

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Каганова Мария Александровна

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК
ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ РОДОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии ИПО,
д.м.н., профессор Спиридонова Н.В.

Самара
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	19
1.1 Факторы риска, клиническая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной беременности	19
1.2 Микробиологические аспекты патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек	25
1.3 Иммунологические аспекты патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек.....	33
1.4 Основные звенья патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек с молекулярно-биологической и иммунологической точки зрения.....	61
1.5 Клинические и гистологические аспекты хориоамнионита. Потенциальные лабораторные маркеры предикции хориоамнионита и внутриутробной инфекции при ПРПО	74
1.6 Особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод доношенной беременности, профилактика осложнений для матери и плода .	83
 ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	92
2.1 Общая характеристика обследованных беременных, дизайн исследования ...	92
2.2 Общеклинические методы исследования	96
2.3 Микробиологические методы исследования	99
2.4 Иммунологические методы исследования.....	102
2.5 Морфологические методы исследования.....	104
2.6 Статистический анализ и обработка данных	107

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК	111
3.1. Клинические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек	111
3.1.1 Модель прогноза риска ПРПО при доношенной беременности.....	125
3.2 Особенности микробиоты беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной беременности	134
3.2.1 Деревья классификации для дифференцировки пациенток с ПРПО в зависимости от биоценоза цервикального канала.....	145
3.3 Особенности биохимических показателей околоплодных вод у пациенток с ПРПО	151
3.4 Иммунологические особенности фетоплацентарного комплекса при преждевременном разрыве плодных оболочек при доношенной беременности .	152
3.4.1 Особенности экспрессии мРНК генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, трансформирующих факторов, Toll-подобных рецепторов и металлопротеиназ в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте при физиологически протекающей доношенной беременности	153
3.4.2 Особенности экспрессии генов иммунологических показателей при преждевременном разрыве плодных оболочек	162
3.4.3 Особенности экспрессии мРНК генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, трансформирующих факторов, Toll-подобных рецепторов и металлопротеиназ в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте в зависимости от качественного и количественного состава микроорганизмов.....	167
3.5 Морфологические особенности последа у родильниц с преждевременным разрывом плодных оболочек	179
3.5.1 Особенности патогистологических изменений плаценты и плодных оболочек при преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от тактики ведения родов	179

3.5.2 Анализ гистологических изменений в плодных оболочках и плаценте при операции кесарево сечение	186
3.5.3 Взаимосвязь микробного пейзажа цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты и морфологических изменений последа	191
3.5.4 Взаимосвязь гистологических изменений в плаценте и плодных оболочках и экспрессии мРНК цитокинов, транскрипционных факторов, Toll-подобных рецепторов и металлопротеиназ в плаценте и плодных оболочках	197
3.6 Особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности	202
3.6.1 Факторы, влияющие на продолжительность латентного периода при преждевременном разрыве плодных оболочек	212
3.6.2 Особенности течения родов с преждевременным разрывом плодных оболочек, материнские и перинатальные осложнения	216
3.6.3 Анализ течения родов по подгруппам в зависимости от степени зрелости шейки матки, материнские и перинатальные осложнения	217
3.7 Оптимизированный алгоритм прогнозирования ПРПО при доношенной беременности и ведения родов	247
 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	 258
ВЫВОДЫ	327
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	327
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	336
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	340

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень проработанности проблемы

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) определяется как самопроизвольный разрыв мембраны перед началом родовой деятельности и происходит в 6–26,5 % доношенных беременностей, по данным отечественных и зарубежных авторов [65, 261, 423]. Вопросу ПРПО при доношенной и недоношенной беременности посвящено много работ. По запросу базы данных Pubmed за 5 лет представлен результат 687 исследований, по данным базы E-library.ru – 246 исследований, большинство из них посвящено особенностям патогенеза и тактике ведения при недоношенной беременности, тогда как при доношенной беременности в E-library.ru всего 17 публикаций, а в Pubmed – 54 публикации.

Основные аспекты патогенеза ПРПО как при доношенной, так и при недоношенной беременности пока до конца не изучены, нет четкого представления, едины ли механизмы ПРПО при недоношенной и доношенной беременности или это разные процессы. Существует версия, что ПРПО при доношенной беременности является физиологическим дублирующим механизмом начала родовой деятельности и, соответственно, не представляет собой значимых рисков ни для матери, ни для плода [29, 261], с другой точки зрения, это осложнение является патологическим [418].

Традиционно инфекционно-воспалительный фактор рассматривается как лидирующий в патогенезе преждевременного разрыва [3, 10, 41, 65, 75, 124, 410, 472], особую роль придают дисбиотическим изменениям влагалища [65, 124], микоплазменной инфекции [280, 466], выявлению *Ureaplasma urealyticum* [140]. В настоящее время активно изучаются аспекты нормальной микробиоты фетоплацентарного комплекса, присутствие в этих структурах микробной ДНК подтверждено рядом исследований [219, 231], однако мнения о роли микробиоты в тканях плаценты, околоплодных водах и плодных оболочках расходятся. Одни авторы относят наличие микроорганизмов к маркерам внутриутробной инфекции [173, 239], а другие считают это нормобиотой [255].

Ряд авторов указывают, что 40 % ПРПО не имеют инфекцию как причинный фактор [261, 264]. Появились публикации о том, что всему виной преждевременное старение плодных оболочек на фоне оксидативного стресса, который реализуется за счет факторов внешней среды [408]. В патогенезе ПРПО большое влияние оказывают генетически детерминированные функциональные и структурные свойства соединительной ткани, превалирующей в плодных оболочках [18, 450, 458, 472], как отдельный фактор риска рассматривают особенности метаболизма коллагена [109].

Важную роль в патогенезе ПРПО играет дисбаланс иммунологических показателей, которые участвуют как в реализации инфекционно-воспалительного генеза, так и при развитии асептического воспаления [383]. При ПРПО и доношенной беременности доказаны: повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [18] и околоплодных водах, рецепторов врожденного иммунитета [102, 124, 136, 194]; активация экспрессии матриксных металлопротеиназ [280, 394] и снижение их ингибиторов [44], увеличение сосудистых факторов роста [111]. По данным Gomez-Lopez N. (2019), в 13 % ПРПО причина так и остается невыявленной [298]. Таким образом, проблема ПРПО при доношенной беременности полиэтиологична и основные звенья патогенеза еще предстоит выявить [272, 468].

Прогностические модели выявления факторов риска ПРПО и профилактики данного осложнения были предложены различными авторами [18, 303], однако все они обладают низкой специфичностью и в разных работах приводятся кардинально противоположные факторы риска и не разработаны оптимальные методы профилактики [18, 65, 261].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных ПРПО, не существует единого мнения по вопросу ведения родов с этим осложнением. Ряд авторов рекомендуют выполнение индукции родов с момента установления факта ПРПО, другие предлагают выжидательную тактику [115, 261, 391, 486, 496]. Digusto C. (2020) наиболее безопасным считает время до 12 часов

безводного периода [261]; на взгляд Pintucci A. с соавт. (2014), Mirkuzie A.H. и соавт. (2016) и Gupta S. и соавт. (2020), увеличение продолжительности безводного периода до 48 часов не приводит к росту частоты клинического и гистологического хориоамнионита (ХА) [307, 395, 424], а, по мнению Sibiude J. (2020) и Болотских В.М. (2018), безопасной является выжидательная тактика до 72 часов без ухудшения материнских и перинатальных исходов [18, 449].

Открытым остается и вопрос метода индукции родов: окситоцин [232], мизопростол [405], динопростон [357, 358, 370], мифепристон [407, 492] или механические методы [292, 333]. Не определена четкая безопасная продолжительность введения препаратов при ПРПО и доношенной беременности ввиду высокой частоты неэффективности медикаментозного родовозбуждения на фоне отсутствия биологической готовности к родам.

На данный момент нет однозначного мнения о взаимосвязи продолжительности безводного промежутка с риском возникновения гнойно-септических осложнений. При выборе вариантов ведения беременности и родов при ПРПО наиболее изучены маркеры воспалительного процесса СРБ и лейкоцитоз [241, 374, 376], особенности выработки цитокинов в сыворотке периферической крови у беременных методом ИФА [173, 247], но цитокины являются преимущественно локальными медиаторами, и перспективным направлением стало изучение экспрессии мРНК генов цитокинов методом ОТ-ПЦР [42, 54]. В литературе нет четкого мнения, насколько неблагоприятен клинический хориоамнионит в родах для матери и плода при ПРПО, неоднозначны критерии диагностики клинического ХА, его связь с гистологическим ХА. Клинический ХА осложняет 10 % доношенных беременностей [243], или 1 % от всех родов [201], при преждевременных родах ХА наблюдается у каждой второй [173, 349], вызывая неблагоприятные неонатальные исходы, включая последствия для развития центральной нервной системы [188, 306]. При развитии клинического ХА были отмечены гетерогенные условия, характеризующиеся инфекцией или воспалением, или тем и другим, за

которыми следует большое разнообразие клинических проявлений и лабораторных изменений для матерей и их новорожденных [178, 232, 233]. В отечественных и зарубежных публикациях отсутствует единое мнение в терминологии и патофизиологии процессов [63, 166, 167, 349], а также особенностях ведения родов при ПРПО с высоким риском инфицирования.

Таким образом, несмотря на проведенные многочисленные исследования, вопрос об этиологии и патогенезе ПРПО, а также предикции и профилактике ПРПО при доношенной беременности, оптимальной тактике ведения родов, осложненных ПРПО, остается актуальным и требующим систематизации и дальнейшей разработки.

Цель исследования:

снижение материнской заболеваемости и улучшение перинатальных исходов при доношенной беременности с преждевременным разрывом плодных оболочек путем оптимизации ведения родов, основанной на анализе клинико-анамнестических, микробиологических и иммунологических предикторов.

Задачи:

1. Проанализировать частоту встречаемости ПРПО при доношенной беременности на основе проспективного анализа с выявлением факторов риска ПРПО и изучением особенностей течения родов, материнской и перинатальной заболеваемости.
2. Изучить микробный пейзаж цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты у пациенток с ПРПО при доношенной беременности и с целым плодным пузырем и его значение в патогенезе ПРПО при доношенной беременности.
3. Изучить уровень экспрессии генов мРНК про- (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α , ИЛ-17A, ИЛ-18, ИЛ-23, IFN-g) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF β) цитокинов, транскрипционных факторов (GATA3, RORC2, FOXP3), Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR7), металлопротеиназ (MMP8, MMP9), PTGS2, CD68 цервикального канала, плаценты, плодных оболочек и

околоплодных вод у пациенток при доношенной физиологически протекающей беременности и при ПРПО.

4. Выявить взаимосвязь особенностей микробного пейзажа цервикального канала, плаценты, плодных оболочек и околоплодных вод с уровнем экспрессии генов мРНК про- (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, $\text{TNF}\alpha$, IL17A, IL18, IL23, IFN-g) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, $\text{TGF}\beta$) цитокинов, транскрипционных факторов (GATA3, RORC2, FOXP3), Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR7), металлопротеиназ (MMP8, MMP9), PTGS2, CD68.

5. Определить особенности морфологических изменений плаценты и плодных оболочек при ПРПО при доношенной беременности.

6. Изучить взаимосвязи между морфологическими изменениями в плаценте и особенностями микробиоты в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте.

7. Изучить взаимосвязи между морфологическими изменениями в плаценте и уровнями экспрессии генов мРНК про- (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, $\text{TNF}\alpha$, IL17A, IL18, IL23, IFN-g) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, $\text{TGF}\beta$) цитокинов, транскрипционных факторов (GATA3, RORC2, FOXP3), Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR7), металлопротеиназ (MMP8, MMP9), PTGS2, CD68 в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте.

8. Изучить биохимические показатели околоплодных вод и сопоставить параметры биохимических показателей с наличием микробного пейзажа околоплодных вод.

9. Изучить особенности течения родов у пациенток с доношенной беременностью, осложнившейся ПРПО, в зависимости от степени зрелости шейки матки.

10. На основании полученных данных анамнеза, клинических, микробиологических и иммунологических показателей выявить факторы риска ПРПО и разработать патогенетически обоснованную модель статификационного

прогнозирования ПРПО при доношенной беременности, рекомендации по профилактике ПРПО и прогнозу риска развития клинического хориоамнионита.

11. Разработать и внедрить алгоритм персонифицированного ведения родов при ПРПО и доношенной беременности.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное изучение клинико-анамнестических факторов, микробного пейзажа плацентарного комплекса, экспрессии мРНК 21 параметра иммунологических показателей, гистологических исследований плаценты и плодных оболочек и биохимических показателей околоплодных вод у пациенток с ПРПО при доношенной беременности с помощью разработанного устройства (патент 198317 U1).

Впервые установлены факторы риска развития ПРПО при доношенной беременности (патент 2021669307).

Впервые выполнено комплексное изучение микробного пейзажа методом ПЦР-РВ цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты при доношенной беременности с целым плодным пузырем и при его преждевременном разрыве. При доношенной беременности с преждевременным разрывом плодных оболочек микрофлора цервикального канала характеризуется снижением ОБМ и снижением *Lactobacillus spp.*; фактором риска ПРПО при доношенной беременности являются: количество *Lactobacillus spp.* менее 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 %; *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* более 0,06 % в общем пуле микроорганизмов цервикального канала (патент 2740950 C1).

Впервые установлено, что микробиота околоплодных вод характеризуется максимальным видовым разнообразием, микробиота плаценты – минимальным. Неидентифицированные микроорганизмы преобладали в плаценте, лидирующим микроорганизмом, определенным тестом «Фемофлор-16» в околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте, является *Enterobacteriaceae spp.* У беременных с ПРПО установлено меньшее количество микроорганизмов в

плаценте с увеличением видового разнообразия микробиоты плаценты и плодных оболочек за счет облигатных анаэробов. Отсутствовала взаимосвязь между ПРПО и идентифицированными микроорганизмами в плаценте, околоплодных водах и плодных оболочках.

Впервые выявлено, что при доношенной физиологически протекающей беременности и интактном плодном пузыре максимально выражена экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-23) и CD68 в цервикальном канале; сопоставима экспрессия противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в плаценте, плодных оболочках и цервикальном канале с минимальной экспрессией в околоплодных водах и отсутствием экспрессии ИЛ-4 в цервикальном канале и околоплодных водах; экспрессия Toll-подобных рецепторов (TLR4, TLR7) минимальна в околоплодных водах, сопоставима в плаценте, плодных оболочках и цервикальном канале; экспрессия транскрипционных факторов (GATA3, FOXP3) максимально выражена в плаценте; экспрессия металлопротеиназ (MMP8, MMP9), PTGS сопоставима во всех локусах.

Впервые установлено, что повышение TLR2 и снижение ИЛ-18 в цервикальном канале являются предикторами ПРПО (патент 2739123 С1). При снижении уровня *Lactobacillus spp.* менее 99,3 % в цервикальном канале наблюдается активация экспрессии ИЛ-6.

Доказано, что при ПРПО и доношенной беременности в околоплодных водах повышается экспрессия ИЛ-8 и MMP9 и снижается ИЛ-18. Наличие ОБМ в околоплодных водах при ПРПО активизирует экспрессию основных участников воспалительного каскада (ИЛ-6, TNF α , TLR2, PTGS, RORC2) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, наличие облигатных анаэробов активирует ИЛ-1, ИЛ-6, PTGS2, TNF α . При ПРПО в плодных оболочках наблюдается активация ИЛ-8, TGF β и MMP8, присутствие анаэробов приводит дополнительно к активации ИЛ-1, ИЛ-8, TNF α и TLR2. При ПРПО в плаценте отмечается повышение частоты экспрессии ИЛ-4.

Впервые установлено, что присутствие *Enterobacteriaceae spp.* в плаценте и на плодных оболочках является фактором, стабилизирующим экспрессию иммунологических параметров, в плаценте практически отсутствовала экспрессия FOXP3 и повышалась экспрессия TLR2; на плодных оболочках отсутствовала экспрессия ИЛ-6, FOXP3, RORC2, снижена экспрессия ИЛ-8, MMP8. Облигатные анаэробы активировали FOXP3 в плаценте. В присутствии неидентифицированных микроорганизмов в плаценте наблюдалось снижение экспрессии TNF α , TLR2, TGF β , PTGS2, CD 68, MMP9.

На основании изучения показателей белкового, углеводного и электролитного обменов в околоплодных водах при ПРПО выявлены активация белкового обмена с усилением выработки СРБ, возникновение гипознергетического состояния, дисбаланса электролитов без изменения уровня глюкозы.

Доказано, что частота клинического хориоамнионита при ПРПО составляет лишь 3,2 % и зависит не от факта ПРПО и продолжительности безводного периода, а от исходных параметров: перенесенное ОРВИ (ОРЗ) в третьем триместре, особенностей ведения родов, в частности числа влагалищных исследований, и реакции маркеров воспалительного процесса (СРБ свыше 12,4 мг/л при норме менее 5 мг/л) на момент поступления. Критерием наличия клинического хориоамнионита при 18-часовом безводном периоде является СРБ свыше 4 норм. Выявлено, что признаки гистологического хориоамнионита встречаются более чем в 60 % случаев вне зависимости от своевременности излития околоплодных вод, при ПРПО превалируют инволютивно-дистрофические изменения в плодных оболочках. С увеличением безводного периода до 24 часов не нарастает частота воспалительных изменений в плаценте, пуповине и плодных оболочках и не увеличивается риск акушерских и перинатальных осложнений.

Впервые установлено, что париетальный хориоамнионит ассоциирован со снижением *Lactobacillae spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* в цервикальном канале,

присутствием анаэробов на плаценте и плодных оболочках и сопровождается активацией экспрессии ИЛ-6 в плаценте и плодных оболочках. Плацентарный хориоамнионит ассоциирован с присутствием ОБМ в околоплодных водах, увеличением экспрессии противовоспалительного ИЛ-10 и снижением TGF β в плаценте.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное комплексное изучение клинико-анамнестических факторов, особенностей микробиологического пейзажа и иммунологического профиля с применением современных молекулярно-генетических методов исследования пациенток с ПРПО при доношенной беременности позволило разработать программу оценки факторов риска развития ПРПО.

Установлен диагностический стандарт нормоценоза цервикального канала при доношенной беременности: *Lactobacillus* spp. более 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. менее 0,08 %; *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp. менее 0,06 % в общем пуле микроорганизмов.

Определен микробиологический статус микробиоты плаценты, плодных оболочек и околоплодных вод при доношенной беременности с интактным плодным пузырем и ПРПО, отличный от микробиоты цервикального канала, что позволило усовершенствовать методы прогнозирования развития септических осложнений у матери и плода.

Определен статус экспрессии генов мРНК про- (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α , IL17A, IL18, IL23, IFN-g) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF β) цитокинов, транскрипционных факторов (GATA3, RORC2, FOXP3), Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR7), металлопротеиназ (MMP8, MMP9), PTGS2, CD68 при доношенной беременности и интактном плодном пузыре в плаценте, околоплодных водах, плодных оболочках и цервикальном канале, и установлены предикторы развития ПРПО при доношенной беременности.

Изложены основные морфологические критерии ПРПО при доношенной беременности и доказано отсутствие взаимосвязи увеличения безводного периода

с частотой воспалительных изменений в плаценте, что позволило доказать безопасность выжидательной тактики до 24 часов безводного периода.

Выявлены факторы, наиболее значимо влияющие на частоту оперативного родоразрешения при ПРПО и доношенной беременности.

Разработаны клиничко-лабораторные предикторы развития хориоамнионита, внутриутробного инфицирования плода, неонатальной желтухи и асфиксии плода при доношенной беременности, и предложены критерии для дифференцированного выбора метода родоразрешения у пациенток с ПРПО.

Обоснована система профилактических корригирующих мероприятий, направленных на снижение частоты ПРПО при доношенной беременности у женщин на этапе прегравидарной подготовки, на этапе ведения беременности и родов.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения при ПРПО и доношенной беременности внедрены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии ИПО, акушерства и гинекологии Института клинической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов, интернов и клинических ординаторов, врачей, а также в практическую работу родильных отделений № 20, 21 ГБУЗ ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова, перинатального центра ГБУЗ СО «ТГКБ № 5», перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина».

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна, определении целей и задач исследования, лично провел все случаи ведения беременных с ПРПО в условиях стационара и рожениц, включенных в контрольную группу. Автором осуществлялись забор, подготовка,

хранение биологического материала для проведения всех видов исследований. Статистическая обработка полученных данных осуществлена автором лично, анализ полученных результатов проведен самостоятельно. Все этапы работы: формулировка целей, задач, этапов и методов исследования, научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций – проводились диссертантом лично. Автор изучила состояние проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы, самостоятельно провела подбор пациенток, оценку клинической документации, ультразвуковые исследования и статистическую обработку материала. Участие в обработке первичного материала – более 90 %, в анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности – 13 %; факторы риска развития ПРПО при доношенной беременности: первые роды, индекс массы тела более 26 кг/м², клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, гипопункция щитовидной железы, перенесенные в анамнезе *Mycoplasma genitalium*, хронический эндометрит, диатермоконизация шейки матки, осложнения течения беременности (анемия в 1 и 3 триместре беременности, ОРВИ в III триместре беременности, проведение профилактики СДР плода во время беременности), наличие в посеве из цервикального канала *Streptococcus spp.*, *E. coli*, либо дисбиоз влагалища со снижением относительного количества *Lactobacillus spp.* и увеличением облигатных и факультативных анаэробов.

2. При доношенной беременности и интактном плодном пузыре количественный и качественный состав микробиоты плаценты, плодных оболочек и околоплодных вод отличается от микробиоты цервикального канала и характеризуется превалированием неидентифицированных микроорганизмов, анализируемых тестом «Фемофлор-16». Лидирующим идентифицированным микроорганизмом в околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте является *Enterobacteriaceae spp.*, что расценивается как физиологический процесс на фоне стабильных местных иммунологических реакций. При ПРПО в плаценте

увеличивается видовое разнообразие при уменьшении количества микроорганизмов; в плодных оболочках не изменяется количество микроорганизмов при увеличении видового разнообразия; в околоплодных водах не изменяются количество микроорганизмов и видовое разнообразие; в цервикальном канале снижается количество микроорганизмов при увеличении видового разнообразия. Фактором риска ПРПО при доношенной беременности является количество *Lactobacillus spp.* менее 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 %; *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* более 0,06 % в цервикальном канале.

3. При доношенной беременности и интактном плодном пузыре сопоставима экспрессия противовоспалительных цитокинов в плаценте, плодных оболочках и цервикальном канале; экспрессия Toll-подобных рецепторов минимальна в околоплодных водах, сопоставима в плаценте, плодных оболочках и цервикальном канале; экспрессия транскрипционных факторов максимально выражена в плаценте; экспрессия провоспалительных цитокинов, CD68 максимально выражена в цервикальном канале; экспрессия металлопротеиназ, PTGS2 сопоставима во всех локусах.

4. При доношенной беременности и ПРПО установлено два механизма патогенеза ПРПО. Происходит разнонаправленная активация каскада провоспалительных, противовоспалительных, Toll-подобных рецепторов, транскрипционных факторов, металлопротеиназ и PTGS2 в зависимости от качественного и количественного состава микроорганизмов в плодных оболочках, околоплодных водах и плаценте, наличия и отсутствия дисбиотических процессов в цервикальном канале.

5. Отсутствует взаимосвязь между фактом ПРПО при доношенной беременности и частотой клинического и гистологического хориоамнионита. В основе ПРПО при доношенной беременности преобладают инволютивно-дистрофические изменения плодных оболочек. При ПРПО и доношенной беременности факторами риска развития хориоамнионита является перенесенное

ОРВИ (ОРЗ) в третьем триместре гестации, более 8 влагалищных исследований за период ведения родов, СРБ выше 12,4 мг/л (при норме менее 5 мг/л) в первые 2 часа от момента отхождения вод. Критерием наличия клинического хориоамнионита при 18 часовом безводном периоде становится уровень СРБ выше 4 норм.

6. При ПРПО и доношенной беременности увеличение периода активно-выжидательной тактики до 24 часов безводного периода способствует уменьшению частоты кесарева сечения на 13,2 % без увеличения частоты осложнений для матери и плода.

