [et al.] // BMC Med. – 2018. - Vol.24, №16. - P. 1-9.
214. Vaginal flora during pregnancy and subsequent risk of preterm birth or prelabor rupture of membranes: a nested case-control study from China / X. Liu, S. Si, L. Huang [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. - Vol. 23, №1. – P. 244.
215. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108, №1. – P. 4680-4687.
216. Vaginal probiotics as an adjunct to antibiotic prophylaxis in the management of preterm premature rupture of the membranes / J. Yadav, V. Das, N. Kumar [et al]. // J Obstet Gynaecol. – 2022. – Vol.42, №5. – P. 1037-1042.
217. Vaginal probiotics as an adjunct to antibiotic prophylaxis in the management of preterm premature rupture of membranes: A systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials / S. Baradwan, R. AISghan, H. Sabban [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023. - №291. – P.112-119

218. Valappil, S.A. Serum ferritin as a marker for preterm premature rupture of membranes -a study from a tertiary centre in Central Kerala / S.A. Valappil, M. Varkey, B. Areeckal // J Clin Diagn Res. - 2015. – Vol.9, №7. – P. 9-12.
219. Vasconcelos de Moraes, D. Vaginal probiotics on the outcomes of premature rupture of membranes: a pilot randomized clinical trial / D. Vasconcelos de Moraes, D. Brito de Queiroz, J.E. Junior // J Obstet Gynaecol. – 2022. – Vol.42, №8. – P. 3527-3530.
220. Wang, R. Gasotransmitters: growing pains and joys / R. Wang // Trends Biochemical Science. – 2014. – Vol.39, № 5. - P.227–232.
221. Wang, X. Development and validation of a multivariable predictive model for the risk of histologic chorioamnionitis in patients with premature rupture of membranes in the late preterm and term / X. Wang, Z. Huang, Y. Ma // Int J Gen Med. – 2024. - №17. – P. 141-152.
222. Weissmann-Brenner, A. Values of amniotic fluid index in cases of preterm premature rupture of membranes / A. Weissmann-Brenner, C. O'Reilly-Green, A. Ferber, M.Y. Divon // J Perinat Med. – 2009. – Vol. 37, №3. – P. 232-235.