Степень достоверности результатов исследования

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

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены на международном конгрессе The 3th Congress of the European Society of Gynecology (Вена, 2019 г.), XIII Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Казань, 2020 г.) XIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2020 г.), на региональных образовательных неделях, на XXII Межрегиональном медицинском форуме акушеров-гинекологов ПФО (Нижний Новгород, 2021 г.), на XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2022 г.), V Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Самара, 2018, 2022 г.), 49 Образовательной неделе:

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (2022 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология – наука о женском здоровье, медицинской помощи при беременности, родах и заболеваниях органов репродукции в сочетании с перинатологией (наукой о плоде и новорожденном в первую неделю жизни). Области исследования п. 1. – физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; п. 4 – разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных. Отрасль наук: медицинские науки.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 399 страницах машинописного текста, состоит из содержания, введения, обзора литературы, объема и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 120 таблицами, содержит 28 рисунков. Список использованных источников включает 499 источников: 170 отечественных и 329 иностранных.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе 21 статья в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки РФ, из которых 5 статей в научных изданиях, входящих в МБД Scopus. По теме выполненной работы получено 3 патента РФ на изобретение, 1 свидетельство на программу для ЭВМ.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Факторы риска, клиническая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной беременности

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) определяется как самопроизвольный разрыв мембраны перед началом родовой деятельности и происходит в 3–51 % [18, 65, 261, 496] независимо от срока гестации. Распространенность ПРПО при доношенной беременности колеблется от 6 до 26,5 % доношенных беременностей по данным зарубежных и отечественных авторов [3, 10, 15, 17, 21, 181, 182, 305, 307]. С ПРПО начинается около 40 % преждевременных родов, причем одним из наиболее изученных факторов патогенеза ПРПО является инфекционно-воспалительный [18, 65, 387, 470].

Согласно отечественному определению, под ПРПО при доношенной беременности понимают отхождение околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности и структурных изменений шейки матки в течение 2 часов. В зарубежной литературе принято выделять понятия pPROM (preterm prelabour/premature rupture of membrane) ПРПО при недоношенной беременности и tPROM (term prelabour/premature rupture of membrane) – ПРПО при доношенной беременности. Ретроспективное исследование Hirsch L. et al., опубликованное в 2018 году [482], под ПРПО при доношенной беременности подразумевает отхождение околоплодных вод (ОВ), объективно оцененное

с помощью осмотра в зеркалах, при условии оценки шейки матки по Бишопу < 7 баллов, менее двух схваток за 10 минут при сроке от 37-й до 41-й недели гестации. Согласно этим критериям 8,2 % беременных попадает в эту категорию. По данным A.Yasmina et al. (2017), диагноз ПРПО ставится, если промежуток от момента разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности составляет не менее 4 часов, частота – 6 % [496]. По данным АСОГ в 2018 г., частота ПРПО при доношенной беременности – 8 % [181]. Следует также отметить, что ПРПО имеет тенденцию к повторному развитию в последующих родах с частотой до 20–32 % [15, 139]. Преждевременное излитие околоплодных вод лидирует среди осложнений родов у первородящих и составляет 18–48,3 %, ассоциировано с аномалиями родовой деятельности (24,3 %) и акушерским травматизмом (32,6 %) [18, 20, 89, 96].

Этиопатогенез ПРПО по-прежнему недостаточно изучен и имеет много спорных моментов. В современной литературе поднимается больше вопросов, чем дается ответов о причинах ПРПО, новые методы исследования открывают все новые патогенетические механизмы ПРПО, в результате многие авторы считают ПРПО полиэтиологичной патологией [3, 18, 114, 171, 202, 411, 451].

Так, в своей работе Болотских В.М. на основании собственных исследований и данных литературы перечисляет следующие факторы риска: «...особенности акушерско-гинекологического анамнеза: аномалия развития матки, два искусственных аборта и более в анамнезе, два самопроизвольных аборта и более в анамнезе; осложнения беременности: многоплодная беременность, угроза прерывания беременности на разных сроках, анемия беременных, тазовое предлежание плода, плацентарная недостаточность, перенесенная ОРВИ в разные сроки беременности, преэклампсия; сопутствующие экстрагенитальные заболевания: сахарный диабет различных типов, воспалительные заболевания мочевыделительной системы. Плацентарная недостаточность в группе с ПРПО, по сравнению с группой со своевременным излитием вод, встречалась достоверно чаще в шесть раз» [18].

Как отдельный фактор риска авторы выделяют курение до и на ранних сроках беременности, «нервный стресс», низкий социально-экономический статус, низкий ИМТ, конизацию шейки матки в анамнезе, инфекции МВП, многоводие, выполнение инвазивных процедур – амниоцентез [10, 62, 70, 71, 81, 214, 265]. Доказано влияние курения, дыма и пачного отопления на увеличение частоты ПРПО за счет воздействия ксенобиотиков [120, 256], проживания в экологически неблагополучных районах, связанных с переработкой нефтяных продуктов [375].

По данным исследования родов в Южной Эфиопии [256, 494], курение повышало вероятность ПРПО в 17 раз, а наличие гипертензии – в 9 раз, интервал между родами менее 2 лет – в 2 раза. Курение ведет к снижению коллагена и белков в мембранах путем увеличения уровня кадмия и снижения доступности Cu^{2+} для синтеза коллагена в мезенхимальных клетках амниона [455].

Возможными причинами ПРПО при доношенной беременности считают недостаточную трофобластическую инфильтрацию и повышение аномального давления в амниотической полости [334].

Как отдельный фактор риска в своей работе Кан Н.Е., Санникова М.В. и соавт. [62] выделяют анемию во всех триместрах беременности. По данным Болотских В.М., частота ПРПО при перенашивании достоверно снижается [18], однако в работах Дмитриенко К. указано, что с увеличением срока беременности возрастает частота ПРПО – от 10,41 до 15,78 %, при этом увеличивается частота мекониальных околоплодных вод – от 1,04 % до 15,78 % (RR-15,1; 95 % CI 1,6–138,0), аномалий родовой деятельности от 5,20 до 26,31 % (RR-5,05; 95 % CI 1,6–15,7) и кесарева сечения ($p < 0,05$) [40].

При артериальной гипертензии нарушается выработка пролактина, которая также может служить причиной ПРПО. В случае гипертонии во время беременности есть снижение маточно-плацентарной перфузии в результате аномальной инвазии цитотрофобластов спиральных артериол и эндотелиальная дисфункция и, в свою очередь, ишемия плаценты, которая приводит к преждевременному разрыву мембраны [65].

Согласно другим исследованиям, инициирующими механизмами развития преждевременного разрыва плодных оболочек являются аутоиммунные процессы в системе «мать – плацента – плод» или различные формы генитальной и экстрагенитальной патологии другого генеза [126, 128, 129, 130, 170].

В рекомендациях Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG, 2018) отдельно выделяются в качестве факторов риска системные заболевания соединительной ткани, дефицит массы тела, анемия, авитаминоз, а также длительный прием гормональных препаратов, злоупотребление никотином и наркотическими веществами [181]. В плане нехватки витаминов была выявлена зависимость между недостатком аскорбиновой кислоты и увеличением частоты ПРПО [454], однако другое исследование демонстрирует рост риска ПРПО у беременных, принимавших витамин С 1000 мг и витамин Е 400 МЕ [186].

Существует ряд работ, демонстрирующих как фактор риска ПРПО недифференцированную дисплазию соединительной ткани (НДСТ), при которой частота ПРПО составляет 45,2 % [67, 85, 89, 91, 94, 110, 141, 155]. В работе Н.Е. Кан и соавт. (2013) основными факторами риска ПРПО выделены бактериальный вагиноз, воспалительные заболевания мочевыводящих, низкая плацентация во II триместре, генетические полиморфизмы PAI, MTHFR и мультигенные ассоциации протромбогенных детерминант. При сочетании синдрома дисплазии соединительной ткани с наличием протромбогенных мутаций риск ПРПО повышается в 1,7 раза [62].

Так, по данным Р. Ромеро, в 13 % случаев ПРПО не выявлено никаких причин плацентарного или яичникового повреждения [313].

ПРПО при доношенной беременности может происходить на фоне дискоординированных схваток при неподготовленной шейке матки [17, 19, 163, 164]. Согласно данным Болотских В.М., Сидоровой И.С., Кулакова В.И., Макарова И.О. (2008), органические изменения в структуре миометрия (аденомиоз, миома, аномалии развития матки) лежат в основе дискоординации родовой деятельности, что ведет за собой ПРПО [136, 140]. Разрыв плодных

оболочек во время родов, как правило, происходит из-за нормального физиологического ослабления оболочек в сочетании со сдвигающими силами схваток, создаваемыми маткой, без структурных изменений шейки матки, что можно связать с ее какой-либо органической или функциональной патологией.

В более ранних работах приведены результаты исследований, подтверждающих связь ятрогенных причин и ПРПО, а именно многократные бимануальные обследования, инвазивные внутриматочные вмешательства, ультразвуковые исследования с использованием вагинального датчика [3, 7, 10]. Однако, согласно данным других авторов, ряд эпидемиологических и анамнестических факторов напрасно связаны с ПРПО (коитус, вагинальный осмотр и осмотр шейки матки с помощью зеркал, занятия спортом матери, число беременностей в анамнезе). Согласно исследованию С. Digusto (2020), почти на 3 тысячах женщин показано отсутствие связи между влагалищными исследованиями и даже отслоением плодных оболочек с целью индукции родов и ПРПО при доношенной беременности [261]. Итогом исследования С. Digusto (2020) являются следующие факторы риска: ПРПО в анамнезе (следовательно, это особенности организма матери), предстоящие первые роды, ложные схватки, требующие оказания медицинской помощи, и кровянистые выделения в первом триместре.

В качестве факторов внешней среды, способствующих отхождению околоплодных вод, выделяют снижение уровня атмосферного давления от 722 до 711 мм рт. ст., значимых различий сезонных и по времени суток выявлено не было [18].

О роли изменений гормонального фона при ПРПО также существует ряд работ [3, 4, 29, 36, 116]. Полиморфизм генов рецепторов эстрогенов является значимым фактором риска ПРПО [9, 171], а тест на содержание эстриола в слюне официально утвержден в США в качестве маркера для прогнозирования ПРПО при недоношенной беременности [385], который, видимо, себя не оправдал, т. к. позднее в литературе о нем упоминаний нет.

Особое значение в этиопатогенезе ПРПО имеют очаги хронической инфекции близлежащих систем: мочевой и кишечной микробиоте. Так, в более ранних исследованиях бессимптомная бактериурия (ББ) значимо коррелировала с гестационным пиелонефритом, а также акушерскими осложнениями: ПРПО, внутриутробным инфицированием плода (ВУИ), гипотрофией новорожденного [51, 103, 134, 210, 263, 372]. Учитывая весь комплекс патогенетических факторов ПРПО, пристальное внимание уделяется исследованию нормальной микробиоты мочевыводящих путей и цервикального канала во время гестации, а также влиянию на роды и послеродовый период различных микроорганизмов. Согласно данным литературы, частота ББ представлена в широком диапазоне 2,2–15 % [210, 223, 372, 368]. Опираясь на современные публикации [257, 270], можно сказать, что на данном этапе нет рандомизированных клинических исследований, доказывающих преимущества и вред скрининга и лечения бессимптомной бактериурии [210, 223, 372, 368]. В работах начала XXI века было доказано, что отсутствие лечения может привести к развитию острого цистита в 20–50 % случаев и гестационного пиелонефрита в 30–40 % случаев [53], но в последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что частота осложнений бессимптомной бактериурии крайне низка, не связана с наличием либо отсутствием лечения [210, 368]. Соответственно, ассоциация бессимптомной бактериурии с акушерскими осложнениями во многих исследованиях стала подвергаться сомнению, и больше данных было приведено в пользу защитной роли бессимптомной бактериурии [6, 368, 372]. Согласно работе Aagaard K. (2014), в плаценте могут быть выявлены представители микробиоты мочевыводящих путей [471]. Современные исследования продемонстрировали, что мочевой пузырь в норме не стерилен, в нем персистируют различные микроорганизмы. Не случайно возник новый термин «женская мочевая микробиота» [219, 220]. У большинства женщин в нижних отделах мочевых путей, как правило, доминирует один род, чаще всего *Lactobacillus* spp., в меньшей степени *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp. или *Corynebacteria*,

еще реже – роды *Escherichia*, *Aerococcus* или *Staphylococcus*, таким образом, структура во многом напоминает микрофлору влагалища.

Другое исследование [223] подтверждает также, что в норме нижние отделы мочевыводящих путей и не должны быть стерильны. Бактериальная флора обнаруживалась в 80 % образцов, было определено 35 разных родов и 85 видов микроорганизмов. Наиболее распространенными родами также оказались *Lactobacillus* (15 %), *Corynebacterium* (14,2 %), *Streptococcus* (11,9 %), *Actinomyces* (6,9 %) и *Staphylococcus* (6,9 %). Другие широко распространенные роды включали *Aerococcus*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium* и *Actinobaculum*. Это исследование показало, что моча содержит сложные сообщества живых бактерий, которые и составляют резидентную микробиоту мочи. Позже было установлено, что резидентные сообщества различаются в зависимости от состояния здоровья. И уже обсуждаются перспективы контроля патологических процессов в мочевых путях посредством модификации его микрофлоры [210, 219, 220]. Влияние микробиоты мочевыводящих путей на частоту ПРПО при доношенной беременности с точки зрения современных взглядов освещено в источниках литературы недостаточно, однако поиск предикторов ПРПО является важной задачей, позволяющей расширить объем знаний об этой проблеме и, соответственно, влиять на частоту ПРПО [53, 311, 372].

По данным литературы, этиологические факторы и патогенез развития несостоятельности плодных оболочек имеют чрезвычайно гетерогенный характер, включающий как генетически детерминированные [496], так и приобретенные факторы деструкции плодных оболочек [18, 65].

1.2 Микробиологические аспекты патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек

Для нормальной микробиоты влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста характерно наличие грамположительных и грамотрицательных аэробных, факультативно-аэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов, при этом

95–98 % всех микроорганизмов должно быть представлено *Lactobacillus spp.* [152], может быть выявлена *Mycoplasma hominis* в титре менее 10^4 КОЕ/мл, грибы рода *Candida* в титре менее 10^3 КОЕ/мл [106]. По данным авторов Егоровой Ю.В., Нестерова А.С. [48], *Streptococcus spp.* – это условно-патогенный микроорганизм, который является естественным обитателем организма человека и локализуется преимущественно в кишечнике, носоглотке и влагалище, в норме присутствует с частотой 13 % в цервикальном канале, при воспалительных изменениях его частота возрастает в 2 раза, и связано это с ослаблением иммунитета. *Escherichia coli* встречается с частотой 2,5–7 % [5, 14, 22, 35], ассоциирована с заболеваниями мочевыводящих путей, при сверхранных преждевременных родах были описаны случаи неонатального сепсиса. По сути, большинство вышеперечисленных условно патогенных микроорганизмов входят в список возбудителей аэробного вагинита (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и вызванная *Streptococcus Group B*), связанного с неблагоприятными исходами беременности: преждевременные роды, ПРПО, ранний неонатальный сепсис, хориоамнионит и послеродовый метроэндометрит [47, 329].

Одним из широко известных этиологических факторов является восходящее инфицирование плодных оболочек [184, 242, 269, 496], источником которого может быть чрезмерный рост факультативных микробов во влагалище или наличие патогенной микрофлоры (хламидии, гонорея, *Mycoplasma genitalium*, трихомонады) [33, 174, 360, 429, 442, 477]. Особенное внимание уделено ПРПО при недоношенной беременности. Так, в работах [4, 11, 37, 73, 158] наличие в микробиоме влагалища беременных с ПРПО бактерий рода *Prevotella* (в особенности *Prevotella b*), *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Parvimonas*, *Lawsonella*, *Sutterella*, *Mobiluncus*, *Thermus*, а также низкая относительная представленность бактерий рода *Lactobacillus* и *Pediococcus*, вероятно, имеют значение при беременности, связанной с разрывом плодных оболочек в сроке до 28 недель, однако авторы говорят, что это утверждение требует дальнейших исследований в данной области.

Особая роль в качестве фактора риска ПРПО как при доношенной, так и недоношенной беременности отведена бактериальному вагинозу [41, 65, 124]. Нормальное количество лактобацилл во влагалище выполняет важную защитную роль, модулируя вагинальное носительство различных патогенов. Так, производство молочной кислоты *Lactobacillae spp.* во влагалище модулирует вагинальное носительство *Streptococcus agalacticae*, который первично имеет ректальное происхождение [78, 121].

По данным исследований, *Atopobium vaginae* может относиться в небольших количествах 10^3 в III триместре беременности к варианту нормы [35], но чаще является маркером дисбиоза влагалища, особенно если абсолютные цифры превышают 10^3 [124]. Значимым фактором риска также являются кандидозный вагинит (23,7 %) (ОР = 0,39, ДИ = 0,17 – 0,91) и эктопия шейки матки (60,8 %) (ОР = 0,50, ДИ = 0,27 – 0,91), микоплазменная инфекция [280, 343, 466], уреаплазменная инфекция [79, 136, 140].

Заболевания, которые раньше связывали с присутствием бактерий в плаценте и / или амниотической полости, на самом деле могут быть результатом дисбактериоза в эндогенном микробном сообществе и, как следствие, потерей защитной и гомеостатической модуляции.

Патогенные микроорганизмы в репродуктивном тракте во время беременности демонстрируют тканевые предпочтения, связанные с неблагоприятными исходами беременности. Уреаплазмы и *Gardnerella sp.* часто выделяются из хориоамниотических оболочек, в то время как *Mycoplasma*, *Leptotrichia*, *Sneathia* и *Bergeyella* изолированы чаще из околоплодных вод [260].

За последнее десятилетие стала очевидной роль микробиома в регулировании метаболизма, иммунной функции и поведения человека. Стало ясно, что плацента – не стерильный орган, а скорее имеет собственный эндогенный микробиом [399]. Состав микробиома плаценты отличается от микробиома влагалища и, как сообщается, напоминает микробиом полости рта.

По сравнению с микробиомом кишечника, микробиом плаценты демонстрирует ограниченное микробное разнообразие [268, 316].

В третьем триместре беременности видовое разнообразие бактерий во влагалище уменьшается с увеличением общей численности бактерий, принадлежащих к провоспалительному типу *Proteobacteria* [401, 403].

До недавнего времени внутриматочная среда считалась стерильной, за исключением случаев воспалительных процессов, вызванных инфекциями, что обычно было связано с неблагоприятными исходами беременности, включая преждевременные роды. Однако теперь ясно, что у плаценты есть своя микробиота и что это не обязательно связано с инфекциями. Однако более чем три десятилетия назад присутствие бактерий в тканях плаценты подтверждено методами культивирования [471, 491]. Отсутствие микроорганизмов в плаценте в более ранних исследованиях связано с особенностями методов исследования, связанных с требованиями к культивируемым средам, и присутствием в данном локусе труднокультивируемых бактерий, требующих анаэробных сред и определенных питательных веществ.

Микробиота плаценты и околоплодных вод может играть как положительную роль, подготавливая иммунную систему плода к внеутробному существованию, так и отрицательную, т. к. многие микроорганизмы ассоциированы с абортами, хориоамнионитом, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами и мертворождением [235, 491, 496]. Значительно меньше исследований о микробиоте околоплодных вод, плодных оболочек, плаценты в норме и при развитии ПРПО.

Более поздние исследования на основе ДНК подтверждают наличие эндогенного микробного сообщества с низкой биомассой в пределах плаценты [471, 491]. Согласно этому исследованию, микробиота плаценты при доношенной физиологически протекающей беременности имеют высокую численность *Lactobacillus sp.*, видов *Propionibacterium* и членов семейства *Enterobacteriaceae* [260, 316, 493]. *Lactobacilli sp.* реже встречаются в тканях плаценты после

преждевременных родов, что свидетельствует о роли *Lactobacilli* sp. в положительных исходах беременности и родов. До сих пор не совсем понятно, как микроорганизмы попадают в фетоплацентарную систему. Текущие гипотезы таковы, что имеется восходящий путь из влагалища и гематогенный, когда бактерии из просвета кишечника оседают на материнских дендритных клетках, интернализируются и транспортируются к плаценте [205, 216, 264]. Доказательства наличия бактерий вагинального происхождения убедительны [176, 221, 491].

Бактериальная транслокация посредством диссеминации через кровоснабжение усиливается во время беременности и кормления грудью. Слабые межклеточные связи в кишечнике и слизистая оболочка полости рта позволяют переносить небольшое количество бактерий в кровоток, который затем заселяет плаценту [278, 460]. Микробиом плаценты формируется в матке на ранних стадиях. Вне беременности полость матки также не стерильна и содержит большое количество ДНК из родов *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Gardnerella*, *Prevotella* [207, 245, 273, 487], в отличие от методов, использующих культивирование, где преобладали *Gardnerella*, *Lactobacillus* spp. и *Streptococcus* spp. как наиболее распространенные изоляты в отсутствие инфекции и *Lactobacilli*, *Gardnerella*, анаэробные грамотрицательные бациллы и анаэробные грамположительные кокки при наличии хронического воспаления [273]. В этой же работе сообщается об отсутствии корреляции между микробиотой матки и влагалища, что подчеркивало специфические тропизмы определенных микроорганизмов к определенным локусам. Микробиота беременной матки остается до сих пор не охарактеризованной полностью в ходе физиологически протекающей беременности, а также ряда ее осложнений, в том числе и ПРПО при доношенной беременности.

Доказано, что независимо от способа родоразрешения плод обсеменяется микрофлорой матери. Меконий новорожденных, родившихся через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения, содержит бактерии комменсалы, включая виды, продуцирующие молочную кислоту [268]. В другом исследовании

были выявлены грамположительные кокки в культурах пуповинной крови новорожденных, рожденных путем кесарева сечения [352]. Соответственно, микробиота плаценты имеет ранее не учтенную роль в развитии врожденного иммунитета. Микробиота плаценты становится источником антигенных детерминант. Наличие бактерий само по себе не вызывало негативных эффектов в отношении исходов беременности, что еще раз подтверждает положительную роль взаимодействия плацентарного микробиома с матерью и плодом [231]. Для формирования иммунного ответа бактериям не нужно быть жизнеспособными. Недавнее исследование на мышах продемонстрировало эффективность иммунного прайминга хозяина с помощью микробного молекулярного переноса в отсутствие живых бактерий [298]. Эта концепция дополнительно подтверждает важность определения низкой биомассы микробиоты в плаценте. Исследования на животных подтверждают роль для неонатального иммунного примирования и формирования врожденного иммунитета при отсутствии прямого микробного воздействия.

По другим данным, микробная инвазия в амниотическую полость связана со значительной неонатальной и материнской заболеваемостью и смертностью [173, 184, 188, 194, 226, 239, 240]. Ряд исследований выявил взаимосвязь определенных микроорганизмов в плаценте и околоплодных водах независимо от метода детекции с невынашиванием беременности, хориоамнионитом, ПРПО, преждевременными родами и мертворождением (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* и *Mycoplasma genitalium*, *Burkholderia sp.*, *Alphaproteobacteria* и *Actinomycetales* и смешанные некультивируемые анаэробы) [452, 471]. Однако многие из «причинных» микроорганизмов и их ДНК также были обнаружены в плаценте и околоплодных водах женщин, родивших в срок, во время беременности и в родах [204, 471].

Поскольку срок беременности коррелирован с конкретными видами микробов, это говорит о том, что, как плацента развивается на протяжении всей беременности в ответ на сигналы окружающей среды, возможно, так и микробиота плаценты изменяется соответственно [219, 231, 390, 416]. Остается

неясным, изменения в микробных сообществах плаценты, наблюдаемые при преждевременных родах, являются признаком гестационного возраста или являются этиологическим фактором преждевременных родов [273].

Оральная микробиота недавно была признана основным источником плацентарных бактерий, однако сравнения показателей были выполнены на основе данных о ротовой микробиоте от небеременной популяции [491]. Исследования на животных также продемонстрировали передачу оральных бактерий к плаценте [192, 352].

Исследования, оценивающие взаимосвязь между заболеваниями пародонта и преждевременными родами, дали противоречивые результаты [131, 470, 489]. Некоторые виды труднокультивируемых бактерий, включая *Fusobacterium nucleatum*, нормальных обитателей ротовой полости, были выявлены в случаях мертворождения в плаценте [236]. Интересно, что изменения в микробиоте желудочно-кишечного тракта, но не вагинальной микробиоты были связаны также с преждевременными родами [58, 342].

В исследовании McCuaig R. и соавт. сравнивали плаценту при преждевременных родах (роды до 34 недель), где *Fusobacterium spp.* были выявлены чаще, чем при доношенной беременности. Хроническая инфекция пародонта характеризуется грамотрицательными анаэробными бактериями *Fusobacterium species (Fusobacterium spp.)*, *Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis)*, и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, которые также были ассоциированы с увеличением частоты преждевременных родов [413].

В большинстве случаев воспалительная реакция при плацентарной инфекции часто перемещается от материнских тканей к тканям плода с реализацией первоначально материнского иммунного ответа, иммунный ответ плода является вторичным. Однако в некоторых случаях реакция плода предшествует материнской, и ткани плода могут быть первичным источником микробной инфильтрации [350]. Это дополнительно поддерживается

исследованиями, сообщающими о распространении микробов из отдаленных мест в плаценту и амниотическую полость гематогенным путем [273].

Интересные результаты были получены в обзоре Р. Brocklehurst (2020): лечение антибиотиками женщин с диагнозом бактериального вагиноза на ранних сроках беременности устраняет инфекцию, но не снижает риска преждевременных родов [218]. Важно отметить, что лечение антибиотиками женщин без признаков бактериального вагиноза было ассоциировано с преждевременными родами [204, 208, 214, 229, 275]. Исходы беременности зависят от видов лактобацилл: *L. crispatus* была связана с низким риском ПРПО, тогда как *L. Iners*, *Gardnerella vaginalis* и БВ-ассоциированные бактерии: *Prevotella cluster*, *Sneathia amnii* и *BVAB-TM*, – наоборот, связаны с повышением частоты ПР [465]. Ожирение, гестационный сахарный диабет, пробиотики и антибиотики во время беременности могут быть основными факторами, влияющими на микробиологию плаценты [487].

Преобладающей парадигмой в акушерстве была гипотеза стерильной матки, согласно которой плод сначала заселяется микроорганизмами во время родов и / или во время родов через естественные родовые пути [219, 231, 246]. Однако было высказано предположение, что плод постоянно колонизируется внутриутробно. Одним из предполагаемых источников колонизаторов являются околоплодные воды, окружающие плод. Эта концепция была получена в основном из исследований, основанных на секвенировании ДНК. Из-за низкой микробной биомассы околоплодных вод такие исследования подвержены влиянию фонового загрязнения ДНК. Кроме того, даже, если в околоплодных водах присутствует микробная ДНК-сигнатура, это не обязательно отражает резидентную микробиоту, которая может колонизировать плод млекопитающего. В текущем исследовании с использованием нескольких микробиологических подходов и технических средств контроля загрязнения ДНК показано, что, хотя в околоплодных водах присутствует низкий уровень сигнала бактериальной ДНК, это не означает наличия жизнеспособных бактерий [246].

Микробный рисунок в околоплодных водах характеризуется меньшим изобилием и низким богатством и разнообразием по сравнению с другими составляющими фетоплацентарного комплекса. Так, в исследовании E.S. Lim et al. (2018) анализ амниотической жидкости, собранной во время elective кесарева сечения, продемонстрировал ее низкую обсемененность – 944 ± 374 копии/мл, что соответствовало очень низкой бактериальной массе. В данной работе сделан вывод, что в норме доношенный младенец внутриутробно не подвергается выраженному микробному воздействию [362].

Современные исследования доказали наличие микроорганизмов в околоплодных водах без каких-либо признаков хориоамнионита [316, 390, 471]. Данные работы C.A. Combs и др. [255] показали, что нет никакой связи преждевременных родов с интраамниотической инвазией бактерий при условии отсутствия воспаления (гистологический хориоамнионит или ИЛ-6 более 11,3 нг/мл, что характеризуется как тяжелое воспаление).

В исследовании Andrew D. (2021) с помощью секвенирования гена 16S рРНК было выявлено 42 профиля бактериальных культур в АЖ у мышей и только одна из них дала рост в бактериологическом посеве (*Lactobacillus murinus*) [273]. В совокупности эти данные показывают, что, хотя есть некоторое количество ДНК бактерий в околоплодных водах, нет никаких доказательств того, что эта ДНК представляет жизнеспособную микробиоту. Эти данные опровергают предполагаемую роль околоплодных вод как источника микроорганизмов для колонизации внутриутробного развития.

1.3 Иммунологические аспекты патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек

Беременность является по сути иммунологическим «вызовом» организму женщины. Было выдвинуто предположение, что первый и третий триместр беременности – это воспалительные состояния, а середина беременности –

противовоспалительный процесс [17, 36, 49, 77, 206, 221, 227, 250, 323]. В реализации воспалительного каскада как септического, так и асептического воспаления участвуют цитокины, транскрипционные факторы (ТФ), рецепторы врожденного иммунитета (Toll-рецепторы) и множество других составляющих. В основе патогенеза ПРПО, по мнению ряда авторов, лежит воспалительный процесс, который может быть как инфекционным, так и асептическим [7, 65, 294, 453].

Цитокины являются важными участниками процесса родов, и их роль в патогенезе ПРПО как при доношенной беременности, так и при недоношенной бесспорна [154, 156, 161, 162, 163, 165, 453]. Продуцентами цитокинов служат практически все ядродержащие клетки организма, но основные источники – моноциты, нейтрофилы, Т-хелперы, макрофаги. Экспрессия цитокинов опосредуется специфическими факторами транскрипции – регуляторными протеинами, связывающимися с определенными нуклеотидными последовательностями в промоторном участке ДНК и активирующими или ингибирующими транскрипцию [44, 45, 81, 82, 107, 252, 308]. Эффект цитокинов реализуется благодаря их взаимодействию со специфическими клеточными рецепторами. Это обуславливает передачу внутриклеточного сигнала и изменение экспрессии целого ряда генов [39, 326, 330].

В разные годы предложены различные методы исследования цитокинов: иммуноферментный метод, ОТ-ПЦР, благодаря которому появилась возможность выявить локальную воспалительную реакцию по интегральной оценке транскрипционных профилей генов иммунного ответа и оценить ее интенсивность [104, 107, 145, 300, 330, 364]. Было предложено определение референсных значений в сыворотке крови, слюнной жидкости, влагалище, амниотической жидкости и др. Наиболее целесообразно исследование локального цитокинового гомеостаза, а, учитывая быстрое расходование и разрушение цитокинов, оптимальным методом будет исследование методом ОТ-ПЦР мРНК генов экспрессии анализируемых цитокинов.

Клетки плаценты обладают особенно высоким потенциалом экспрессии иммунологических факторов, обеспечивая сосуществование генетически чужеродных организмов при беременности - матери и плода [17, 29, 36, 104, 113]. Недостаточная продукция плацентой иммуносупрессивных цитокинов (TGF β , INF 1-го типа, CSF, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-15) или усиление продукции цитокинов с иммуностимулирующим (TNF α , ИЛ-1) приводят к срыву иммунологической толерантности матери по отношению к чужеродным антигенам плода.

По механизму действия цитокины иммунной системы можно условно подразделить на следующие группы: провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, TNF- α , IFN- α , IFN- β , IFN- γ , хемокины – ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.) инициирующие воспалительный ответ; противовоспалительные ЦК (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF β и др.), регулирующие специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления; регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими) (CD68), транскрипционные факторы (FOXP3, RORC2, GATA3), регулирующие дифференцировку Т-лимфоцитов; факторы врожденного иммунитета (Toll-подобные рецепторы) [66, 297].

Интерлейкин (ИЛ-1) был первым цитокином, наиболее изученным в вопросе инициации родов. Этот цитокин вырабатывается в макрофагах и моноцитах, а также лимфоцитах и фибробластах, децидуальной оболочке, может стимулировать выработку простагландина человеческим амнионом, его биологическая активность и концентрации повышены при преждевременных родах с инфекцией, а также при спонтанных родах в срок [143, 161, 294, 393, 441]. Клетками-мишенями служат иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные клетки, фибробласты и др. ИЛ-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, ЦК (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, TNF- α), молекулы адгезии (Е-селектины), прокоагулянты, простагландины, регулирует

экспрессию генов в клетках миометрия, повышает секрецию хемоаттрактанта ИЛ-8, $\text{TNF}\alpha$ и ИЛ-6 в эпителиальных клетках женского репродуктивного тракта [44, 81, 104, 157].

Бактериальный эндотоксин (ЛПС), пептидогликаны, зимозан и другие компоненты клеточных стенок различных микроорганизмов запускают синтез ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов, работая по принципу обратной связи.

ИЛ-1 практически повторяет все биологические эффекты ЛПС как на местном, так и на системном уровне. Рецепторы к ИЛ-1 обнаружены на многих типах клеток, находящихся в различных органах. Это подтверждается и спектром биологической активности ИЛ-1, включающей активацию кроветворения, всех типов клеток иммунной системы, эндокринной системы и ЦНС [294, 393, 441]. Кроме того, введение ИЛ-1 беременным животным вызывало преждевременные роды, при этом блокирование данного осложнения возможно при предварительной обработке антагонистом рецептора ИЛ-1 [281].

ИЛ-1 β ответственен за хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, а также является мощным пирогеном [148], вызывает программированную смерть амниотических клеток, способствует биосинтезу гиалуронидазы клетками хориона, что приводит к потере эластичности плодного пузыря [440].

ИЛ-1 активирует продукцию простагландинов, которые играют ключевую роль в сокращении матки, параллельно способствуя местному метаболизму прогестерона который необходим для поддержания беременности [183, 195, 294, 328, 381]. В плодных оболочках клетки-продуценты ИЛ-1 при доношенной беременности обнаружены в основном в клетках мезенхимального слоя амниона и трофобластов хориона [244, 441].

Доказано, что чрезмерная экспрессия ИЛ-1 β приводит к поражению ЦНС плода и новорожденного, более выражена в церебральном белом веществе

мозга, чем в сером, что приводит преимущественно к повреждению белого вещества [215, 229, 308].

Отмечено, что в родах в плаценте значимых изменений в секреции ИЛ-1 β не происходит, даже после стимуляции ЛПС, т. е. он, как маркер в плаценте, не пригоден [189, 301].

Интерлейкин 4 (ИЛ-4) представляет собой провоспалительный цитокин, являющийся фактором дифференцировки Т- и В-клеток, индуцируя в этих клетках синтез IgE и IgG4, что подтверждает его роль при развитии аллергических реакций, и продуцирующийся преимущественно Th2. ИЛ-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, TNF- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота, действуя синергично с ИЛ-10, обеспечивает локальную иммуносупрессию [148], а также усиливает противоопухолевую активность макрофагов. Наблюдалось его повышение при атопических и аллергических заболеваниях, гепатите С. Доказано его снижение на фоне воспалительных процессов, причем степень снижения может быть маркером тяжести воспалительного процесса. ИЛ-4 во внесосудистом матриксе способствует альтернативной активации макрофагов в клетки макрофагов M2 и ингибирует классическую активацию макрофагов в M1-клетки. Увеличение макрофагов M2, участвующих в репарации, в сочетании с секрецией ИЛ-10 и TGF β (уменьшающих патологическое воспаление) способствует высвобождению аргиназы, пролина, полиаминаз и TGF β активированной клеткой M2 связан с заживлением раны и процессами фиброза [322, 406].

Ряд исследований продемонстрировали смещение Th1-Th2 с использованием ПЦР; это смещение, вероятно, отражает уменьшение количества РНК (мРНК) IFN- γ во время беременности и одновременное увеличение экспрессии мРНК ИЛ-4, которое достигает пика на 7-м месяце по сравнению с небеременными контролями *in vivo* [362, 366]. Кроме того, S. El-Shazly и соавт. (2004) указывают, что плаценты у женщин с ПРПО и преждевременными родами имеют более высокие уровни Th1-индуцирующих цитокинов в плаценте со

значительно более высокими уровнями IFN- γ и ИЛ-2, а также в качестве Th1-индуцирующего цитокина ИЛ-12 [330]. Они тоже обнаружили, что доношенные плаценты имели более высокие уровни цитокинов Th2, ИЛ-4 и ИЛ-10 по сравнению с плацентами при преждевременных родах. Тем не менее не все исследования поддерживают смещение Th в сторону Th1 и сообщают о сокращении пула ИЛ-4 во время беременности [175], а говорят о том, что ИЛ-4 в амниотической жидкости повышен у женщин с преждевременными родами, особенно при хориоамнионите [221], в другой работе мутация в гене ИЛ-4 лежит в основе повышенного риска преждевременных родов [171, 194, 221]. Плацента продуцирует ИЛ-4 и предотвращает реакцию иммунной системы матери на антигены плаценты [283, 497]. Наблюдалось повышение ИЛ-4 при плацентарной недостаточности с генитальной инфекцией [77]. А вот, по другим данным [258], в плацентах в норме и при преэклампсии экспрессия ИЛ-4 не наблюдалась методом ОТ-ПЦР.

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) – это провоспалительный цитокин, ответственный за дифференцировку В-лимфоцитов в АТ-продуцирующие клетки, индуцирующий синтез белков острой фазы, так же как и ИЛ-1, и TNF α . ИЛ-6 – хорошо изученный провоспалительный ЦК, который проявляется при внутриматочной инфекции, преждевременных и срочных родах. Большинство авторов говорит о повышении ИЛ-6 при срочных родах. ИЛ-6 экспрессируется всеми тканями ФПК, однако минимально выявлен в плодных оболочках «не в родах». Одним из индукторов ИЛ-6 является липополисахарид, а также ИЛ-1 β , TNF- α . Таким образом, ИЛ-6 является ЦК, общим для всех гестационных тканей во время срочных родов. Вероятно, ИЛ-6 действует как биомаркер общего неспецифического воспаления [189, 301]. Благодаря своей реактивности ИЛ-6 вошел в золотой стандарт диагностики внутриамниотической инфекции: увеличение ИЛ-6 в амниотической жидкости в концентрации выше 2,6 пг/мл методом ИФА является критерием воспаления [226, 280, 343], а уровень ИЛ-6 больше 11,3 пг/мл связывают с тяжелыми осложнениями. ИЛ-6 регулируется прогестероном в культивированных

цервикальных фибробластах матки при доношенной беременности человека. Вагинальный прогестерон может предотвращать преждевременные роды, подавляя выработку ИЛ-6 [327, 328]. ИЛ-6 также участвует в защите клеток и противовоспалительных функций, т. к. он может подавлять экспрессию ИЛ-1 и TNF- α в фагоцитах, его полиморфизм у матери связан с хориоамнионитом, церебральным параличом и перивентрикулярной лейкомаляцией у недоношенных детей [225, 247].

Интерлейкин 8 (ИЛ-8) – это провоспалительный цитокин; хемокин, который продуцируется фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, NK, нейтрофилами, стимулом для него являются бактериальные эндотоксины и провоспалительные цитокины (преимущественно TNF и ИЛ-1). В акушерстве доказано его увеличение при хориоамнионите, в норме он также определяется в плаценте в течение физиологически протекающей беременности. ИЛ-8 участвует в процессе родов, включая созревание шейки матки и разрыв плодных оболочек [148], активирует нейтрофилы, в меньшей мере другие гранулярные лейкоциты и моноциты, действуя как мощный хемоаттрактант в очаге воспаления. В норме при физиологически протекающей беременности наблюдается U-образное изменение ИЛ-8 с прогрессивным увеличением перед родами [367], что фиксировалось во всех тканях фетоплацентарного комплекса [301]. В зоне разрыва оболочек при их преждевременном разрыве отмечается повышение чувствительности рецепторов к ИЛ-8 [62].

Интерлейкин 10 (ИЛ-10) продуцируется Т-хелперами (Th-1 и Th-2), моноцитами, макрофагами и цитотоксическими клетками, обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом, подавляя пролиферацию и активность Т-клеток, синтез провоспалительных цитокинов и снижая активность макрофагов, моноцитов. ИЛ-10 подавляет активность Th1 в большей степени, Th2 – в меньшей, подавляет экспрессию молекул Основного комплекса гистосовместимости II класса, а также развитие гиперчувствительности замедленного типа [148]. Как и ИЛ-4, ИЛ-10 может стимулировать синтез IgE, усиливает пролиферацию В-клеток,

участвует в защите от апоптоза, способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [366]. ИЛ-10 является родоначальником семейства цитокинов (ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24 и ИЛ-26) и является кофактором ИЛ-2 и ИЛ-7. Таким образом, ИЛ-10 служит важнейшим регулятором иммунного ответа, подавляющим активность макрофагов и Th1-клеток и обеспечивающим реализацию некоторых биологических эффектов Th2 [439]. У человека снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке или в плодных оболочках связано с возникновением преэклампсии и преждевременных родов [127, 221]. Отмечено, что количество мРНК гена ИЛ-10 повышается при вагинитах и БВ [104] и при БВ в исследовании Р. Yasodhara [365]. Это говорит о том, что иммунные клетки, продуцирующие ИЛ-10, важны для сохранения неосложненной беременности.

Интерлейкин 17 (ИЛ-17) – это один из сравнительно новых цитокинов, открыт в 2005 году. Продукция ИЛ-17 регулируется ИЛ-23 (который также входит в наше исследование). Исследование дифференцировки лимфоцитов по пути Th17 является новым малоизученным направлением (в отличие от Th1/Th2). Первоначально Th17 развиваются под воздействием цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, затем они продуцируют ИЛ-17, после чего экспрессируется ИЛ-23, который является ключевым в поддержке эффекторных функций Th17 и увеличивает продолжительность их существования [291]. ИЛ-23 активирует продукцию ИЛ-17 Th17 без IFN- γ и ИЛ-4. Th17 предпочтительно экспрессируют транскрипционный фактор RORC2, активирующий экспрессию ИЛ-17, который является провоспалительным цитокином с различными точками приложения в реализации иммунного ответа. Ряд современных научных работ подтверждают связь ИЛ-17 и аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, артрит, неспецифический язвенный колит, рассеянный склероз, а также акушерских осложнений: преэклампсии и гестационного диабета. Однако его роль в норме и патологии еще до конца не изучена, особенно часто его связывают с наличием хронического воспаления. По своим функциональным свойствам ИЛ-17 близок к

противовоспалительным ИЛ-4, ИЛ-10, регулирует выделение клетками-продуцентами ИЛ-6, ИЛ-8, стимулирует рост фибробластов, может приводить к усилению антителозависимой гибели опухолевых клеток. Медиаторы воспаления (гистамин и серотонин усиливают продукцию ИЛ-17) [249, 422, 480]. Таким образом, Th17, с одной стороны, участвуют в воспалительных и аутоиммунных процессах, а с другой – осуществляют защиту организма от внеклеточных бактерий, грибов и паразитов. Во врожденном иммунитете первый из открытых членов семейства ИЛ-17А функционирует как фактор защиты организма от патогенов. Его продукция находится под контролем ИЛ-23. При генитальной инфекции отмечено снижение ИЛ-17 и ИЛ-10 в цервикальном канале [77]. Было высказано предположение, что при нормальной беременности ИЛ-17 обеспечивает защиту от внеклеточных микроорганизмов [473]. Нет существенной разницы в уровнях ИЛ-17 в сыворотке между небеременными женщинами и женщинами с нормальной беременностью. Напротив, патологические состояния (воспаление плодных оболочек, преэклампсия, повторный аборт неизвестной этиологии и преждевременные роды) сопровождаются местным (амниотическая жидкость) и системным повышением уровня ИЛ-17 [368]. Плацентарные макрофаги конститутивно продуцируют ИЛ-17 на разных сроках беременности и, таким образом, представляют собой источник этого цитокина в плаценте человека. Паттерны экспрессии цитокинов и рецепторов предполагают, что эта клеточная популяция может участвовать в неиммунных процессах и способствовать регуляции развития и функции плаценты.

Интерлейкин 18 (ИЛ-18) представляет собой гликопротеин, продуцируемый макрофагами. Он влияет на разные группы Т-лимфоцитов и NK-клеток и стимулирует выработку этими клетками INF-g, а также вызывает как Th1-, так и Th2-ответ и в своем роде является уникальным цитокином. ИЛ-18 высвобождается из клеток, подвергшихся апоптозу (в результате поражения вирусами или воздействия бактериальных токсинов). Он является одной из первых ласточек начала инфекции. Согласно данным, ИЛ-18 присутствовал в амниотической

жидкости и плодных оболочках, и более высокая экспрессия была связана с внутриутробной инфекцией, ПРПО и преждевременными родами [242, 270, 340, 384], продуцируется негематопоезическими клетками, но его главный источник – это эпителиальные клетки кишечника. Он вовлечен в воспалительные заболевания кишечника и слизистых, в непирогенный метаболизм (воспаление, индуцированное ожирением). ИЛ-18 является также IFN- γ -индуцирующим фактором (IGIF) в Т- и NK-клетках, а также модулятором его активности. Независимо от ИЛ-12 ИЛ-18 за счет секреции IFN- γ быстро активирует клетки моноцитарно/макрофагальной системы, реализуя тем самым антибактериальный, антиопухолевый и антивирусный ответ. Индукторами ИЛ-18 являются стрессовые сигналы (нейрогенные или бактериальные агенты). Индуцированное этими сигналами высвобождение ИЛ-18 ведет к усилению цикла IFN- γ /ИЛ-18: вслед за первой волной образования IFN- γ лимфоцитами, индуцированного ИЛ-18, вновь синтезированный IFN- γ , в свою очередь, стимулирует моноциты/макрофаги, что ведет к увеличению их ICE-активности, которая сама по себе ведет к образованию ИЛ-18, повышает экспрессию Fas-лиганда Th1 и NK. Согласно данным Сухих Г.Т. (2003), можно сделать вывод, что ИЛ-18 самостоятельно (FasL) или посредством IFN- γ (Fas) стимулирует инициализацию процессов апоптоза [148, 366, 384].

Экспрессия мРНК ИЛ-18 наблюдается в клетках хориона и децидуальной оболочке, особенно в месте их соединения, клетки амниона не продуцируют мРНК ИЛ-18 [175]. Экспрессия ИЛ-18 в АЖ увеличивается при ПРПО и преждевременных родах по сравнению с доношенной беременностью [384]. При этом при преждевременных родах и ПРПО при недоношенной беременности без инфекции экспрессия ИЛ-18 была ниже, чем при выявлении положительной культуры в околоплодных водах. В этом исследовании показана индукция экспрессии Fas в тканях, стимулированных ИЛ-18, экспрессия TNF-ассоциированного домена смерти (TRADD) наблюдалась в некоторых контрольных образцах и образцах, обработанных ИЛ-18. Предполагается, что ИЛ-18 может вызывать апоптоз в плодных оболочках посредством активации

пути Fas – FasL [384], в которых индуцированная экспрессия Fas не приводит к FasL-опосредованному апоптозу. Не исключено, что ИЛ-18, наоборот, защищает плодные оболочки при ПРПО от апоптоза за счет снижения риска Fas – FasL-опосредованного пути апоптоза. Возможно, существуют и другие альтернативные пути апоптоза во время ПРПО. В исследовании Puchner K. (2011) увеличение содержания в АЖ ИЛ-18 и ИЛ-10 ассоциировано со снижением вероятности преждевременных родов [393]. Что касается сывороточного ИЛ-18, в работе Ida A. (2000) отмечено его снижение в периферической крови перед родами с увеличением на третьи сутки, а при ПРПО, наоборот, увеличение ИЛ-18 [321]. Была показана экспрессия мРНК ИЛ-18, которая в плодных оболочках выявлена у 100 %, к сожалению, без уточнения, к каким клеткам относились продуценты ИЛ-18 [338]. Не было разницы между доношенной беременностью не в родах и ПРПО. В группе ПРПО при недоношенной беременности не было выявлено разницы в сроке гестации и наличии гистологического ХА [112]. Доказана связь повышения инфламмасом в плаценте и плодных оболочках при ПРПО и преждевременных родах, ассоциированное с увеличением экспрессии мРНК и белков ИЛ-18 и ИЛ-1 β , более выраженное при доношенной беременности [336]. В исследовании Klimkiewicz-Blok D. (2013), наоборот, наблюдалось снижение уровня ИЛ-18 в третьем триместре по сравнению со вторым [196]. В исследовании Jacobsson B. (2003) экспрессия ИЛ-18 подтверждена только у 11 % (3/28) в амниотической жидкости при доношенной беременности [340]. Таким образом, роль и особенности динамики ИЛ-18 в различных локусах еще предстоит изучить.

Интерлейкин 23 (ИЛ-23) участвует в созревании Т-клеток памяти. При взаимодействии с перитонеальными макрофагами ИЛ-23 стимулирует продукцию ИЛ-1 и TNF α , играя роль аутокринного воспалительного ЦК. ИЛ-23, который способствует развитию клеток Th17, а также ИЛ-17 и ИЛ-22, продуцируемых клетками Th17, играют существенную роль при различных воспалительных заболеваниях, таких как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит,

ревматоидный артрит, колит и гепатит, вызванный конканавалином А. В эксперименте при аутоиммунной энцефалопатии у мышей введение нейтрализующих антител к ИЛ-17 купировало аутоиммунные повреждения, развившиеся под действием ИЛ-23. Это подтверждает важность цитокинового каскада с участием ИЛ-23 и ИЛ-17 при аутоиммунных заболеваниях. ИЛ-23 может индуцировать вызванные опухолями цитотоксические Т-клеточные ответы, усиливать пролиферацию Т-лимфоцитов на начальных этапах активации наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток за счет усиления продукции IFN γ , ИЛ-17, ИЛ-10, активности дендритных клеток и др. ИЛ-23, подобно ИЛ-12, может быть эффективным противоопухолевым воздействием [473], доказана его роль в патогенезе рассеянного склероза и воспалительных заболеваниях кишечника [31].

В акушерстве наблюдалось значимое повышение ИЛ-23 в АЖ при СЗРП. ИЛ-23 является основным ИЛ-17-стимулирующим фактором в Т-лимфоцитах, считается, что ИЛ-23 индуцирует воспалительный фенотип в моноцитах/макрофагах, стимулируя IL-1, IL-6 и TNF α [368]. ИЛ-23, который вырабатывается, в том числе макрофагами и дендритными клетками, является важным компонентом воспалительной реакции. Вместе с TGF β стимулирует дифференцировку CD4⁺ Т-клеток в клетки Th17. Кроме того, ИЛ-23 увеличивает локальную концентрацию MMP9 и стимулирует ангиогенез, что делает его чрезвычайно важным элементом правильной имплантации. Однако клинические исследования показали увеличение экспрессии ИЛ-23 у пациенток с привычной потерей беременности.

Интерферон-гамма (IFN- γ) является плеiotропным цитокином [156, 221] с противовирусным, противопаразитарным и противоопухолевым действием, оказывает необратимое цитотоксическое действие на трансформированные клетки, тогда как его цитостатическое влияние на нормальные клетки обратимо; усиливает цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и NK-клетками.

Плацента, с одной стороны, продуцирует интерфероны 1-го типа – $\text{INF-}\gamma$ и $\text{INF-}\beta$, усиливающие продукцию прогестерона и одновременно блокирующие процессы синтеза PGF_{2a} , что определяет успешный исход беременности. С другой стороны, отмечено повышенное содержание $\text{INF-}\gamma$ в крови женщин при прерывании беременности [81]. Было показано, что при плацентарной недостаточности без генитальной инфекции уровень $\text{INF-}\gamma$ значимо выше, чем в контроле или при плацентарной недостаточности в сочетании с генитальной инфекцией [77].

Фактор некроза опухоли ($\text{TNF-}\alpha$) – один из наиболее распространенных и изученных цитокинов, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и самого $\text{TNF-}\alpha$, процессы адгезии, антителообразования В-клетками, индукцию колониеобразующих факторов эндотелиальными клетками и фибробластами, ко-стимуляция Т-клеточной активации и ЕК-клеток, индуцируют апоптоз. Индукция апоптоза цитокинами семейства $\text{TNF-}\alpha$ является основой для использования их в лечении опухолей [148].

Среди цитокинов, продуцируемых мононуклеарными фагоцитами и лимфоидными клетками плаценты, $\text{TNF-}\alpha$ отводится наиболее важная роль, т. к. он индуцирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, онкогенов, молекул адгезии; стимулирует продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6 и простагландинов [432, 440]. $\text{TNF-}\alpha$ способен также оказывать и супрессивные эффекты на клетки иммунной системы, повышая резистентность клеток амниона к литическим эффектам NK-клеток. $\text{TNF-}\alpha$ является важной регуляторной молекулой во время беременности, которая опосредует воспалительный ответ и является также важным участником родов, ПРПО и маточных сокращений [189, 301], увеличивая выработку простагландинов в тканях ФПК, повышается во всех тканях гестации при срочных и преждевременных родах. $\text{TNF-}\alpha$ индуцирует продукцию ИЛ- 1β , PGE_2 и ИЛ-10 из тканей ФПК. Отмечено конкордантное повышение параллельно с другими противовоспалительными цитокинами, например, с ИЛ-6 [173, 432, 440, 453].

Трансформирующий фактор роста β (TGF β) – противовоспалительный цитокин, продуцируемый Т-клетками, TGF β является секретируемым белком, который существует по меньшей мере в трех изоформах (TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3). Семейство TGF β является частью суперсемейства белков, известных как трансформирующие факторы роста, который включает в себя также ингибиторы: активин, антимюллеровый гормон, костный морфогенетический белок и т. д. TGF β является основным участником в регулировании иммунной системы через FOXP3 + регуляторные Т-клетки и дифференцировке как FOXP3 + регуляторных Т-клеток, так и Th17-клетки из CD4 + Т-клеток. TGF β вырабатывается для блокировки активации лимфоцитов и моноцитов-фагоцитов. Кроме того, повышенная экспрессия TGF β помогает регулировать прогестерон, гормон, участвующий в поддержании беременности [468]. Мутации в синтезе TGF β наблюдаются при онкологических заболеваниях (останавливают пролиферацию), бронхиальной астме, пороках сердца, диабете, синдроме Марфана, синдроме сосудистого синдрома Элерса – Данлоса (связано с пониженным связыванием TGF β фибриллин). TGF β продуцируется и оказывает иммуномодулирующее действие на несколько типов клеток, присутствующих в децидуальной оболочке [439]. TGF β – это наиболее известный профибротик, или, иначе, медиатор фиброза [104], он высвобождается макрофагами при возникновении повреждения на границе поверхности. Вместе с ИЛ-2 TGF β участвует в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов, играет важную роль в хроническом воспалении и заживлении ран.

Клетки Treg и Th17 являются частью сложного механизма, который составляет иммунную систему. Дифференциация Th17- и Treg-клетки от наивных CD4 +Т-клеток опосредуется TGF β . Тем не менее в присутствии ИЛ-6 или ИЛ-21 (вместе с TGF β) наивные CD4 + Т-клетки дифференцируются в клетки Th17, которые характеризуются в основном производством провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-17, индуцирующий клетки-мишени и хемокины. Напротив, Treg-клетки экспрессируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4,

ИЛ-10 и TGFβ) и контролируют чрезмерный иммунный ответ. Treg-клетки и родственные им цитокины способствуют росту и развитию аллогенных компонентов плода, в то время как клетки Th17 и родственные им цитокины участвуют в защите от различных патогенов. Соответствующий баланс между клетками Treg / Th17 имеет решающее значение для имплантации здорового плода и развития беременности. При здоровой беременности соотношение Treg / Th17 смещается в пользу Treg-клеток. Treg-клетки размножаются системно, а также на границе плод – мать, чтобы обеспечить иммунную толерантность матери и плода и успешную беременность. Напротив, неконтролируемая пролиферация клеток Th17 неблагоприятна, потому что она связана с реакцией отторжения аллотрансплантата на границе системы плода и матери. Нарушение баланса между клетками Treg и Th17 лежит в основе неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия и т. д.) [249]. Таким образом, как и другие противовоспалительные цитокины, TGFβ может выполнять важные функции при беременности.

Многие исследования показали, что TGFβ может снизить риск преждевременных родов [422, 463]. Bryant A.H. et al. (2017) также обнаружено, что TGFβ-рецепторы выражены по-разному в миометрии женщин, у которых была неудачная индукция родов, по сравнению с теми, кто был не в родах или с преждевременными родами, осложненными хориоамнионитом [283]. Четкой связи между ПР и изменениями ДНК TGFβ не выявлено. Авторы связывают негативное влияние повышенного уровня TGFβ при угрозе прерывания беременности с его способностью индуцировать гибель клеток децидуальной оболочки и трофобласта.

Недавно было показано, что в Т-клетках мыши TGFβ управляет дифференцировкой Th17 в зависимости от концентрации, т. е. при низких концентрациях TGFβ, способствует развитию клеток Th17, тогда как при высоких концентрациях он индуцирует экспрессию FOXP3 и развитие клеток Treg [439]. Кроме того, присутствие TGFβ необходимо для индукции нескольких

подмножеств FOXP3 + и FOXP3 – Treg. В работе Menon R. (2019) сказано, что TGFβ обнаруживается в околоплодных водах во время беременности и плодных оболочках, его концентрация возрастает во время схваток. Воздействие на клетки оксидативного стресса при срочных родах увеличивает высвобождение TGFβ из амнионных эпителиальных клеток, его блокирование вызывает воспалительную активацию в мембраны [385]. Следовательно, OS-индуцированный p38MAPK может вызывать как старение, так и трансформацию амниотических эпителиальных клеток в амниотические мезенхимальные [314]. До сих пор неясно, являются эти два процесса взаимосвязанными или независимыми, однако оба этих процесса сосуществуют при доношенной беременности как у людей, так и у мышей в моделях нормальной беременности и родов.

TGFβ играет важную роль в регуляции активности MMP и внеклеточного матрикса [439, 453, 468], увеличивая протеолитическую активность MMP и инициируя разрыв плодных оболочек. При физиологических родах в срок содержание TGFβ различно в плацентарной и пришеечной области плодных оболочек. Согласно этому исследованию, TGFβ присутствовал во всех образцах плодных оболочек, при ПРПО отмечалось снижение TGFβ и TIMP-1 (соответствующее повышению MMP9, но при этом повышение MMP9 при ПРПО не наблюдалось). Вероятно, что его пониженный уровень играет важную роль в создании слабой зоны плодных оболочек в области шейки матки перед родами [293].

Повышенные концентрации ИЛ-17 и дефицит TGFβ при беременности, осложненной ЗРП и ТЭЛА, могут быть ответственны за активацию воспалительной реакции и, как следствие, плацентарной недостаточности [473].

FOXP3(fonked head box P3) – белок скурфии – трансформирующий фактор, ответственный за дифференцировку Treg. Максимальное подавление иммунных реакций матери против антигенов плода под влиянием регуляторных CD4 + CD25 + FOXP3 Т-лимфоцитов приходится на II триместр беременности, причем уровень регуляторных лимфоцитов возрастает не только в крови, но и в децидуальной оболочке. Treg контролируют Th1-, Th2-, Th17-типы эффекторного

иммунного ответа на собственные антигены и патогены посредством FOXP3-зависимых супрессорных программ. В 2001 году ген FOXP3 был идентифицирован у мышей и людей как ключевой фактор транскрипции для развития клеток Treg. Изначально считалось, что Treg вырабатывается только в тимусе, в 2000 году концепция изменилась и были обнаружены периферические Treg [101, 439]. Наиболее исследованные ткани в плане экспрессии FOXP3 – это жировая ткань, скелетная мускулатура, собственная пластинка толстой кишки и кожа [464]. Так, истощение или уменьшение количества клеток FOXP3 усугубляет воспаление сердца и ставит под угрозу его репарацию при инфаркте, отмечено уменьшение FOXP3 при старческой миодистрофии. Эти клетки также выявлены в децидуальной оболочке, и доказана их значимая роль в поддержании беременности и обеспечении толерантности между матерью и плодом [244, 463]. Несколько функциональных исследований показали, что необъяснимое бесплодие, выкидыш и преэклампсия часто связаны с дефицитом количества и функции Treg, в то время как нормальная беременность избирательно стимулирует накопление материнской FOXP3 CD4(+) Treg-клеток с фетальной специфичностью [464], однако очень мало исследований, касающихся экспрессии FOXP3 перед родами при доношенной беременности. Учитывая, что регуляция и продукция цитокинов, характерных для Treg (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) во время беременности, более значима, чем баланс Th1/Th2 [464], то оценка экспрессии FOXP3 позволяет оценить участие Treg в процессе родов.

RORC2retinoid acid receptor-related Orphan Receptor – рецепторы-«сироты», родственные ретиноидным, – дифференцировка Treg ROR γ является членом семейства ядерных рецепторов факторов транскрипции. Он в основном экспрессируется в иммунных клетках (клетках Th17), а также регулирует циркадные ритмы. Он может быть вовлечен в прогрессирование некоторых видов рака, самый не изученный при беременности и в родах ген.

Наблюдение за тем, что клетки Th17 представляют собой отдельную ветвь Т-клеток с уникальным профилем цитокинов и хемокинов, привело к открытию

ROR γ t (RORC2), который кодирует ретиноидный орфанный ядерный рецептор, в качестве фактора транскрипции, необходимого для дифференцировки клеток Th17 [480], экспрессируется во многих тканях, включая тимус, легкие, печень, почки, мышцы и бурый жир [244, 320]. RORC2 важен для лимфоидного органогенеза, в частности лимфатических узлов и пейеровских бляшек, но не селезенки [101]. RORC2 также играет важную регулируемую роль в тимопоэзе, уменьшая апоптоз тимоцитов и способствуя дифференцировке тимоцитов в провоспалительные Т-хелперные клетки 17 (Th17) [422]. Он также играет роль в подавлении апоптоза недифференцированных Т-клеток и способствует их дифференцировке в клетки Th17, возможно, за счет подавления экспрессии лиганда Fas и ИЛ-2 соответственно [320].

Программирование человеческих Th17-клеток с помощью RORC2 приводит к частичной устойчивости этих Т-клеток к супрессии с помощью Treg. Эти находки подтверждают идею, что RORC2 является главным переключателем, который запускает широкий диапазон фенотипического и функционального программирования во время дифференцировки клеток Th17 [480]. В работе Логинова Н.П. (2016) было отмечено, что более выраженная гипоксия способствует усилению экспрессии FOXP3 и ROR γ t в ответ на соответствующую стимуляцию, повышая представительство минорных регуляторных субпопуляций Т-клеток в тимусе (nTreg, Th17 соответственно) [101].

Одним из основных патогенетических звеньев ПРПО считается уменьшение сопротивления амниона за счет уменьшения синтеза коллагена и снижения выработки коллаген-стабилизирующих ферментов (лизилоксидазы), а также увеличение разрушения коллагена матричными металлопротеиназами (MMP) – MMP1, MMP8 и MMP9 (специфические ингибиторы роста тканей) [44, 65].

Матричные металлопротеиназы принадлежат семейству Zn²⁺ и Ca²⁺ зависимых эндопептидаз, которые при физиологических значениях pH участвуют в ремоделировании соединительной ткани, разрушая ее органические компоненты за счет гидролиза основных белков внеклеточного матрикса [146].

Продукция MMP регулируется провоспалительными цитокинами, такими как TNF- α , ИЛ-1 β , и зависима от экспрессии белков острой фазы. Все металлопротеиназы обладают относительной субстратной специфичностью [17, 150]. В плодных оболочках присутствуют различные металлопротеиназы (MMP-1, 2, 3, 7, 8, 10, 12, 13), ответственные за деградацию коллагена I, III, IV, V и VI типов [247, 272]. В литературе представлены убедительные доказательства влияния микробной инвазии амниотической полости, оксидантного стресса и клеточного апоптоза на активацию в околоплодных водах MMP [154]. Было показано, что уровень экспрессии MIP-1 β , TNF- α , PDGF-BB, VEGF-A, ИЛ-12 и ИЛ-10 зависит от сопутствующей микрофлоры и видов *Lactobacillus*, населяющих влагалище [484]. В нашем обзоре представлены наиболее задействованные в патогенезе ПРПО MMP – MMP8, MMP9.

MMP8 экспрессируется лейкоцитами и клетками цитотрофобласта, разрушает фибриллярный коллаген, придающий прочность плодным оболочкам, доказано, что повышение экспрессии приводит к ПРПО [300, 468]. Апоптоз также может быть пусковым механизмом активации MMP и деградации плодных оболочек. S.J. Fortunato, R. Menon (2003) отметили увеличение MMP2 в 10 раз при ПРПО, что совпадало с повышением проапоптозных генов p53 [293]. Они же отметили, что в процессе родов в амниотической жидкости повышаются MMP2, MMP8, MMP9. Сывороточный амилоид A1 (SAA1) в зависимости от времени и дозы увеличивал количество коллагеназ MMP1, MMP8 и MMP13, в то время как уменьшал количество лизилоксидазоподобного 1 фермента (LOXL1). Эти эффекты SAA1 ослаблялись посредством siRNA-опосредованного нокдауна Toll-подобного рецептора (TLR) 4 и его антагониста CLI-095, но не посредством siRNA-опосредованного нокдауна TLR2. Кроме того, ингибиторы NF- κ B (JSH-23) и митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) p38 (SB203580) и JNK (SP600125) также могут ослаблять эффекты SAA1, в то время как ингибитор MAPK ERK1 / 2 (PD 98059) может блокировать эффекты SAA1 только на MMP-1, MMP-8 и LOXL1, но не на MMP-13 [282, 285].

ММР9 гидролизует желатин, эластин, коллагены 35-го и 9-го типа, желатиназа разрушает соединительную ткань [363, 382]. Ингибирование ММР9 и других воспалительных маркеров выполняет антиоксидантный N-ацетилцистеин (НАС). В работе Санниковой М.В. (2013) доказано повышение экспрессии ММР9 в плодных оболочках как в зоне разрыва, так и вне ее [62].

По другим данным, ММР1, ММР2, ММР3, ММР7, ММР9 определяются как в околоплодных водах, так и в плодных оболочках, причем уровень ММР9 повышается именно в период родов [411]. Генетический полиморфизм ММР может также лежать в основе патогенеза ПРПО [62], доказано, что носительство генотипа *GSTT1 0/0* увеличивает риск развития ПРПО в 2,2 раза, а носительство аллеля -308A гена *TNFA1* снижает риск развития ПРПО в 2,1 раза [298]. Причем основная роль в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных уделяется ММР9 [428, 478]. В работе R. Menon (2001) ММР9 повышена при ПРПО и преждевременных родах в АЖ [384, 385]. Воспалительный ответ в виде экспрессии медиаторов ИЛ-1 β , TNF- α , PAF, IFN- γ , ИЛ-6, PGE2, ММР1, и ММР9 вызывает разрыв плодных оболочек и начало схваток [348].

Дисбаланс ММР-9 / ТИМП-1 в шейной области плодных оболочек может быть одним из возможных факторов риска их преждевременного разрыва [468]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что роль ММР в этиопатогенезе ПРПО является как бы заключительным звеном во всем каскаде сложных иммунологических преобразований, где их гиперэкспрессия запускается рядом других провоспалительных цитокинов и TGF β , определяется более сложными механизмами взаимодействия разных ММР с участием различных эндогенных и экзогенных факторов.

Простагландин-синтаза PTGS (COX) существует в виде двух изоформ, также известных как циклооксигеназы (COX-1 и -2) и кодируется генами PTGS1 и 2 соответственно. МРНК COX-2 (4,1 т. п. н.) отвечает за более быстрый оборот мРНК по сравнению с оборотом основной мРНК COX -1 (2,8 т. п. н.). COX-1 и COX-2 представляют собой гомодимерные гемсодержащие гликозилированные

белки с двумя каталитическими центрами: циклооксигеназой и пероксидазой [351]. COX-2 часто индуцируется цитокинами, факторами роста и гормонами.

Обе изоформы COX инициируют биосинтез семейства биоактивных липидных медиаторов, известных как простагландины (например, PGE₂, PGD₂, PGF₂ α , PGI₂), наиболее значимых инициаторов родовой деятельности и процессов созревания шейки матки, а также тромбоксан (TxA₂) ограниченным типом клеток. Нарушение работы гена PTGS приводит к множественным нарушениям репродуктивной функции [351, 435, 479]. Так, мыши с нулевым PTGS2 были в основном бесплодны, а PTGS1-дефицитные мыши имеют нормальную фертильность, но у них наблюдались значимые нарушения родовой деятельности [195, 232, 435]. E.S. Lim с соавт. показали, что нарушение COX-2 в этой когорте мышей вызвало нарушение репродуктивных процессов у мышей-самок [363].

Еще одним фактором с высоким уровнем доказательной базы, влияющим на экспрессию PTGS2, является тромбин. Тромбин увеличивал экспрессию мРНК PTGS2, а, следовательно, и простагландина E₂ и F₂ α -синтез в клетках миометрия человека. Тромбин значительно увеличивал уровень мРНК ИЛ-1 β . Прогестерон частично блокировал вызванные тромбином сокращения миометрия, что сопровождалось подавлением индуцированного тромбином увеличения экспрессии мРНК PTGS2 и ИЛ-1 [380]. Именно поэтому кровянистые выделения (где содержание комплекса тромбин – антитромбин значительно повышается) являются триггером преждевременных родов и ПРПО. Активность тромбина была увеличена в тканях амниона человека у женщин с преждевременными родами, и тромбин увеличивал экспрессию и активность ММР и простагландины в клетках плодных оболочек и амниона [380].

Как правило, PTGS2 не экспрессируется в нормальных условиях в большинстве клеток, но вырабатывается в лейкоцитах, принимающих участие в воспалительной реакции. PTGS2 (COX-2) является более важным источником простагландинов, особенно простациклина, который содержится в слизистой оболочке кровеносных сосудов. Повышенная экспрессия гена PTGS2 в плодных

оболочках связана с наличием воспаления, вызывающего экспрессию гена простагландина матки и иммунолокализацию белков пути простагландина в клетках хорионического трофобласта и прилегающих децидуальных оболочках, или хориодециду. Было отмечено, что существует положительная корреляция с экспрессией PTGS2 в амнионе во время спонтанных родов, и было обнаружено, что его экспрессия увеличивается с гестационным возрастом после родов, при этом не наблюдается изменений в амнионе и хориодециду во время преждевременных или доношенных родов. Кроме того, окситоцин стимулирует экспрессию PTGS2 в клетках миометрия [351, 414].

Плодные оболочки являются основными продуцентами PTGS2 во время беременности. Экспрессия PTGS2 растет с увеличением срока беременности и становится доминирующей над PTGS1 при доношенной беременности. Опытным путем доказано, что глюкокортикоиды стимулируют экспрессию PGE2 и PTGS2 в первичных культурах клеток амниона [189, 190]. Резкое повышение концентрации кортизола в околоплодных водах накануне родов, предположительно плодового происхождения, приводит к повышению внутриматочного уровня PTGS2 и последующей выработке PG, что в конечном итоге инициирует роды [245, 435]. Концентрация простагландинов и их метаболитов возрастает параллельно с процессом раскрытия шейки матки, а амниотическая жидкость способствует сохранению простагландинов до 4–6 часов, тогда как период полураспада в крови P_gF₂ α и P_gE составляет 6–8 мин. Существует и противоположная точка зрения, что повышенный уровень эндогенного кортизола хронически ингибирует синтез PG во время беременности аналогично хроническому противовоспалительному действию глюкокортикоидов [248, 435]. PTGS2 повышен при срочных спонтанных родах и при моделировании родов [198, 301, 479]. Синтез PTGS2 присутствовал в родах при доношенной беременности в плодных оболочках, в миометрии, особенно в нижнем сегменте, АЖ, но не определялся в плаценте, что подтверждает важный постулат: в запуске родов участвуют плодные оболочки, миометрий, АЖ, но не плацента.

CD68 (макросиалин) гликопротеин из семейства LAMP. Экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов и используется в качестве маркера макрофагов. Кроме этого, присутствует на лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках, широко используется как маркер макрофагов и опухолевых клеток макрофагального происхождения [213, 224, 230, 324]. CD68 в основном располагается в эндосомальном/лизосомном компартменте, но может быстро перемещаться на поверхность клетки. Похоже, что CD68 не участвует в связывании бактериальных / вирусных патогенов, врожденных, воспалительных или гуморальных иммунных ответах, хотя потенциально может участвовать в процессинге / презентации антигена [224]. Повышение экспрессии CD68 в макрофагах происходит при хронической стимуляции бактериальным липополисахаридом или воспалительным цитокином интерферон- γ (IFN- γ). В микроглии (макрофаги, резидентные в ткани головного мозга) экспрессия CD68 стимулировалась LPS и IFN- γ в Toll-подобном рецепторе 4 (TLR4). CD68 также был активирован в воспалительных нейтрофилах пациентов с воспалительным заболеванием кишечника [475]. Несколько исследований показали, что CD68 повышен при преждевременных родах, ожирении, СЗРП и преэклампсии [213, 230].

Есть два типа макрофагов: M1 – классический провоспалительный активированный тип и M2 – альтернативный активированный противовоспалительный тип. M1 характеризуется провоспалительным фенотипом, промотированием иммунного Т-хелпера 1 (Th1) ответа и противоопухолевой активностью. M2 отображает регуляторные функции в восстановлении, ремоделировании и стимулировании иммунного ответа Th2 [254, 274, 368, 447, 476]. Макрофаги в плаценте связаны с участием этих клеток в физиологических и патогенетических процессах во время беременности и в родах. Макрофаги (децидуальные клетки и клетки Хофбауэра) относятся преимущественно к противовоспалительному фенотипу M2 и участвуют в ремоделировании тканей, гомеостазе, толерантности, инвазии трофобласта, ремоделировании спиральных артерий, а также регенерации тканей и ангиогенезе [298].

GATA3 – (B (NF-κB) cell subunit p65) связывающий белок 3 (GATA3), важный фактор транскрипции в дифференцировке клеток. GATA3 играет важную роль в регуляции пролиферации клеток, развития и дифференцировки многих типов клеток и тканей [441].

В исследованиях [234, 237, 326, 383, 385, 441] было показано, что GATA3 связан с началом родов, активируя каскад выработки цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, СОХ-2, ФНО, MMP9). Продемонстрировано, что при ПРПО и недоношенной беременности, наоборот, наблюдалось подавление GATA3 [144, 441].

В исследовании Н.Ю. Катковой выявлено минимальное значение в цервикальном канале GATA3 при ПРПО при недоношенной беременности по сравнению с преждевременными родами и интактном плодном пузыре [144]. ILC2, определяемая по экспрессии GATA3, наиболее распространенная субпопуляция клеток на границе раздела мать – плод, напоминающая M2, обладающая провоспалительным потенциалом. Например, ILC2 могут вносить вклад в патогенез язвенного колита, хронического заболевания, которое характеризуется повышенными концентрациями цитокинов Th2, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Соотношение ILC2s было увеличено в базальной децидуальной оболочке у женщин, перенесших спонтанные преждевременные роды, связанные с хроническими воспалительными поражениями плаценты (например, хроническим децидуитом, инфильтрацией лимфоцитов или плазматических клеток в базальной пластинке плаценты). Эти данные указывают на то, что ILC2s может участвовать в пуле клеток хронического воспалительного микроокружения, которое сопровождает патологический процесс преждевременных родов в децидуальной оболочке [337]. В крови у недоношенных новорожденных не было выявлено изменений GATA3 в зависимости от наличия хориоамнионита, фунизита, базального децидуита [433]. Как пример, по другим органам и системам можно привести, что GATA3+ макрофаги 2 не обнаруживаются в здоровой сердечной ткани, увеличение числа противовоспалительных макрофагов 2 GATA3+ вредят восстановлению

сердечной мышцы, M2 в сердце человека отвечают за фиброз и ишемию, нарушают ремоделирование сердечной мышцы, повышаются с возрастом [447]. Клетки Th2 определяются другим ТФ – GATA3 (GATA binding protein 3), в общем понимании осуществляющим защиту от антигенов гельминтов и белковых антигенов, а также ответственным за аллергические реакции [327].

B2M – это компонент главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I молекул, которые присутствуют на всех ядродержащих клетках (за исключением эритроцитов), ген относится к так называемым генам «домашнего хозяйства» (housekeeping gen). В организме человека β 2-микроглобулин имеет стандартную экспрессию <2 мг/л, является показателем врожденного иммунитета [2, 69], корецептором активированных Т-лимфоцитов. В комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости B2M обеспечивает специфическое узнавание антигенов и усиливает синтез специфических антител (гуморальный ответ В-лимфоцитов). По количеству B2M можно отслеживать количество лимфоцитов. Он расположен на поверхности большинства зародышевых клеток, а также жидкостей организма, таких как кровь, слюна, моча, сперма, спинномозговая жидкость и молоко. Отмечено повышение B2M при преждевременных родах [171, 199, 214]. Нормальная концентрация B2M в крови коррелирует с возрастом человека. Было доказано, что B2M обладает стабильной экспрессией в различных органах и тканях при различных ситуациях. Так, экспрессия генов ACTB, B2M, GAPDH, GUSB, PGK1, RN18S1, TBP и UBC в лейкоцитах из периферической крови матери, плацентарной крови и хориодецидуа у женщин оказалась стабильной, независимой от анатомического локуса и отсутствия или наличия родовой деятельности. Таким образом, в литературе есть доказательства возможности использования B2M в качестве нормировочного гена для оценки экспрессии других генов [278].

Toll-подобные рецепторы (*англ.* Toll-like receptor – TLRs) являются наиболее древними рецепторами врожденного иммунитета, которые относятся к семейству паттерн-распознающих рецепторов (PRRs). Их экспрессия происходит

на макрофагах и дендритных клетках, которые распознают различные микроорганизмы, наблюдается как в клетках цервикального канала, так и на плодных оболочках в плаценте и околоплодных водах [31, 169, 274, 299, 485]. При проникновении патогена в организм TLRs являются первой линией иммунологической защиты. У человека выделяют 10 видов TLR [113], которые в зависимости от локализации подразделяются на две подгруппы: TLRs, которые экспрессируются на цитоплазматической мембране клетки: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 и выполняют функцию врожденных рецепторов иммунной защиты у млекопитающих относительно распознавания клеточной стенки компонентов грамотрицательных бактерий; TLRs, которые располагаются и проявляют свою активность на мембранах внутриклеточных везикул (лизосомы, эндосомы, эндоплазматический ретикулум): TLR3 распознает вирусную двухцепочечную РНК, TLR7, TLR8, TLR9 – нуклеиновые кислоты, и ответственны за противовирусный иммунитет [125].

TLRs также играют ключевую роль в патогенезе асептического воспаления, благодаря активации через эндогенные лиганды, высвобождающиеся при повреждении клеток (так называемых молекулярных паттернов, связанных с повреждением, – damage associated molecular patterns, DAMPs). DAMPs активируют внутриклеточный путь сигнализации с последующим синтезом провоспалительных цитокинов и формированием типичной тканевой воспалительной реакции без участия микробов [31, 125]. TLR могут обеспечивать механизм продукции цитокинов на границе раздела матери и плода не только в нормальных физиологических аспектах беременности, но и при ее осложнениях, например, преждевременных родах, связанных с инфекцией [148].

TLR2 обычно считается основным TLR, распознающим грамположительные бактерии, а именно распознает пептидогликан (ПГН), липопротеины и липотейхоевую кислоту, которая характерна только для грамположительных бактерий [459]. Перекрывающееся распознавание «грамположительных» TLR2 и «грамотрицательных» TLR4 амплифицируют общие молекулы корецепторов CD14

и MD-2, и MD-2 позволил TLR2 реагировать на широкий спектр структур липополисахаридов и липотейхоевой кислоты. Грамотрицательные бактерии содержат тонкий пептидогликан, который можно обнаружить с помощью TLR2. Таким образом, в инфицированном амнионе отмечается повышение уровня TLR2 [169, 299].

Плацента содержит специфические для беременности компоненты врожденной иммунной системы, потому что она представляет собой физический и иммунологический барьер от проникновения инфекционных агентов, в том числе и за счет активности TLR. Транскрипты TLR 1-10 были идентифицированы в плаценте при доношенной и при недоношенной беременности. Плацента при доношенной беременности, включая клетки Хофбауэра, в норме экспрессирует мРНК TLR2, TLR3 и TLR4 [206, 284], также наблюдается экспрессия клетками цервикального канала [68, 169, 289]. По данным других авторов, для доношенной беременности также характерна продукция TLR6 [284].

Большинство исследований посвящено стимуляции плацент бактериальными лигандами *in vitro* [325, 476]. Процессам, происходящим в плаценте непосредственно перед родами или в родах, посвящено не так много работ. Уникальность представленного нами исследования состоит в том, что произведено определение мРНК TLR во время elective кесарева сечения, т. е. оценен потенциал продукции TLR *in vivo* в группах при физиологически протекающей доношенной беременности с целым плодным пузырем и ПРПО.

Последние данные по изучению роли TLRs говорят о выраженной связи с ИЛ-1, который служит не только медиатором действия ЛПС в организме, но и амплифицирует защитные реакции, используя при этом рецепторы, полностью идентичные внутриклеточным сигнальным системам [169]. Установлено повышение экспрессии TLR2 и TLR4 при развитии хориоамнионита (ХА) [161, 294]. Однако и при отсутствии инфекционного процесса перед началом родовой деятельности количество соответствующих рецепторов в плодных оболочках возрастало [140, 194, 450].

Через TLR2 и TLR4 в ткани плаценты может быть активирован процесс апоптоза. Основным компонентом грамположительных бактерий – пептидогликан является лигандом для TLR2, активация которых может вызывать апоптоз клеток трофобласта [31, 169, 299]. ЛПС-компонент клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов через TLR4 индуцирует продукцию клетками трофобласта высокого уровня цитокинов, в том числе TNF- α и IFN- γ , экспрессия которых также стимулирует апоптоз клеток трофобласта [475].

При гистологическом хориоамнионите установлена высокая экспрессия TLR2 и TLR4 в клетках эпителия амниона в отличие от децидуальной оболочки. При этом концентрация мессенджера TLR2 mRNA – статистически более выражена у пациенток с ХА при срочных родах в отличие от преждевременных [184, 190, 235].

TLR4 воспринимает LPS и HMGB1, которые представляют собой PAMP и DAMP соответственно [459]. TLR4 экспрессируется в эпителии амниона и участвует в выявлении патогенов в АЖ. Присутствие TLR4 в амниотической жидкости характерно для микробной инвазии амниотической полости у женщин [194].

По данным Доброхотовой Ю.Э. (2018), у беременных с урогенитальной инфекцией бактериального и вирусного генеза экспрессия TLR-2 клетками слизистой цервикального канала возрастала по сравнению со здоровыми в 5 раз, при этом у 70 % пациенток беременность закончилась преждевременными родами [102, 124]. В работе Ганковской О.А. показано, что повышение экспрессии TLR2 клетками цервикального канала беременных женщин с урогенитальной инфекцией со сниженной экспрессией HBD1 участвует в реализации ВУИ плода и ведет к преждевременным родам [169]. Таким образом, изменение экспрессии генов, кодирующих молекулы врожденного иммунитета (в частности, TLR2, 4 и HBD1), может в конечном итоге привести к нарушению механизмов защиты от инфекции в системе мать – плод и рассматриваться в качестве маркера преждевременных родов и ВУИ плода [113].

При иммуногистохимическом исследовании плаценты женщин, имевших беременность на фоне вагинальной инфекции с последующей реализацией ВУИ новорожденных, демонстрировали повышенные уровни экспрессии TLR2 и ИЛ-6 [12].

1.4 Основные звенья патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек с молекулярно-биологической и иммунологической точки зрения

Учитывая все вышеперечисленные маркеры по данным литературы, существуют следующие гипотезы патогенеза ПРПО. Во-первых, авторы разделяют по этиологии ПРПО при доношенной и недоношенной беременности. Роль острого воспаления с выделением протеолитических ферментов и активирующих цитокинов необходимо учитывать именно для ПРПО при недоношенной беременности. Фактически 26–50 % родившихся плацент после ПРПО менее 37 недель демонстрируют признаки острого хориоамнионита [398]. Наоборот, при доношенной беременности преобладает сочетание растяжения плодных оболочек, вызванного сокращениями матки, движениями плода, и биохимических изменений, а именно снижения содержания коллагена, что способствует ослаблению плодных оболочек [123]. Таким образом, ПРПО при доношенной беременности больше физиологическое событие, чем патологическое и рассматривается в литературе как альтернативный вариант начала родовой деятельности [294, 382, 383].

В норме началу родов предшествует инфильтрация плаценты и окружающих материнских тканей клетками, продуцентами различных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α и простагландинов), запускающих процессы созревания шейки матки и сокращения миометрия даже при отсутствии инфекции [227, 254, 255, 326].

В активации родов участвует продукция провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, TNF α [1276 143, 161]. В работе Тысячного О.В. (2017)

показано, что в сравнении с родоразрешением путем кесарева сечения до начала родовой деятельности самопроизвольные роды характеризуются более высокой концентрацией как провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, IFN- γ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-13) в пуповинной крови. После самопроизвольных родов концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-4 была выше в артерии, а противовоспалительного цитокина ИЛ-10 – в вене [189]. Учитывая продукцию ИЛ-4 лимфоидными клетками плаценты и децидуальной оболочки, а также его способность активировать синтез простагландина E2 в этих тканях [183, 366], логично предположить его участие в инициации и поддержании родовой деятельности. ИЛ-4 повышается при реакции отторжения трансплантата, что косвенно подтверждает его участие в реализации процесса родов.

В патогенезе преждевременного излития околоплодных вод ключевое значение имеют следующие факторы: иммунологические (повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и TNF α в сыворотке крови и околоплодных водах), функционально-морфологические (повышение экспрессии матриксной металлопротеиназы-1 и снижение экспрессии ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в плодных оболочках) [44]. Также фактором риска преждевременного излития околоплодных вод служат снижение концентрации в материнской крови RA-ИЛ-1 β и рост ИЛ-1 β , приводящие к повышению синтеза белков с провоспалительным действием, увеличению концентрации в амниотической жидкости лактоферрина и ИЛ-1 β . Одновременно снижается уровень противовоспалительных протективных молекул γ -IF и RA-ИЛ-1 β в околоплодных водах [45].

В статье Park S. (2020) проведено исследование амниотической жидкости (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17) и выявлено, что уровень ИЛ-10 и ИЛ-8 были значимо выше в группе с воспалением [313], а ИЛ-4 – ниже, авторы предлагают использовать их в качестве потенциальных биомаркеров в диагностике внутриматочного воспаления [280].

Курносенко И.В. и соавт. (2014) отмечено снижение выработки семейства TNFa во время беременности и после родов, уровень ИЛ-6 непрерывно повышался по сравнению с исходным уровнем на 26–28-й неделях при беременности и через 3 дня после родов. Не выявлено связи между родами (кесарево сечение) и изменением протеомного состава на разных сроках беременности. Не значимы были различия в цервикальном канале при плацентарной недостаточности с и без генитальных инфекций [42, 76, 77].

DAMPs (Damage-associated molecular patterns) – это молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями, опасностью, способен инициировать неинфекционный воспалительный ответ. В отличие от этого патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул (PAMPs) инициирует воспалительный ответ на инфекционный возбудитель [498]. В частности, при повреждении ткани высвобождаются внутриклеточные компоненты и молекулы, такие как HMGB1, нуклеиновые кислоты, белки теплового шока, аденозинтрифосфат, перекись водорода и ионы кальция (Kono and Rock, 2008 [171]). Доказана связь мочевой кислоты и белка S100 с ПРПО. DAMP распознаются TLR и рецепторами конечных продуктов гликирования (RAGE), что приводит к активации воспалительных путей, таких как NF-κB и AP-1, которые вызывают стерильное воспаление [459]. Хотя DAMP высвобождаются при повреждении ткани, они также являются сигналами ее восстановления, поэтому определение непосредственной причины ПРПО (микробный фактор либо преждевременное старение тканей) влияет на дальнейшую тактику. ПРПО, инициированный бактериальной инфекцией, требует быстрого родоразрешения, чтобы избежать инфицирования плода, многочисленные случаи ПРПО, не связанные с инфекцией, могут подходить для выжидательной тактики.

Безусловно интересным является вопрос: возможна ли репарация плодных оболочек? После разрыва в оболочках тут же увеличивается содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и TNFa, чем больше повреждение, тем дольше сохраняется высокий уровень цитокинов. Параллельно в ответ на

повреждение повышает уровень ИЛ-10 (противовоспалительного фактора), способствующий заживлению ран [296]. В эксперименте R. Devlieger с соавт. (2000) доказано, что амнион не может восстанавливаться сам по себе (как другие ткани), для его заживления нужна помощь иммунных клеток извне. В эксперименте процесс заживления плодных оболочек у кролика включает ремоделирование матрикса с помощью MMP и TIMP, наблюдалась агрегация макрофагов вокруг стерильного разорванного амниона [262]. Эти макрофаги произошли от плода и, вероятно, были рекрутированы из околоплодных вод, хотя они могли быть резидентными в амнионе макрофагами. Они же являлись источником ИЛ-1 β и TNF α в месте разрыва. В отличие от типичного процесса заживления ран у взрослых, миграция нейтрофилов наблюдалась редко. Возможно, это неудивительно, учитывая отсутствие инфекции и бесплодный характер воспалительного раздражителя. Тем не менее это вызывает вопросы относительно роли этих воспалительных цитокинов в разорванном амнионе. ИЛ-1 β и TNF α вызывали значительное ускорение миграции эпителиальных клеток амниона [386]. Однако они не изменили миграцию мезенхимальных клеток амниона. Важно отметить, что форма эпителиальных клеток амниона изменилась, приняв более веретенообразную конфигурацию (аналогичную конфигурации мезенхимальных клеток) на краю миграции. Эти веретеновидные клетки были иммунореактивны по отношению к виментину, что позволяет предположить, что эти раненые эпителиальные клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход (EMT). *In vivo* аналогично виментин-положительные клетки можно наблюдать разбросанными в эпителиальном слое разорванного амниона у мышей, что позволяет предположить, что также эпителиально-мезенхимальный переход происходит *in vivo*. Известно, что EMT ускоряет миграцию клеток, что, в свою очередь, ускоряет закрытие раны. Richardson и Menon (2018) также сообщили, что EMT происходит во время заживления амниона [190, 386] и что мезенхимально-эпителиальный переход (MET) происходит с помощью ИЛ-8 после завершения закрытия амниона. Кроме того, L. Richardson et al. (2020) также недавно показали,

что окислительные стрессы активируют путь p38 MAPK, который вызывает эпителиально-мезенхимальный переход в мембране плода [190]. Взятые вместе эти результаты предполагают, что эпителиально-мезенхимальный переход является ключевым механизмом, участвующим в стимуляции заживления амниона при наличии стерильного воспаления [380].

Плодным оболочкам часто не уделяется должного внимания, они, как правило, упоминаются как часть плаценты в большинстве исследований, минимально изучены и упоминаются как «мертвая ткань» в области перинатальной медицины и репродуктивной биологии [382, 387]. Однако плодные оболочки не являются плацентой и не следуют траектории ее развития. Они имеют свои собственные законы развития во время эмбриогенеза и роста в период внутриутробной жизни. Это отдельная структура между организмом матери и плода, выполняющая уникальные функции, отличные от плаценты. Плодные оболочки обеспечивают разграничение клеток плода от полости матки, реализуя иммунную, антимикробную, эндокринную и механическую защиту растущего плода. Они обладают высокой способностью к растяжению [483]. Как и все живое, они имеют генетически детерминированную программу жизни, соответствующую внутриутробному созреванию плода, и затем подвергаются старению. По мере старения фетальные мембраны выполняют еще одну важную функцию, воспроизводя уникальный воспалительный биохимический профиль, который функционирует как сигнал плода о готовности к родам. Этот сигнал распространяется от плода к матери либо за счет диффузии, либо через клеточные везикулы (экзосомы). Таким образом, нарушения структуры плодных оболочек и их функционирования могут закономерно приводить к развитию осложнений беременности. Воспалительные сигналы плода, связанные со старением, также могут быть дополнены воспалительными состояниями на границе плода и матери, связанными с инфекцией, остаточным кровотоком или преждевременным созреванием шейки матки [234, 301, 386, 383, 408, 461].

Медиаторы воспаления от стареющих плодных оболочек входят в число ключевых биологических сигналов плода для начала родов.

Все больше данных подтверждают концепцию, что физиологические и патологические воспалительные процессы во время беременности связаны с врожденным иммунитетом. Врожденные иммунные рецепторы, такие как рецепторы лектина С-типа (CLR), рецепторы, подобные домену олигомеризации нуклеотидов (NOD), служат в качестве первой линии защиты от инфекционных микроорганизмов, осуществляющей постоянный мониторинг внеклеточной среды и субклеточных компартментов [175]. Комплекс инфламмасом содержит рецептор распознавания образов (NLRC4), адаптерный белок (пятнистый белок, связанный с апоптозом, содержащий CARD, ASC) и прокаспазу-1. Инфламмасома NLRC4 способствует воспалительному ответу за счет высвобождения зрелых форм ИЛ-1 β и ИЛ-18, NLRC4 может напрямую взаимодействовать с каспазой-1, вызывая гибель клеток и быстро вызвать воспаление и потерю жидкости из сосудов [315]. Экспрессия NLRC4, ИЛ-1, ИЛ-18, TNF α была выше в плодных оболочках и плаценте у пациенток с ПРПО и доношенной беременностью, а для ИЛ-6 не было значительной разницы в экспрессии.

Возможное преждевременное старение и влияние воспалительных процессов могут вызывать структурные, механические и функциональные нарушения, способствуя преждевременным родам и другим неблагоприятным исходам беременности [363, 382].

Данные литературы показали, что во время родов клетки амниона являются основными продуцентами TNF α , ИЛ-6 и ИЛ-8 – амнион и хорион, а ИЛ-1 – только хорион [173, 189, 190, 201].

Так, Пэрри и Стросс считают, что к ПРПО приводит исходно фокальный дефект в эмбриональных мембранах либо возникающий в результате запрограммированного апоптоза, снижения содержания коллагена, изменения его структуры или повышения коллагенолитической активности [298, 337]. Всем этим изменениям может способствовать воспалительный процесс. Общий спектр

провоспалительного или противовоспалительного настроя зависит от пола плода: мужской пол индуцирует более высокое провоспалительное состояние по сравнению с женским полом [245, 435].

Последовательность разрыва плодных оболочек, по данным УЗИ, описана следующим образом [10, 21, 290]: интенсивное разложение плодных мембран, разделение амниона из *choriodecidua* с последующим разрывом *choriodecidua*, неэластичное дальнейшее растяжение амниона и в конечном счете разрыв амниона.

Патогенез ПРПО при доношенной беременности можно представить следующим образом: уменьшение прочности плодных оболочек в связи с апоптозом амниотического эпителия и деградацией экстрацеллюлярного матрикса приводит к их разрыву при сокращениях матки [214]. Последние достижения клеточной биологии [385], а также механистические модели [190, 262] сделали потрясающие достижения в исследованиях биологии мембран плода. Есть несколько причин для использования плодных оболочек в исследованиях: по происхождению и генетике они относятся к плоду, они структурно, механически, и функционально отличаются от плаценты (этот орган более изучен), плодные оболочки представляют собой богатый источник функционально значимых биохимических веществ, которые помогают поддержанию беременности и способствуют началу родов; плодные оболочки начинают свой рост вместе с плодом и обеспечивают механические, структурные, иммунные, антимикробные и эндокринные функции полости матки, отличные от плаценты, мембраны – богатый источник стволовых клеток, свойство, которое широко используется в регенеративной медицине, и ПРПО при недоношенной беременности считается «заболеванием плодных оболочек» [378, 386].

Физиологическое старение плодных оболочек является одним из пусковых стимулов нормальных родов, в результате которого возникает стерильное воспаление, запускающее каскад событий, способствующих инициации родовой деятельности. В последнее время обсуждается роль малых некодирующих

молекул, микроРНК (miR-200, miR-199a-3p, miR-214, miR-181, miR-143, miR-34b/c, miR-338) в контроле покоя и сократимости миометрия во время беременности и родов посредством регуляции экспрессии определенных генов и функции прогестеронового рецептора [29].

Решающую роль в процессе ПРПО играют нарушения в процессе образования коллагена [109] отмечалось повышение MMP9, MMP8 и MMP2 в амниотической жидкости пациенток с ПРПО [293, 384]. Также активность MMP повышается с началом схваток и снижается после родов.

Патология плодных оболочек часто ассоциирована с воспалением [173, 185, 189]. Один из классических признаков, описывающих тяжесть неблагоприятных исходов беременности, и фактор, часто используемый для разработки стратегии ведения недоношенных новорожденных, основан на гистологической оценке воспаления плодных оболочек – инфильтрации нейтрофилами, называемая гистологическим хориоамнионитом, как показатель тяжести воспаления [111, 147, 167]. Компонент амнионной мембраны плодных оболочек, который постоянно гидратируется околоплодными водами, очень эластичен и выдерживает давление, не подвергаясь никаким разрывам при нормальной беременности. Давление и растяжение мембраны амниона в утробе матери вызваны растущим плодом и увеличением объема околоплодных вод в период беременности [232, 360]. Экстрацеллюлярный матрикс амниона состоит из тропоэластинов, ферментов, сшивающих эластин, лизилоксидазы и ферментов, подобных лизилоксидазе (LOXL), которые способствуют механической функции амниона [385]. Poletti et al. (2016) показали, что изменения этих ферментов могут предрасполагать мембрану к преждевременному разрыву [461]. Так, с ростом плода и увеличением натяжения было продемонстрировано растяжение-ассоциированное воспаление [183, 483], сопровождающееся выработкой провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-8) и стресс-сигналов (p38 митоген-активированный протеин-киназа). На животных было доказано, что созревающие ткани плода выделяют биохимические

вещества, такие как эндотелины [294], фактор активации тромбоцитов, поверхностно-активные вещества белков легких плода, эпидермальный фактор роста и нейротрофический фактор головного мозга, относящиеся к провоспалительным факторам, экзосомы проникают в околоплодные воды, которые достигают миометрия и шейки матки, являясь триггером родов. Анализ амниохориальных оболочек в разные сроки беременности (начиная с 22-й до 40-й недели) показали прогрессирующее уменьшение длины теломер (основной маркер старения клеток на сегодняшний день) в амниохорионных мембранах и образцах ДНК плода из пуповинной крови [461]. Menon R. et al. (2020) удалось продемонстрировать, что бесклеточные фрагменты теломеры отделяются от клеток и увеличиваются в околоплодных водах при срочных родах по сравнению с недоношенными беременностями [382, 461]. Доношенная беременность характеризуется окислительно-восстановительным дисбалансом и накоплением активных форм кислорода в околоплодных водах и тканях плода и плаценты. Активация p38 MAPK также является прогрессирующим событием в мембранных клетках плода, и максимальная активация происходит при высоком содержании активных форм кислорода. Фетальные мембранные клетки вырабатывают ассоциированные со старением β -галактозидазы (ключевой маркер старения). Старение характеризуется воспалением, известным как SASP (Senescence-associated secretory phenotype). Это уникальное собрание различных биохимических маркеров. Хотя SASP представлен хорошо известными цитокинами, хемокинами, факторами роста, MMP, ингибиторами, рецепторами и сосудистыми факторами роста, коллективное присутствие специфических маркеров уникально для стареющих клеток. Транскриптомный анализ стареющих клеток амниохориона показал повышенную экспрессию SASP-транскриптов при срочных родах и в ответ на воздействие активных форм кислорода *in vitro*. Большинство из этих маркеров SASP являются известными факторами, способствующими развитию родов. Изначально SASP проявляется в иммуносупрессии (характеризуется присутствием $TGF\beta$ – наиболее известный

профибротик) и профибротиками (другим растворимым медиатором фиброза является ИЛ-10). Некоторые из самых заметных маркеров SASP, обнаруженные в околоплодных водах от женщин, родивших в срок, включают цитокины (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α , MMP [234, 408]. DAMPs – это внутриклеточные молекулы, которые скрыты от распознавания иммунной системой при нормальных физиологических условиях, способные инициировать неинфекционный воспалительный ответ. В условиях клеточного стресса/повреждения тканей эти молекулы могут активно секретироваться стрессовыми иммунными клетками и считаются эндогенными сигналами опасности, потому что они вызывают интенсивные воспалительные реакции путем активации врожденной иммунной системы во время неинфекционного воспаления [408, 498]. Могут возникнуть DAMP из внутриклеточных белков, таких как HMGB1, гистоны, ИЛ-33, ИЛ-1 α , белки S100, белки теплового шока (HSP), ДНК и РНК, а также белки внеклеточного матрикса, такие как декорин, бигликан, низкомолекулярный гиалуронан и др. Примеры небелковых DAMPs включают АТФ, мочевая кислота, сульфат гепарина. Клеточные органеллы могут функционировать через TLR 2, 4, 6 and 9 (TLR 2, 4 – также рецепторы для HMGB1), которые хорошо представлены на фетальных мембранах. Наличие ДНК (кроме ядра и митохондрий) также воспринимается как DAMPs, через TLR3, 9 происходит активация выработки противовоспалительных цитокинов. Таким образом, SASP и DAMP – это уникальные формы воспаления, выделяющиеся из стареющих плодных мембран клетки, которые могут вызвать роды. Старение и воспаление, опосредованное SASP / DAMP, является нормальной физиологической реакцией плодных оболочек по мере достижения ими долголетия при сроке, коррелирующем с завершением роста плода [447]. Следует отметить, что не было разницы в уровне воспалительных маркеров в работе [290] (исследовались в основном цитокины и хемокины) в амниотической жидкости, пуповинной крови или материнской плазме между инфекцией и оксидативным стрессом, вероятно, воспаление является ключевым триггером в

обоих состояниях, независимо от механизма или пути [189, 301]. Авторы Richardson L., Menon R. (2018) делают вывод, что ПРПО – это заболевание, связанное с преждевременным старением плодных оболочек. Клетки мембраны плода имеют стволовые клеточно-подобные свойства, поскольку они могут размножаться, мигрировать и экспрессировать маркеры стволовых клеток и способны переходить в другие типы клеток [386]. Эти свойства необходимы для ремоделирования плодовых мембран и сохранения их целостности, так как мембраны постоянно находятся под напряжением сдвига и растягиваются от увеличения объема жидкости и плода соответственно сроку беременности. Количество микротрещин и их морфометрия (ширина и длина) у доношенных плодных оболочек были выше, чем при недоношенной беременности. Эпителиально-мезенхимальный (epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)) и мезенхимально-эпителиальный переход (mesenchymal-to-epithelial transition (MET)) связаны с индукцией MMP9 и деградацией коллагена, которая может вызвать деградацию базальной мембраны структурно и функционально ослабить мембрану, predisposing их к разрыву. Прогестерон обладает противовоспалительным действием, способствует переходу от EMT в MET (которые способствуют репарации плодных оболочек после повреждения). При доношенной беременности увеличивается оксидативный стресс, который поддерживает два ключевых события, приводящих к статическому состоянию эпителиально-мезенхимальной трансформации и накоплению мезенхимальных клеток амниона (АМС). Оксидативный стресс вызывает повышение выработки TGF β и снижению экспрессии рецепторов прогестерона, что приводит к блокаде функционального мембранного прогестерона, в результате отсутствует мезенхимально-эпителиальный переход. Это приводит к локализованному воспалению и деградации матрикса, подготавливающего их к родам. Как и старение, эпителиально-мезенхимальный переход при доношенной беременности является нормальным физиологическим состоянием. Было предложено множество механизмов дестабилизации мембран.

Коллагенолитические процессы за счет эндогенно генерируемых ММР и дисбаланса в ММР / ТИМП. Старение и эпителиально-мезенхимальная трансформация генерирует воспаление оболочек, массивную выработку цитокиновых медиаторов, принадлежащих к разным классам с различными функциями, которые нарушают баланс мембранной функции и ведут к ее разрушению внеклеточными везикулами (EV; экзосомы 50–150 нм), несущими в себе воспалительный потенциал при доношенной беременности и достигающими миометрия, децидуальной оболочки и шейки матки и вызывающими воспалительный процесс, связанный с родами [189, 301, 385, 415]. В работе Zhang C. (2017) говорится об ингибировании провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β) и GATA3 фермента лизилоксидазы (LOX), который обеспечивает репарацию коллагена медь-зависимой аминоксидазы, путем окислительного дезаминирования ϵ -аминогруппы гидроксизином и лизином [441]. В результате этого исследования был определен альтернативный механизм, согласно которому ИЛ-1 β может способствовать разрыву мембран посредством ослабления коллагенового сшивания за счет снижения экспрессии LOX в амнионе.

Плацента, как и плодные оболочки, запрограммирована на определенную продолжительность, и лидирующей теорией на современном этапе является так называемое «преждевременное старение» плодных оболочек. Происходит рассинхронизация процессов старения при доношенной беременности. По различным причинам (воспалительные заболевания, генетические особенности, курение, работа на вредном производстве) плодные оболочки стареют быстрее и получают стимулы об окончании беременности раньше, чем шейка матки и другие составляющие фетоплацентарного комплекса. Окислительный стресс, вызванный повышенным образованием активных форм кислорода и/или истощением антиоксидантов, может разрушать коллаген и вызывать преждевременный разрыв мембран. По данным Dutta E.N. et al. у пациентов с ПРПО выявлено значимо большее количество клеток с поврежденной вследствие

окислительного стресса ДНК, активированной стресс-киназой (p38 MAPK) и признаками старения [408]. Причины преждевременного старения могут быть разные: генетически детерминированные (подтверждение увеличение риска ПРПО у беременных с ПРПО в анамнезе), постоянное воздействие микробного фактора, дисгормональные нарушения, в том числе нарушения обмена глюкозы, о чем свидетельствует большая частота ПРПО у пациенток с гестационным сахарным диабетом и сахарным диабетом [15, 16, 19, 261], в нашем исследовании данная категория пациенток была критерием исключения и нарушение обмена глюкозы мы не оценивали.

Повышается проницаемость плодных оболочек для симбионтной микробиоты в том числе, что постепенно запускает процесс созревания шейки матки, ослабления плодных оболочек и начало родовой деятельности [81, 82]. Если все эти процессы совпадают по времени, то мы имеем дело с физиологическими родами, если же какой-то из этих процессов опережает другой и замедляется, то мы сталкиваемся с такими осложнениями беременности, как ИЦН, ПРПО, либо переносная беременность.

На данном этапе продолжается поиск возможностей предсказания и предотвращения ПРПО при доношенной, а особенно недоношенной беременности. Underhill L.A. et al. (2020) недавно описали диагностическую панель сыворотки крови, содержащую два протеогликана, то есть бигликан и декорин вместе с сывороточным белком глобулином, связывающий половые гормоны (ГСПГ) в качестве многообещающего маркера ПРПО [446]. Повышение концентрации бигликана в сочетании со снижением сывороточной концентрации декорина и ГСПГ во втором триместре наблюдались у бессимптомных пациентов, у которых позже произошел ПРПО.

Torprak E. et al. (2017) исследовали отношение тромбоциты/лимфоциты (PLR) как воспалительного маркера для диагностики ПРПО и доказали, что его повышение, а также нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение у пациентов с

ПРПО повышено (чувствительность 57 % и специфичность 73,7 %). Подкупают доступность данного метода, простота и экономичность [420].

Wang Y. Уем et al. (2019) выявили 540 уникальных белков, находящихся в амниотической жидкости. Среди этих белков плацентарный белок 14 (PP14) показал 100 %-ную точность для ПРПО при недоношенной беременности (с порогом значения 0,008 мкг/мл), это новый маркер, на который не влияет наличие крови в цервикально-вагинальной жидкости. PP14 – это гликопротеин, синтезируемый во время беременности эндометрием с высоким уровнем экспрессии в амниотической жидкости [285], возможно, за внедрением этого белка в клиническую практику будущее в плане предсказания ПРПО [417].

1.5 Клинические и гистологические аспекты хориоамнионита.

Потенциальные лабораторные маркеры предикции хориоамнионита и внутриутробной инфекции при ПРПО

Основную проблему ПРПО как при доношенной, так и при недоношенной беременности составляет реализация внутриутробной инфекции с неблагоприятными материнскими и перинатальными исходами.

Клинический ХА осложняет 10 % доношенных беременностей [243], или 1 % от всех родов [201, 255], при преждевременных родах частота ХА наблюдается у каждой второй [173, 247, 349]. ХА часто является причиной преждевременных родов и вызывает неблагоприятные неонатальные исходы, включая последствия для развития центральной нервной системы плода [173, 243, 247, 306, 349]. Факт наличия микроорганизмов в околоплодных водах не равнозначен ХА. Частота случаев положительной культуры АЖ без признаков воспаления колеблется от 9 до 38 % у беременных с преждевременными родами и с неповрежденными плодными оболочками, а при преждевременном разрыве плодных оболочек – от 12 до 34 % у беременных [260]. По определению одних авторов, микробная инвазия в амниотическую жидкость (АЖ), определяемая как

наличие микроорганизмов, сопровождающаяся воспалением, называется интраамниотическая инфекция (ИАИ) [239]. Она связана с неблагоприятными исходами как для матери, так и для новорожденных: преждевременные роды, ранний неонатальный сепсис, респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит и неблагоприятные исходы развития нервной системы [54, 243]. При доношенной беременности только у 54 % пациентов с диагнозом клинического хориоамнионита имеется ИАИ и определяются бактерии [240].

В современной зарубежной литературе имеется разграничение понятий интраамниотической инфекции (Intra-amniotic infection (IAI)) с микробной инвазией амниотической полости (microbial invasion of the amniotic cavity (MIAC)) и без нее [184], встречающихся преимущественно при преждевременных родах и ПРПО. Критериями постановки диагноза MIAC служат положительная ПЦР на *Ureaplasma species*, *M. hominis*, и/или *C. Trachomatis*, а также 16S РНК других микроорганизмов в околоплодных водах. Диагноз IAI ставится при выявлении ИЛ-6 свыше 745 пг/мл в ОВ [376]. Разрыв плодных оболочек и/или наличие микробной инвазии АЖ не являются обязательным условием развития ХА и внутриматочного воспаления. Так, в исследовании Romero R. et al. (2015) у пациенток в родах с интактным плодным пузырем и клиническими признаками ХА в 35 % случаях наблюдалось интраамниотическое воспаление без выявления микроорганизмов, в 25 % воспаление + микроорганизмы, в 6,2 % определялась микробная инвазия без воспаления, в 31,3 % не было выявлено ни инфекционных агентов, ни признаков воспалительного процесса (иммунологически и гистологически) [240]. А при разрыве плодных оболочек в 70 % случаев были выявлены микробный агент в АЖ и признаки воспаления, воспаление без идентификации микробного фактора – 6,7 %, 6,6 % – микробная инвазия без воспаления, 6,7% – клинический ХА без микробной инвазии и воспаления.

Прямое тестирование околоплодных вод является золотым стандартом пренатальной диагностики ИАИ [188], когда с помощью культуральных методов или ПЦР могут быть определены микроорганизмы в АЖ и современные маркеры воспаления.

Положительная амниотическая культура на антенатальном этапе, конечно, является золотым стандартом диагностики микробной инвазии амниотической полости, однако это исследование обычно занимает несколько дней и потому является клинически бесполезным [379].

По наличию или отсутствию клинических признаков и изменения лабораторных и морфологических данных ХА принято разделять на две категории: клинический ХА и субклинический или гистологический ХА [349].

В отечественной литературе клинический ХА включает в себя следующие симптомы: лихорадка, болезненность матки, тахикардия у матери, тахикардия у плода, лейкоцитоз, дурно пахнущие околоплодные воды. Еще в 1982 г. Gibbs R.S. предложил выставлять диагноз клинического ХА при выявлении лихорадки (более $37,8^{\circ}\text{C}$), сопровождающейся более чем двумя признаками: тахикардией у матери (>100 ударов в минуту), тахикардией у плода (>160 ударов в минуту), лейкоцитозом (свыше $15 \times 10^9/\text{л}$), болезненностью матки или дурно пахнущими околоплодными водами [436]. Также им было предложено проводить микробиологическое исследование околоплодных вод, собранных через трансцервикальный катетер, причем положительный результат наблюдался у 80 % беременных с клиническим ХА. Клинические критерии Lencki S.G., предложенные в 1993 г. [243], были следующими: лихорадка более 38°C плюс один и более клинических симптома – материнская тахикардия более 100 ударов в минуту, материнский лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, болезненность матки и гнойные выделения из шейки матки. В России, согласно клиническому протоколу, диагноз клинического ХА ставится на основании вышеперечисленных клинических симптомов, подкрепленных лабораторными изменениями (лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, СРБ более 5 мг/л) [55].

Частота выявления гистологического ХА увеличивается до 50 % при ПРПО при недоношенной беременности [341, 448] и обратно пропорциональна сроку гестации. Гистологический ХА чаще всего ассоциируется с внутриутробной бактериальной инфекцией и сочетается с инфильтрацией пуповины (фунизитом). Считается, что плодовой синдром воспалительного ответа как результат инфекции и увеличения цитокинов активирует воспалительный ответ, который ведет, в зависимости от срока гестации, к васкулиту у плода, врожденным аномалиям, гибели и водянке плода, самопроизвольному аборту, преждевременным родам или ПРПО. Было высказано предположение, что ХА отрицательно влияет на исход новорожденных за счет увеличения риска бронхолегочной дисплазии, некротического энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, открытого артериального протока, неонатального сепсиса и нарушения развития нервной системы плода. Гистологическая диагностика ХА является золотым стандартом внутриматочной инфекции, однако этот метод доступен только после родов, а, согласно данным На Х. (2019), только в 5–10 % гистологический ХА проявляется клинически [201].

Согласно данным литературы, в материнской воспалительной реакции выделяют три стадии: 1-я стадия диагностируется как субхорионит, когда нейтрофилы скапливаются на границе субхориального фибрина и хориона в хорионической пластинке или между клеточным и фиброзным хорионом в экстраплацентарных оболочках; воспаление хориона (хорионит) или хориона и амниона (хориоамнионит) – 2-я стадия, граница между хорионом и амнионом не является значительным барьером для прохождения нейтрофилов; 3-я стадия – так называемый хориоамнионит с некрозом амниона можно диагностировать на основании некроза амниоцитов, но более надежно диагностируется при наличии нейтрофильного кариоректического дебриса [444]. На основе резус-модели (экспериментальная модель) 1-я стадия обычно возникает через 6–12 часов после воздействия воспалительного стимула, 2-я стадия происходит через 12–36 часов, а 3-я стадия указывает на воздействие >36 часов [95].

Согласно данным литературы, маркерами восходящего пути распространения инфекционного агента являются хориоамнионит и децидуит, а характерными признаками для гематогенного пути инфицирования – виллузит [135, 397].

Соответственно, необходим поиск более адекватных в прогностическом плане маркеров раннего неонатального сепсиса еще на антенатальном этапе.

С начала 90-х годов проведено множество исследований цитокинов и хемокинов, а именно ИЛ-6 и TNF α при преждевременных родах с целью выявления связи с внутриамниальной инфекцией [173, 193].

В 80-е годы с целью определения ИАИ проводился подсчет количества лейкоцитов в АЖ – более 50 клеток/мм³, он используется и по сей день, однако в классификации Triple I – более 30 клеток/мм³ [241].

Наиболее исследованным и чувствительным маркером внутриутробной инфекции является ИЛ-6. Общепринятыми границами для ИЛ-6 в АЖ, полученной путем амниоцентеза, считаются: менее 2600 пг/мл – интраамниотическое воспаление отсутствует, 2600-11200 пг/мл – интраамниотическое воспаление средней степени, более 11200 пг/мл – тяжелое интраамниотическое воспаление [173, 193, 255]. Так, в исследовании Holmström E. (2019) уровень ИЛ-6, соответствующий тяжелой степени ХА, ассоциирован в 66 % с гистологическим ХА [226]. Во всех случаях роды были преждевременными, сепсис новорожденных – 65 %, перинатальная смертность – 48,8 % (исследование проводилось у пациенток с признаками угрозы преждевременных родов и целым плодным пузырем), при этом частота положительных культур составила всего лишь 1,2 %, что авторы поясняют несовершенством культуральных методов исследования.

Исследование К. Li et al. (2016) высоко оценило диагностическую ценность СРБ и уровень прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови матери для прогнозирования субклинической внутриутробной инфекции у беременных женщин с ПРПО в сроке беременности менее 34 недель [361], причем ПКТ

более применим к беременным женщинам с ПРПО в сроке 28–33,6 недели гестации, а также были продемонстрированы возможности исследования СРБ в качестве маркера гистологического ХА [178]. Kunze M. et al. (2016) в качестве хороших предикторов гистологического фунизита и синдрома фетального воспалительного ответа при ПРПО и недоношенной беременности предоставил ИЛ-6, $\text{TNF}\alpha$ в амниотической жидкости [251]. Исследователи отдают предпочтение неинвазивному ежедневному забору амниотических проб из цервикально-влагалищного секрета у постели больного, а не инвазивного амниоцентеза для этой цели. Martinez-Portilla R.J. et al. предложили неинвазивную модель, состоящую из материнского сывороточного ИЛ-6 в сочетании с клиническими признаками воспаления у матери [377].

Çakar E. et al. (2016) изучали уровень пресепсина в материнской сыворотке для определения его диагностического и прогностического значения для субклинического хориоамнионита, осложняющего ПРПО [257]. Пресепсин – это многообещающий биомаркер воспаления, который можно считать полезным маркером для ранней диагностики и прогноза различных микробных инфекций [238], а также для выбора оптимального срока родоразрешения до появления клинических признаков хориоамнионита.

NLR активируются молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами, или сигналами, связанными с опасностью [175, 363]. CARD-домен семейства NLR, содержащий белок 4 (NLRC4), инфламмасома, представляющая собой мультибелковый комплекс и член семейства NLR, активация которого тесно связана с секрецией воспалительных факторов. Кроме того, Bryan A.H. et al. (2017) подтвердили, что экспрессия NLRC4 увеличивается в плаценте и оболочках при доношенной беременности [283], а в исследовании Zhu J. et al. (2020) уточнили – особенно в процессе ПРПО при доношенной беременности [175].

В исследовании Balciuniene G. (2021) предлагают неинвазивный сбор АЖ и высокую прогностическую значимость гистологического ХА по следующим

маркерам: ИЛ-6 (чувствительность 88 %, специфичность 70 % при точке разделения 1389,82 пг/мл), MMP8 (чувствительность 83 %, специфичность 81 % при точке разделения 124,5 пг/мл) и TNF α (чувствительность 86 %, специфичность 85 % при точке разделения 24,5 пг/мл) при гистологическом ХА при ПРПО в сроке 24–34 недели [432]. В свою очередь Kacarovsky M. (2018) дает пороговое значение ИЛ-6 в вагинальных выделениях 2500 пг/мл [209].

По результатам исследования P. Chaemsaitong с соавторами (2018) при амниоцентезе в качестве порога для ИЛ-6 определили 745 пг/мл (чувствительность 93 % и специфичность 91 % методом ROC test (Milenia QuickLine® IL-6; Milenia Biotec, Bad Nauheim, Germany)), итогом диагностических возможностей стало создание прикроватного теста на ИЛ-6, в котором точкой отсечения является 745 пг/мл для диагностики ИАИ [247].

Матриксным металлопротеиназам придается очень значимая роль в развитии ПРПО как при доношенной, так и недоношенной беременности. Еще одним маркером диагностики ИАИ является MMP8. Женщины с ХА имели более высокие концентрации вагинальной жидкости MMP8, чем женщины без этого осложнения. Было определено, что значение отсечения 172,53 нг/мл имело особенно хорошую диагностическую ценность (432) Для АЖ концентрации MMP8 выше 23 нг/мл тесно связаны с ИАИ [173], по данным других авторов [250], MMP8 больше 10 нг/мл уже является показателем ИАИ. Однако Holmström E. не выявил различий в уровне MMP-8 у пациенток с ПРПО при недоношенной беременности в зависимости от наличия микробной инвазии. Анализ АЖ с прикроватным тестом на MMP8 (Yoon's MMP8 Check®) [241] может позволить быстро идентифицировать пациента с риском инфицирования и снизить потребность в назначении антибиотиков новорожденным со 100 %-ной специфичностью и чувствительностью. Касаясь уровня глюкозы в АЖ также нет единого мнения. По данным одних авторов [8], для ВУИ характерен уровень глюкозы $<0,27$ ммоль/л либо снижение относительно нормы в 2 раза, при уровне глюкозы $>0,5$ ммоль/л ИАИ можно

исключить, однако другие авторы свидетельствуют о низкой специфичности данного показателя [75]. Так, согласно другому исследованию, высокий уровень глюкозы свидетельствует в пользу ИАИ и ХА и более чувствителен, чем бактериологическое исследование АЖ [178, 184]. На данный момент одним из критериев Triple I является уровень глюкозы при амниоцентезе ниже 14 мг/дл, и который служит подтверждением ИАИ [379].

По-прежнему нет единого мнения, насколько гистологический ХА коррелирует с увеличением перинатальной заболеваемости и смертности [280], хотя, конечно же, он является золотым стандартом и финальной точкой в постановке диагноза ХА.

В исследовании Wang Y. (2016) отмечены показатели ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α в околоплодных водах при ПРПО, прямо пропорционально зависевшие от продолжительности БП и наличия ХА [237]. При оценке по шкале Апгар менее 7 баллов эти показатели также были выше. Невозможно на основании клинических особенностей предсказать или идентифицировать инфекцию амниотической полости у женщин с ПРПО и определить, когда необходима антибитикопрофилактика или антибактериальная терапия. Эти показатели также ассоциированы с риском перинатальной смерти, связанной с инфекцией. Исследования Velemínský M.Jr. (2008) свидетельствуют о том, что ИЛ-6 может быть значимым предиктором ХА и неблагоприятных перинатальных исходов [440].

Другие работы говорят то же самое об ИЛ-8. Было обнаружено, что концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и VCAM-1 не только коррелируют с присутствием ПРПО, но они также имеют определенную ценность в прогнозировании развития энцефалопатии и неонатальной инфекции [450, 497]. Все же положительные микробиологические культуры в околоплодных водах чаще наблюдаются при гистологическом ХА, нежели при наличии общеизвестных клинических признаков [240].

События внутриутробной жизни влияют на долгосрочные последствия для здоровья человека. Плацента является первым органом, где осуществляется взаимодействие кровообращения матери и плода. Большинство заболеваний беременных вызываются, воздействуют или отражаются на плаценте. Острое плацентарное воспаление, включая воспалительные реакции матери и плода, соответствует клиническому диагнозу хориоамнионита, часто ассоциировано с патологией ЦНС новорожденных впоследствии [13, 378]. Хронические воспалительные изменения в плаценте включают хронический villitis неизвестной этиологии, хронический децидуит, хронический хорионит, эозинофильный Т-клеточный васкулит и хронический гистиоцитарный villitis/intervillitis [211]. Эти заболевания менее изучены, но имеют сложную иммунологию и демонстрируют механистическое воздействие на иммунную систему плода. В целом предстоит проделать большую работу по описанию долгосрочного влияния воспаления плаценты на здоровье потомства [90, 378].

Гистологический ХА (ГХА) преобладает при спонтанных срочных родах (49 %), поддерживая тем самым связь между воспалительными процессами и активацией физиологических сигналов родов по сравнению с ПРПО (32 %), индукцией родов (24 %) и плановым кесаревым сечением (4 %) [201].

В своей работе Низяева Н.В. и соавт. (2019) при окрашивании с антителами к CD34, CD68, виментину, NOD-1 выявили окрашивание мезенхимных клеток и их отростков, а также макрофагов, расположенных в центре указанных структур [147]. Установлены ослабление механической прочности плодных оболочек при ПР за счет усиления ангиогенеза в компактном слое и децидуальной пластинке и появление в этих структурах множественных дефектов и микроразрывов.

Вся поверхность эпителия густо покрыта щеточной каймой, представляющей собой микроворсинки, напоминающие морские звезды, которые являются выростами плазматической мембраны [43, 44]. При доношенной

беременности наличие межклеточных щелей можно расценивать как вариант нормы [60].

1.6 Особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод доношенной беременности, профилактика осложнений для матери и плода

Считается, что при доношенной беременности, осложненной ПРПО, обычно следует быстрое начало самопроизвольных родов и родоразрешения, однако так происходит не всегда. ПРПО, не связанный с самопроизвольным началом родов, встречается лишь в 8 % случаев [182, 228, 331].

Важно в ведении пациенток с ПРПО выбрать оптимальную тактику с обоснованием медицинского вмешательства. Одной из основных трудностей ведения пациенток с ПРПО является оценка вероятности начала самопроизвольных родов, цель которой ограничить необоснованные медицинские вмешательства, в частности индукцию родов, параллельно преследуя цель снизить осложнения для матери и плода.

У 70–80 % доношенных беременностей спонтанно начинается родовая деятельность в течение 24 часов, и те, кто не начал рожать сами, подвергаются индукции в течение 12 часов. Часть авторов предпочитают сократить этот период и начинать индукцию после выжидательной тактики между 12–24 часами от момента отхождения околоплодных вод [59, 269, 307, 426].

По данным Hannah M.E. (1996), роды начались самопроизвольно у 71 % женщин с ПРПО, 26,3 % имели индукцию родов и 2,7 % было выполнено кесарево сечение до начала родов после выполненной индукции родов. Через 12 часов после отхождения околоплодных вод 52,9 % от всех поступивших имели спонтанную родовую деятельность, 11,5 % подвергнуты индукции или им выполнено кесарево сечение. А 35,6 % спустя 12 часов после разрыва продолжали выжидательную тактику, через 24 и 48 часов в ситуации ожидания оставались 24 и 5 % соответственно [331, 341]. В исследовании Chandra I. (2017) при выборе

выжидательной тактики в роды вступали через 24 часа 70,8 % пациенток [229]. Выжидательная тактика остается вариантом для матерей с ПРПО при доношенной беременности, поскольку у большинства из них бывают спонтанные роды в течение 24 часов, так, в США принята выжидательная тактика до 48 часов [395, 486].

Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения достигает при активной тактике ведения родов 26,4 % (Савельева Г.М. и соавт., 2011). По результатам масштабных клинических исследований было доказано, что преждевременное излитие околоплодных вод с увеличением продолжительности безводного промежутка чаще приводит к различным видам аномалий родовой деятельности, а именно быстрым или стремительным родам, слабости, а также дискоординации сократительной деятельности матки, что, в свою очередь, негативно отражается на состоянии плода и в ряде случаев становится показанием к оперативному родоразрешению [17, 18, 23, 228, 267].

Несмотря на поиск оптимального безводного промежутка и различных методов индукции родов у данной категории пациенток, процент родоразрешения путем операции кесарева сечения по причине неэффективной индукции родов, либо развития интранатального дистресса остается достаточно высоким, что впоследствии вносит свой вклад в рост материнской заболеваемости [132, 409, 427, 438, 443].

Так, на территории Самарской области ранее в родовых отделениях придерживались тактики, представленной в клиническом протоколе «Преждевременный разрыв плодных оболочек» (преждевременное излитие вод)» (2013) [116]:

– активной – сразу родовозбуждение с применением окситоцина. Эта тактика была общепринятой в РФ в конце XX– начале XXI века, родовозбуждение, например, при ПРПО при доношенной беременности, проводилось без учета степени зрелости шейки матки, что обуславливало более высокий процент неудачных попыток индукции родов, аномалий родовой деятельности и завершения родов путем операции кесарева сечения. На данный

момент родовозбуждения окситоцином возможно только при наличии зрелой шейки матки;

- активно-выжидательной (прием мифепристона по 200 мг 2 раза с промежутком в 6 часов. Еще через 6 часов оценивается состояние шейки матки и при наличии зрелой шейки начинают родовозбуждение окситоцином);

- выжидательной – в течение 18 часов безводного периода за женщиной наблюдают, по прошествии 18 часов берутся анализы (общий анализ крови, СРБ) и осуществляется переход на активно-выжидательную тактику с началом антибиотикопрофилактики.

Если воды окрашены меконием или у пациентки установлен факт положительного статуса ВГС, индукцию родов следует ускорить [430].

Высокий процент осложнений преждевременного разрыва околоплодных вод, как правило, ассоциирован с неподготовленными родовыми путями [10]. При зрелой шейке матки прогнозы выглядят более оптимистично, данные литературы свидетельствуют о низкой частоте осложнений у данной когорты рожениц: частота аномалий родовой деятельности и других осложнений, а также материнской заболеваемости сопоставима с таковыми при физиологических родах [181, 266, 486]; тем не менее нет четкой статистики осложнений и оптимальной тактики ведения родов в данной клинической ситуации.

В начале 2000-х годов из-за боязни реализации гнойно-септических осложнений ПРПО являлся показанием для проведения родовозбуждения через 2–3 часа от момента излития [396, 398], однако именно данная тактика на фоне «незрелой» или «созревающей» шейки матки часто приводит к развитию аномалий родовой деятельности и гипоксии плода в родах и, как следствие, к увеличению частоты оперативного родоразрешения и перинатальных осложнений [3, 180].

Клинически доказано, что при неготовности родовых путей попытки родовозбуждения малоэффективны, и «отсутствие эффекта от родовозбуждения» диагностируется в 40–70 % случаев [371].

В большинстве зарубежных руководств безопасный период выжидательной тактики очень различается, так как очень сложно дифференцировать физиологическую ситуацию от потенциально опасной ситуации, в которой медицинское вмешательство было бы оправдано. Так, во Франции Экспертная группа в качестве физиологического варианта рекомендует принять 12-часовой безводный период выжидательной тактики, т. к., по их мнению, этот временной интервал обеспечивает лучший компромисс между снижением частоты медицинских вмешательств и уменьшением частоты перинатальных и материнских осложнений [261]. И действительно 12 часов безводного промежутка одобрены в качестве старта антибиотикопрофилактики независимо от того, начались роды или нет. Хотя польза данной антибиотикопрофилактики не была продемонстрирована [198].

Наиболее известное исследование частоты послеродовых осложнений у женщин с ПРПО Hannah M.E. (1996) демонстрирует частоту повышения температуры перед родами в 1 %, во время родов – 7 %, в послеродовом периоде – 2 %, подвержены риску внутриутробных инфекций – 1 %, неонатальный риск инфицирования – 3 % [331, 341]. Во Французском метаанализе эта цифра равняется 5 % [261]. Таким образом, экспертная группа во Франции выбирает период в 12 часов от момента излития околоплодных вод до начала самопроизвольных родов в качестве дифференциального критерия физиологического течения и потенциально опасной ситуации, оправдывающей медицинское вмешательство.

Согласно рекомендациям ACOG (2018) [181], выделены следующие наиболее значимые предикторы риска инфицирования новорожденных:

- предыдущий ребенок, зараженный ВГС;
- ВГС-бактериурия в любом количестве во время текущей беременности, либо в цервикальном канале;
- повышение температуры свыше 38 °C;

- разрыв плодных оболочек свыше 24 часа (даже если изначально был отрицательный «ВГС-мазок»);

- ВГС-колонизация при текущей беременности, если отрицательный мазок на ВГС (при сроке ≥ 37 недель, комбинированный вагинально-ректальный посев на среду накопления).

Таким образом, выжидательная тактика показана женщинам в удовлетворительном состоянии при условии отсутствия факторов риска, в том числе инфекционных: кольпит, ЗППП и т. д. [430].

По данным Pintucci A. et al. (2014), роды начались в течение 24 часов у 76,5 %, в течение 48 часов – у 90 % [424].

Даже у пациенток с дородовым излитием и зрелой шейкой матки и спонтанным развитием родовой деятельности частота дискоординации родовой деятельности на 21 % выше, чем у пациенток со своевременным излитием [17, 18], в этой же работе продемонстрировано также уменьшение продолжительности родов за счет сокращения латентной фазы.

Согласно Болотских В.М., активно-выжидательная тактика с гестагенами способствует снижению частоты асфиксии в 3 раза, кесарева сечения – в 4 раза, частота кефалогематом меньше 1,1 % против 8,5 %, влагалищного оперативного родоразрешения – 4,2 %, а активная – 7,4 %. Применение антигестагенов при активно-выжидательной тактике в сравнении с группой с активно-выжидательной тактикой без применения антигестагенов достоверно снизило частоту родовозбуждений в 4 раза и длительность безводного периода у первородящих женщин в 1,7 раза [18].

Положительные моменты выжидательной тактики представлены в работах Шатиловой Ю.А. (2013). Так, при активной тактике частота аномалий родовой деятельности составила 34 %, что обусловило развитие гипоксии плода в 12 (22,64 %) случаях и послужило показанием к влагалищным родоразрешающим операциям в 6 (11,31 %) случаях, частота родового травматизма – 71,7 % [163–165].

Частота разрывов шейки матки у рожениц с ПРПО при активной тактике на 6,0 % выше, эпизиотомий – на 30 % выше, чем при своевременном излитии околоплодных вод.

В целом индукция родов сама по себе небезопасна [98]. Различия в способах индукции родов при ПРПО оказывают основное влияние на материнские и перинатальные исходы. В 2018 г. рекомендации АСОГ в отношении беременности, осложненной ПРПО, предусматривают как активную тактику (рекомендовано введение окситоцина продолжительностью до 18 часов), так и выжидательную тактику [181]. Национальный институт Здравоохранения Англии рекомендует выжидательную тактику [345], так как спонтанные роды начинаются в течение 24 часов в 70–90 % случаев [331, 335, 499], и предлагает индукцию родов через 24 часа после ПРПО при условии отсутствия признаков инфекции и нормальном состоянии плода по данным КТГ [428].

Превосходство индукции с точки зрения эффективности или безопасности, не может быть установлено точно по результатам текущих обзоров. Согласно имеющимся данным в ряде случаев использование катетера Фолея могло способствовать повышению риска ХА в родах. Согласно Канадскому обзору (2020), все медицинские методы подходят для стимулирования женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек [305].

В зарубежных публикациях представлены сравнения окситоцина с буккальным применением мизопростола [409, 488], где время до момента родов при применении окситоцина было меньше при сопоставимости других показателей.

Выработка окситоцина плодово-плацентарного происхождения очень важна в процессе родовой деятельности, т. к. свидетельствует о готовности всех систем его сигналам начать процесс родовой деятельности [437, 482]. В работах современных авторов представлена информация о рисках и неблагоприятных исходах применения окситоцина [122, 345, 490]. Так, чем выше дозировка, тем больше риск развития тахисистолии и ее неблагоприятного влияния на

оксигенацию плода [39]. Причем эффективность ответа на окситоцин зависела от исходных показателей матки (в исследовании измерялась ее электрическая активность). Перед родами возрастают количество рецепторов к окситоцину и чувствительность к нему.

При ПРПО и доношенной беременности существует риск развития внутриамниотической инфекции (хориоамнионита) у 6–10 % беременных с ПРПО, который повышается во много раз при увеличении безводного промежутка [182, 326, 404]. В начале 2000-х годов безводный промежуток более 24 часов связывали с повышенным риском ХА и послеродового эндометрита [287, 470]. При этом риск неонатальной инфекции повышается в 2,25 раза, если безводный период увеличивается до 48 часов и более при доношенной беременности [341]. В ряде исследований был доказан рост частоты ХА при увеличении количества влагалищных исследований: 3–4 (OR 2,064), до 8 (OR 5,07) [313].

Перинатальные осложнения со стороны плода

Одна из проблем выжидательной тактики заключается в том, что увеличение интервала между ПРПО и родами может повысить риск перинатальных инфекций у новорожденных, о которых сообщается преимущественно в публикациях 90-х годов [434], что может привести к тяжелой неонатальной заболеваемости и повышенному риску перинатальной смерти.

К наиболее частым осложнениям со стороны плода при ПРПО и доношенной беременности относятся интранатальная гипоксия и асфиксия новорожденного [277], ВУИ [24, 332].

В обзоре Р. Middleton (2018) выявлено, что индукция родов по сравнению с выжидательной тактикой снижает количество перинатальных смертей (ОШ 0,33 95 % ДИ, 0,14; 0,78), кесаревых сечений (ОШ 0,92 95 % ДИ, 0,85; 0,99) и соответствующее предельное увеличение оперативных вагинальных родов в группе индукции (ОШ 1,07, 95 % ДИ от 0,99 до 1,16) [391]. Частота госпитализаций в отделение интенсивной терапии новорожденных была ниже

(ОШ 0,88, 95 % ДИ от 0,77 до 1,01), и в индукционных группах у меньшего числа детей баллы по шкале Апгар составляли менее семи за пять минут по сравнению с ожидаемым (ОР 0,70, 95 % ДИ 0,50–0,98), однако доказательства были среднего и умеренного качества. Не было выявлено различий по частоте родовых травм (ОР 1,18, 95 % ДИ от 0,68 до 2,05) для индукции по сравнению с выжидательной тактикой. Неонатальная энцефалопатия, развитие нервной системы в детском возрасте, кормление грудью при выписке и послеродовая депрессия не освещены в данном обзоре.

В исследовании Ahlin K. (2013) в качестве потенциального долгосрочного исхода был церебральный паралич (ДЦП) [225]. Недавний систематический обзор факторов риска для ДЦП у доношенных детей [176] выявил только одну статью, исследующую связь между интервалом от ПРПО до рождения и ДЦП [423], где риск ДЦП был на 54 % выше у детей, которые родились более 24 часов после ПРПО. Тем не менее этот избыточный риск не достиг статистической значимости. Кокрановский обзор пришел к выводу, что нынешние доказательства в пользу немедленного родоразрешения после ПРПО были низкого качества и что нужно больше доказательств [419]. В Норвежском обзоре матери детей с ДЦП были чаще первородящими (64 % первородящих при продолжительности безводного периода более 24 часов) и новорожденные с ДЦП чаще были маленькими для гестационного возраста при рождении и имели низкие баллы по шкале Апгар, что, скорее всего, связано не с продолжительностью безводного периода в целом, а с причинами, которые привели к низкой массе тела плода при рождении, а ПРПО и особенности течения родов были следствием развития нефизиологичного течения родовой деятельности [423].

Так, в исследовании S. Surayapalem et al. в 2017 году было зарегистрировано 200 случаев спонтанного ПРПО в сроке гестации свыше 37 недель [455]. В этой работе у большинства женщин средняя продолжительность индукции до интервала родов составила 12,9 часа. Средняя продолжительность между ПРПО и родами составила 20,2 часа. Материнская заболеваемость была значительной

(17,5 %), однако не было случаев материнской смертности. Перинатальная смертность составила 1,5 %. Асфиксия при родах была самой распространенной причиной. Перинатальная заболеваемость отмечена у 26 %. Кишечная палочка была наиболее часто встречающимся микроорганизмом при культуральном исследовании содержимого шейки матки.

В Индии А.А. Jaiswal et al. (2017) зарегистрировали уровень материнской заболеваемости 26 %, клинического хориоамнионита – 11,9 % и лихорадки в родах – 10,5 % [353], перинатальная заболеваемость составила 30 %, и перинатальная смертность – 1,43 %, при этом неонатальная инфекция с ранним началом отмечалась в 23,8 % случаев.

Таким образом, анализ данных литературы по проблеме ПРПО при доношенной беременности приводит к выводу, что причины ПРПО при доношенной беременности полиэтиологичны и не до конца изучены, процент острых инфекционных поражений у данной категории низок по сравнению с ПРПО при недоношенной беременности. В основе патогенеза ПРПО лежит дисбаланс между процессами созревания шейки матки с последующим началом родовой деятельности и процессом деградации плодных оболочек. Реализация патогенетических звеньев ПРПО происходит при запуске различных иммунологических сетей, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, трансформирующих факторов роста, рецепторов врожденного иммунитета, триггерами для которых могут являться как инфекционные агенты, так и молекулы разрушения собственных тканей. Согласно данным литературы, нет четкой позиции в акушерстве о тактике ведения пациенток с данной нозологией, продолжительности безопасного безводного и латентного периода до начала родов, единого мнения об оптимальных методах индукции и профилактике неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных беременных, дизайн исследования

Методология исследования

Методология диссертационного исследования была основана на использовании основных методов научного познания (обобщение, логика, анализ-синтез и др.). Методологическая и теоретическая основу исследования составили труды отечественных и зарубежных авторов по акушерству и гинекологии, патологической анатомии, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии. В исследовательской работе были использованы клинические, инструментальные (УЗИ, УЗДГ), лабораторные, гистологические, микробиологические, молекулярно-биологические, морфометрические методы исследования, а также методы статистического анализа данных.

ДИЗАЙН исследования (Рисунок 1):

I этап представлял собой некомбинированный наблюдательный (обсервационный) когортный проспективный анализ частоты ПРПО среди беременных со сроком 37,0–41,6 недели и исходов родов (самопроизвольные роды, кесарево сечение, влагалищное оперативное родоразрешение), который продолжался с января 2017 года до января 2020 года на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

На втором этапе проведено когортное открытое проспективное исследование с группой сравнения, включающее углубленное комплексное клинико-лабораторное обследование (II этап), микробиологические исследования, анализ ведения родов и послеродовой материнской и перинатальной заболеваемости. На III этапе были сформированы элитные группы (основная группа и группа контроля), в которых проводились расширенные молекулярно-

биологические исследования и анализ иммунологических показателей при доношенной беременности и ПРПО.

II этап включал в себя двунаправленное когортное исследование, где моментом включения в исследование являлись либо преждевременное излитие околоплодных вод (основная группа), либо первый период родов при интактном плодном пузыре (группа сравнения). В ходе исследования анализировались клинико-анамнестические, лабораторные, микробиологические факторы риска развития ПРПО при доношенной беременности, особенности ведения родов, материнские и перинатальные исходы.

Критерии включения в основную группу: доношенная беременность (срок 37,0–41,6 недели) низкой и умеренной группы риска в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «Акушерство и гинекология» № 572 от 01.11.2012, приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"», осложненная преждевременным разрывом плодных оболочек и отсутствие исходно показаний к кесареву сечению.

Критерии исключения:

беременные группы высокого риска, согласно порядку оказания помощи по профилю «Акушерство и гинекология» № 572 от 01.11.2012, приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» [117], меконияльное окрашивание вод, наличие клинических признаков воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, многоплодная беременность, наличие рубца на матке после оперативных вмешательств, аномалии плацентации, неправильное положение и предлежание плода.

В зависимости от особенностей ведения родов беременные основной группы были разделены на подгруппы.

Подгруппа 1 – с преждевременным разрывом плодных оболочек и зрелой шейкой матки по Бишопу 8 и более баллов ($n=109$).

Подгруппа 2 – ПРПО при незрелой и недостаточно зрелой шейке матки по Бишопу менее 8 баллов ($n=201$), была подразделена на подгруппы:

Подгруппа 2А – преиндукция мифепристоном ($n=151$). Если после 12 часов выжидательной тактики на фоне приема мифепристона не начиналась родовая деятельность, пациенткам выполнялось родовозбуждение (143 человека), если не наблюдалось положительной динамики в процессе созревания шейки матки, выполнялось кесарево сечение, показанием к которому было отсутствие эффекта от преиндукции родов. Таких пациенток из группы было 8 случаев.

Подгруппа 2Б – до момента 12 часов выжидательной тактики не отличалась от подгруппы 2А, но у пациенток этой группы выжидательная тактика от момента приема первой таблетки мифепристона составила 24 часа ($n=50$).

Группа сравнения – пациентки вступили в роды с целым плодным пузырем.

III этап включал в себя анализ элитных групп: основная ($n=26$) и контрольная ($n=19$)

Критерии включения в основную группу:

срок беременности 37–41,6 недели, ПРПО, наличие показаний к кесареву сечению (неправильное положение или предлежания плода и/или рубец на матке после операции кесарево сечение).

Критерии включения в группу контроля:

беременность 37–41,6 недели без отхождения околоплодных вод – плановое кесарево сечение (неправильное положение или предлежание плода и/или рубец на матке после операции кесарева сечения).

Критерии исключения:

беременные, относящиеся к группе высокого риска, согласно порядку оказания помощи по профилю: «Акушерство и гинекология» № 572 от 01.11.2012, а именно соматические или акушерские осложнения, такие как сахарный и

гестационный диабет, повышенное артериальное давление, задержка внутриутробного развития, вагинальное кровотечение, предлежание плаценты, подозрение на макросомию плода, внутрипеченочный холестаз, многоплодная беременность, мекониальное окрашивание околоплодных вод, признаки острой инфекции и обострения хронической, наличие кольпита.

У пациенток элитных групп выполнено исследование микробиоты методом ПЦР-РВ (*Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./ *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./ *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida* spp., *Mycoplasma genitalis*) и экспрессии генов мРНК методом ОТ-ПЦР 21 иммунологического показателя (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α , ИЛ-17A, ИЛ-18, ИЛ-23, IFN-g, ИЛ-4, ИЛ-10, GATA3, RORC2, FOXP3, TGF β , TLR2, TLR4 и TLR7, PTGS, MMP8, MMP9, CD68) из 4 локусов: цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты.

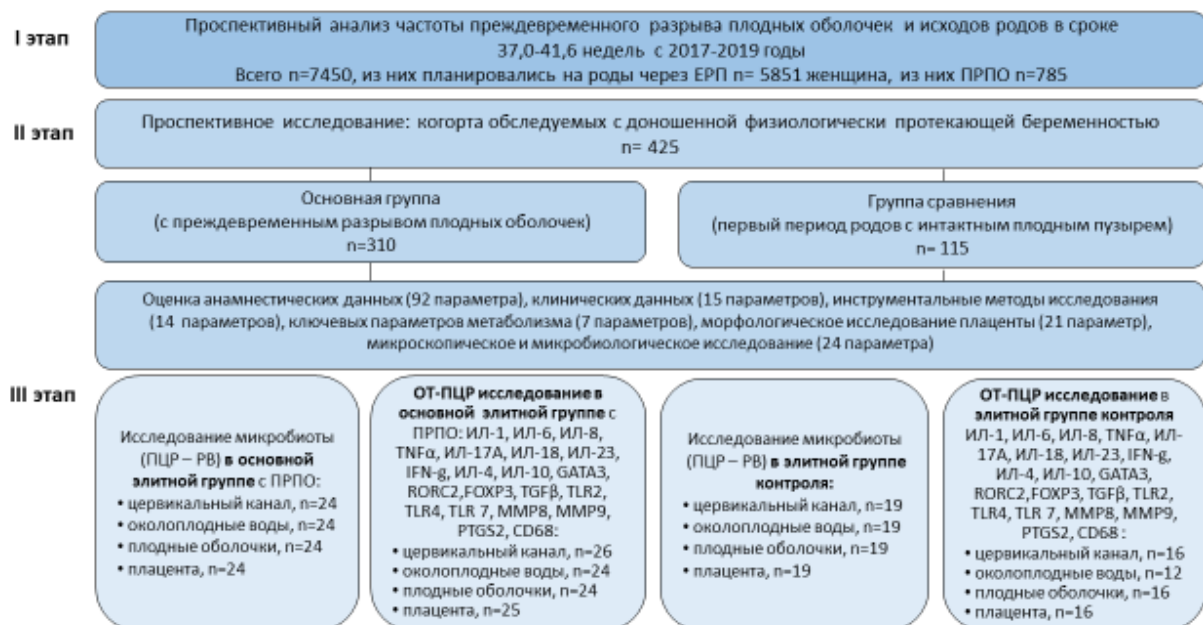


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Критерии постановки диагноза ПРПО при доношенной беременности

Диагноз ПРПО был основан на анамнезе пациента: неожиданное и обильное или скудное плюс устойчивое истечение околоплодных вод из влагалища. Диагноз был подтвержден с помощью осмотра в зеркалах, в сомнительных случаях проводилось исследование в стерильных зеркалах, выполнялся тест Amnisure. При выявлении плодных оболочек на головке плода выполнялось их разведение острым путем с помощью амниотома.

При поступлении брался мазок из влагалища и посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам (для культурального выявления стрептококков группы В (ВГС) или любого другого микроорганизма (*Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*)).

Проведено ультразвуковое исследование и УЗДГ для оценки состояния плода, количества околоплодных вод, состояния плаценты, положения и предлежания плода, предполагаемой массы плода.

2.2 Общеклинические методы исследования

Всем обследуемым проводилось изучение данных соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. Изучались антропометрические показатели (рост, вес ИМТ, индекс Варге), течение и исход предыдущих беременностей (особенности паритета беременностей и родов, наличие ПРПО при предыдущих родах), наличие детских инфекций, хронической соматической патологии (гипертоническая болезнь, заболевания щитовидной железы) инфекционных, гинекологических заболеваний (аномалии развития половых органов, бесплодие, НОМЦ, кольпит, сальпингоофорит, хронический эндометрит, эндометриоз, заболевания шейки матки и проведенное их лечение, миома, образования яичников), соматических заболеваний (гиперкоагуляционный синдром, хронические заболевания дыхательных, мочевыводящих путей, заболевания ЖКТ и печени, щитовидной железы, миопия, варикозная болезнь вен), ХУГИ, оперативных вмешательств (аппендэктомия, операции по поводу

грыж передней брюшной стенки, грыж позвоночника). Анализировались особенности течения беременности по триместрам, особое внимание было уделено наличию угрозы прерывания беременности, бессимптомной бактериурии, ХУГИ, острым и обострению хронических воспалительных заболеваний, кольпита и дисбиотических изменений влагалища, изменению лабораторных анализов во время беременности.

Объективное обследование включало общий осмотр, при котором оценивали состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной, мочевыделительной систем, опорно-двигательного аппарата.

Всем пациенткам проводились в соответствии с принятыми стандартами определение группы крови и резус-фактора, общий клинический и биохимический анализ крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, микроскопическое исследование мазка из влагалища.

Оценка степени недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Для оценки степени выраженности нДСТ нами были использованы: индекс Варге и балльная оценка по таблице Смольновой Т.Ю. [138]. Легкая степень нДСТ выставляется при сумме баллов от 0 до 9, 10–16 баллов – средняя степень, более 17 баллов – высокая степень.

Индекс Варге рассчитывается по формуле: $ИВ = (масса\ тела, г / рост^2, см) - (возраст, годы / 100)$.

В норме индекс Варге равен или больше 1,5; у здоровых лиц в возрасте от 7 до 17 лет он существенно выше 1,5, а у здоровых в возрасте 21–55 лет превышает 2,0; при полном симптомокомплексе синдрома Марфана индекс Варге не достигает 1,3. Соответственно, при нДСТ принято выделять следующие конституциональные особенности: дефицит массы тела в сочетании с другими признаками нДСТ (высокий рост, большая длина трубчатых костей, повышенная растяжимость кожи, кифоз грудной клетки, сколиоз позвоночного столба, птоз внутренних органов, варикозное расширение вен, миопия, грыжи, Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии степени выраженности нДСТ (по Смольновой Т.Ю.)

Значимость признаков	Клинические и анамнестические признаки
Малые признаки (1 балл за каждый признак)	Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела
	Отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у женщин, с родами в анамнезе
	Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет
	Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет
	Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии
	Уплотнение свода стопы
	Склонность к легкому образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей
	Кровотечение в послеродовом периоде
	Вегетососудистые дисфункции
	Нарушение сердечного ритма и проводимости (ЭКГ)
Большие признаки (2 балла за каждый признак)	Сколиоз, кифоз, кифосколиоз
	Плоскостопие 2–3-й степени
	Эластоз кожи
	Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжение связочного аппарата суставов
	Склонность к аллергическим состояниям и простудным заболеваниям
	Тонзиллэктомия
	Варикозная болезнь, геморрой (без оперативного лечения)
	Дискинезия желчевыводящих путей
	Нарушение эвакуационной функции ЖКТ
	Угроза преждевременных родов в сроке 32–35 недель, преждевременные роды
	Быстрые и стремительные роды
	Пролапс гениталий и грыжа у родственников первой линии
Тяжелые проявления и состояния	Грыжи, спланхноптоз
	Варикозная болезнь, геморрой (без оперативного лечения)
	Хроническая венозная недостаточность с трофическими нарушениями
	Привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов
	Нарушение моторной функции ЖКТ, подтвержденное лабораторными методами исследования
	Дивертикулы, долихосигма
	Поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции

Ультразвуковое исследование

Беременные, участвующие в исследовании состояли на учете в женской консультации; согласно протоколам, им проведен ультразвуковой скрининг в сроки: 11–14, 18–21, 30–34 недели при поступлении на роды с использованием ультразвуковых аппаратов Siemens С 2000 (Германия), Voluson 730-Expert (Япония) экспертного класса, работающих в реальном масштабе времени

с применением трансабдоминального и вагинального датчиков. Рассчитывали предполагаемую массу тела и длину плода по шкале Hadlock. Количество околоплодных вод оценивали, используя амниотический индекс (мм).

Допплерометрическое исследование

Допплерометрическое исследование параметров кровотока в сосудах системы мать – плацента – плод (маточных артерий, артерий пуповины) проводилось при помощи ультразвуковых сканеров Siemens – Antares и Aloka SSD-4000 с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплеровской волны.

Аntenатальная и интранатальная кардиотокография

Аntenатальная и интранатальная кардиотокография проводилась с помощью аппарата Sonicaid Team Care фирмы Oxford Medical (Англия, 2017) по общепринятой методике. Анализ кардиотокограмм включал, согласно рекомендациям FIGO (2015), оценку частоты и вариабельности базального ритма, количество и амплитуду акцелераций и тип децелераций, а также частоту и продолжительность маточных сокращений [203].

Микроскопическое исследование мазков вагинального отделяемого

Микроскопическое исследование мазков вагинального отделяемого, окрашенных метиленовым синим и по Граму, проводили в проходящем свете при увеличении микроскопа $\times 1000$. Оценивали клеточный состав вагинального отделяемого (полиморфноядерные лейкоциты, вагинальный эпителий), отношение лейкоцитов к эпителиальным клеткам, морфотипы микроорганизмов, таких, как лактобациллы, дрожжеподобные грибы, трихомонады, грамположительные и грамотрицательные бактерии.

2.3 Микробиологические методы исследования

Бактериологическое исследование цервикального канала

Забор материала производили стерильным тампоном из цервикального канала в транспортную среду. Посев материала осуществлялся на чашки Петри

с 5 %-ным кровяным агаром, желточно-солевым агаром, на среду Эндо, среду Сабуро. Посевы инкубировали при температуре 37 °С в течение 24–48 часов.

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

У 24 пациенток основной группы и 19 пациенток контрольной группы выполнялось исследование микробиоты из четырех локусов (цервикальный канал, околоплодные воды, плодные оболочки и плацента). У 4 обследованных забор околоплодных вод осуществить не удалось, соответственно, образцов околоплодных вод в основной группе было 20. Исследование микробиоты выполнено методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (тест-системой «Фемофлор-16») и применением детектирующего амплификатора ДТ-96 производства ООО «НПО ДНК-Технология» (РУ ФСР 2009/04663, патент № 2362808 от 13.02.08).

Данная технология предусматривает анализ микробиоты различных локусов [119] и включает в себя определение ДНК микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*, *Mycoplasma genitalis*.

Для получения адекватных результатов использовали только образцы с достаточным количеством клеток, что оценивалось по качеству взятия материала (КВМ). Адекватным образцом считается количество ДНК клеток пациента более 10⁴ Гэ/образце. После амплификации автоматически устанавливали количество общей бактериальной массы (ОБМ), определенное лабораторией, – лабораторная ОБМ, *Lactobacillus spp.* и различных видов условно патогенных микроорганизмов. Суммарное количество микроорганизмов для каждой пациентки мы обозначили как расчетное ОБМ.

Количество микроорганизмов было представлено в трех вариантах: частота встречаемости в образце – абсолютное количество и проценты, абсолютное количество – количество ДНК искомого микроорганизма в образце, выраженное в ГЭ/образце, представленное в виде десятичного логарифма – lg. Относительный количественный показатель микроорганизма рассчитывали как отношение количества искомого микроорганизма к расчетной ОБМ, в процентах.

Мазки из цервикального канала брались по стандартной методике у пациенток основной группы с момента диагностики излития околоплодных вод, в контрольной – непосредственно перед родоразрешением.

Для оценки биоценоза влагалища тестом «Фемофлор-16» была разработана классификация [14, 22, 27]. В зависимости от количества *Lactobacillus spp.* и условно патогенных микроорганизмов выделяют четыре группы вагинального микробиоценоза: абсолютный нормоценоз (*Lactobacillus spp.* более 80 % от ОБМ, а количество микроорганизмов-ассоциантов (*Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*) при этом составляет менее 10^4 ГЭ/мл), условный нормоценоз (количество ассоциантов превышает указанный порог), умеренный дисбиоз (доля *Lactobacillus spp.* 20–80 % от ОБМ), выраженный дисбиоз (доля *Lactobacillus spp.* менее 20–80 % от ОБМ). Данная классификация была применена нами при исследовании цервикального канала.

Забор образца плаценты и плодных оболочек проводился в стерильных условиях во время операции кесарева сечения, в пределах операционного поля. Забор плаценты выполнялся посередине расстояния от места прикрепления пуповины до наиболее отдаленной точки края плаценты с помощью конхотома с диаметром рабочей поверхности 9,4 мм, отсекался стандартный образец ткани плаценты с захватом участка из глубины плаценты (с предварительным отсечением амниона, хорионической пластинки и децидуальной ткани с материнской стороны). Забор плодных оболочек выполнялся посередине между плацентой и внутренним зевом с помощью стерильного конхотома с диаметром

рабочей поверхности 9,4 мм отсекался стандартный образец плодных оболочек. Полученные образцы также помещались в «эппендорфы».

К факультативным анаэробам относили:

- сем. Enterobacteriaceae;
- *Streptococcus* spp.;
- *Staphylococcus* spp.

К облигатным анаэробам относили:

- *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp.;
- *Eubacterium* spp.;
- *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp.;
- *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp.;
- *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp.;
- *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp.;
- *Peptostreptococcus* spp.;
- *Atopobium vaginae*.

2.4 Иммунологические методы исследования

Оценка локального иммунного статуса в группах выполнялась из четырех локусов (цервикальный канал, околоплодные воды, плодные оболочки и плацента). Забор материала выполнен, как было указано выше. Затем биоматериал помещали в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл, которые содержали 500 мкл среды для стабилизации РНК. Для выделения нуклеиновых кислот из материала использовали наборы «Проба НК» («НПО ДНК-Технология», Россия). Далее осуществляли постановку ПЦР с реакцией обратной транскрипции (ОТ-ПЦР). Для получения матрицы мРНК, комплементарной ДНК, которая в дальнейшем амплифицируется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). После этапа амплификации по показателю индикаторного цикла программой рассчитывали уровень экспрессии мРНК следующих генов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,

TNF α , ИЛ-17А, ИЛ-18, ИЛ-23, IFN-g, ИЛ-4, ИЛ-10, GATA3, RORC2, FOXP3, TGF β , TLR2, TLR4 и TLR 7, PTGS, MMP8, MMP9, CD68.

Нормировка уровня экспрессии исследуемых генов осуществлялась методом сравнения пороговых циклов (метод $\Delta\Delta Cq$) по референсному гену B2M. Результаты представлены в виде нормированных показателей. Параметры, используемые для описания ПЦР в реальном времени:

Cq (или Cp) – значение характеристического цикла амплификации, автоматически определяемое детектирующим амплификатором (пороговый или индикаторный цикл);

$Slope$ – разница в значениях Cp (ΔCp) при разведении образца в 10 раз.

Эффективность амплификации оценивали по формуле

$$E = 10^{slope} \text{ или } E (\%) = (E - 1) * 100 \%. \quad (1)$$

Уровень экспрессии мРНК исследуемого гена X относительно мРНК одного референсного гена N определяли по формуле:

$$X/[N] = EN CpN / EX CpX, \quad (2)$$

где EN, EX – эффективности амплификации;

CpN, CpX – значения пороговых циклов.

Нормировка

В качестве референсного гена был выбран B2M, т. к. согласно исследованиям Бурменской О.В. [104], в тканях репродуктивного тракта этот ген экспрессируется на высоком уровне 10^5 – 10^6 копий/мл.

Нормировка по нескольким референсным генам производилась методом сравнения пороговых циклов (метод $\Delta\Delta Cq$ с нормировкой на референсные гены и значение медианы уровня экспрессии в группе сравнения). Для каждого образца на основании уровней экспрессии референсного гена B2M вычислялось относительное значение экспрессии гена X по формуле

$$\text{Expression}(X) = 2^{-(Cp(x) - Cp(b2m))} \quad (3)$$

С целью поиска наиболее оптимальных маркеров ПРПО, признаков гистологического хориоамнионита нами был исследован широкий спектр

транскриптов генов иммунного ответа (21 маркер), включающих в себя провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, $\text{TNF}\alpha$, ИЛ-17А, ИЛ-18, ИЛ-23, IFN-g), противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, $\text{TGF}\beta$), транскрипционные факторы (GATA3, RORC2, FOXP3), Toll-подобные рецепторы (TLR2, TLR4 и TLR 7), PTGS, металлопротеиназы (MMP8, MMP9), маркер макрофагов (CD68).

2.5 Морфологические методы исследования

Морфологическое исследование плацент и плодных оболочек выполнено на базе ГБУЗ ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова, в патологоанатомическом отделении № 27, заведующая отделением Ларина Т.В. Объектом исследования послужили плаценты и плодные оболочки, полученные после родоразрешения пациенток исследуемых групп. При оценке морфофункционального состояния плаценты использовали методы и критерии оценки, описанные В.А. Цинзерлингом и В.Ф. Мельниковой [160]. Выполнялось макроскопическое исследование плаценты и плодных оболочек по общепринятой методике [34, 118, 166, 167], гистологическое исследование ткани плаценты и плодных оболочек с окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином.

Первоначально были оценены плодные оболочки: их целостность, место разрыва, прикрепление оболочек, цвет и состояние. Затем анализировали плацентарный диск (размеры плацентарного диска в трех плоскостях, массу плаценты без пуповины и экстраплацентарных оболочек), состояние материнской поверхности. Оценивались длина, ширина плаценты (линейные размеры выбирались наибольшие, перпендикулярно друг другу) и толщина плаценты на разрезе в центральной части. Полученные образцы фиксировались в 10 %-ном нейтральном формалине на фосфатном буфере, обрабатывались в аппарате гистологической проводки тканей фирмы Leica ST 4040 (Германия) и заливались в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало 48 часов. Затем готовились серийные парафиновые срезы (не менее 22 серийных срезов), толщиной 4–5 микрон. Срезы фиксировали на предметные стекла, покрытые адгезивом (полилизин, APES) и

инкубировали в термостате при 37 °С в течение 12 часов. Далее срезы депарафинировали и обезвоживали в батарее из трех ксилолов, двух абсолютных спиртов, двух 95 % спиртов, 80 % и 70 % спирта и дистиллированной воды. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, после окрашивания срезы заключали синтетической монтирующей средой Витрогель на покровное стекло. На гистологических препаратах смотрели степень зрелости ворсинчатого дерева, соответствие его сроку гестации, ширину межворсинчатого пространства, наличие и характер патологических изменений. Полуколичественно оценивали выраженность компенсаторно-приспособительных (синцитиальные узелки, синцитио-капиллярные мембраны) и инволютивно-дистрофических процессов (отложения периворсинчатого фибриноида, солей кальция), а также степень отека ворсин. Также проводили качественную сравнительную оценку содержания клеток фибробластов, фиброцитов, клеток цитотрофобласта, децидуальных клеток, сосудистого компонента и коллагеновых волокон в плодных оболочках.

Количественную оценку структурных компонентов, характеризующих компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте, проводили при помощи окулярной сетки Автандилова. Для этого в 10 независимых полях зрения определяли удельный объем (%) сосудов ворсин хориона, хориального эпителия, синцитиальных почек и синцитио-капиллярных мембран. Подсчет и просмотр микропрепаратов осуществляли на микроскопе «Микмед6 ЛОМО» (Россия).

На основании выраженности компенсаторно-приспособительных реакций плаценты в различных ее зонах было выделено 3 уровня компенсации: средневысокий, характеризующийся повышенным образованием синцитио-капиллярных мембран и синцитиальных почек, гиперплазией капилляров во всех зонах плаценты, выраженной реакцией децидуальных клеток, истончением плацентарного барьера; средний, проявляющийся компенсаторным ангиоматозом терминальных ворсин, умеренным образованием синцитиальных почек, умеренной реакцией децидуальных клеток; средненизкий, характеризующийся незначительным увеличением синцитио-капиллярных мембран и синцитиальных почек.

Морфологическое строение плодных оболочек выполнено в двух зонах: зоне разрыва и параплацентарной зоне. Зона разрыва определялась при визуальной оценке плодных оболочек путем измерения на этапе забора как участок, прилежащий к дефекту плодных оболочек, отступая от края на глубину 1,0 см на протяжении 10 см. Параплацентарная зона определялась визуально путем измерения на этапе забора плодных оболочек, отступая от края плаценты на ширину 2,0 см, длиной 10 см. В процессе микроскопического исследования выявляли наличие воспалительных инфильтратов [34]. Степень инфицирования последа оценивали в соответствии с уровнем поражения с учетом вовлечения в патологический процесс оболочек, пуповины и плаценты. Обращали внимание на наличие отека плодных оболочек, воспалительно-клеточной инфильтрации в различных структурах плаценты: хориальной пластинке, базальной и париетальной децидуальных оболочках, амнионе, стромах ворсин. Исходя из преобладания в клеточном инфильтрате нейтрофильных гранулоцитов и эритроцитов, характер воспаления в материале оценивался как экссудативный (серозное, гнойное, геморрагическое), в случае преобладания лимфоцитов предполагали лимфоцитарную инфильтрацию, выделялся характер воспалительного процесса: очаговый и диффузный. Нарушения местной гемодинамики при воспалительных процессах плаценты были представлены стазом форменных элементов крови в капиллярах терминальных ворсин, редукцией микроциркуляторного русла, нередко с явлениями склероза стромы ворсин.

Нами был рассчитан плацентарно-плодовый коэффициент (ППК), равный отношению массы плаценты к массе плода. Плацентарно-плодный коэффициент – объективный морфометрический индикатор циркуляторно-метаболического равновесия фетоплацентарной системы и в условиях нормально протекающей беременности колеблется в пределах 0,11–0,14. Превышение этого показателя свидетельствует о компенсаторной гиперплазии плацентарной ткани, что характерно для компенсированной ХПН. Изменения, которые сопровождаются снижением ППК, как правило, имеют ограниченный характер, быстро переходят в

декомпенсированную ХПН с гипотрофией и высоким риском внутриутробной смерти плода (ППК менее 0,11 – гипоплазия плаценты, 0,11–0,14 – нормальное соотношение, более 0,14 – гиперплазия плаценты) [34, 80].

2.6 Статистический анализ и обработка данных

Математическая обработка данных проведена на персональном компьютере Intel ® Core (TM) i3 CPU в среде Windows 7 с приложением Excel из пакета Microsoft Office 2016. Сбор и хранение данных осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: IBM SPSS Statistics software Version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA, лицензия № 5725-A54). Количественные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении величины приводились в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнения в группах выполняли с помощью Т-критерия Стьюдента, дисперсионного анализа (при соблюдении условий их применения). При выявлении отклонения распределения от нормального данные приводили в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиля (Q1; Q3). Сравнение нескольких групп выполняли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела– Уоллиса, межгрупповые и парные сравнения – по критерию Манна – Уитни, при выполнении сравнений более 2 групп использовали поправку Бонферрони.

Для выявления взаимосвязи переменных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r , p).

Качественные признаки представлены в виде абсолютных частот и их процентов в группе, анализировались с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона (Хи-квадрат). При размерности таблицы сопряженности 2 на 2 использовали поправку Йетса на непрерывность либо точный метод Фишера. Отношение шансов (OR) и значимость различий в частоте встречаемости качественных признаков рассчитывали с помощью программного продукта WINPEPI. OR приведено с 95 % доверительным интервалом (CI),

методом Каплана-Майера построены кривые выживаемости, их сравнение с помощью логрангового критерия.

Особенности статистической обработки данных результатов исследования микробиоты методом ПЦР-РВ

Количественные характеристики микробиома различных локусов по отдельным видам или по группам видов бактерий имеют резко отличное от нормального распределение, так как у одних пациенток может не быть какого-либо представителя микрофлоры, а у других пациенток этот же вид может быть доминантным. Поэтому в работе для описания микробиоты использованы частота случаев и проценты, у кого выявлен данный вид микроорганизмов, и медиана количества микроорганизмов в тех случаях, когда они были выявлены. Дополнительно к абсолютному количеству микроорганизмов в логарифмированных величинах у каждой пациентки вычисляли и относительное количество каждого вида бактерий в процентах от их общего количества. Для этого переходили от логарифмов к абсолютным величинам, возведя число 10 в соответствующую степень, суммировали количество всех выявленных групп видов бактерий (расчетная ОБМ), делили абсолютное количество каждого вида на расчетную ОБМ и полученное число умножали на 100 %. Вычисляли долю факультативных и анаэробных бактерий. В некоторых случаях расчетная ОБМ не соответствовала лабораторной ОБМ (это касалось только околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты), арифметическую разницу между ними мы оценивали, как «неидентифицированные» тестом «Фемофлор-16» микроорганизмы. Исходя из практики современных микробиологических исследований учитывать не только качественный и количественный состав бактерий, нами дана оценка их биоразнообразия, из относительного содержания бактерий рассчитывали индексы разнообразия Симпсона по формуле [312]:

$$\text{Simpson} = \sum_k p_k^2, \quad (4)$$

где p_k – частота изученного вида. В случае наличия одного доминантного вида и отсутствия других видов бактерий индекс Симпсона 1, нами использован индекс

разнесения Симпсона, равный (1-Simpson), т. е. значение индекса разнесения изменяется также в диапазоне от 0 до 1, но чем больше разнообразие, тем больше индекс разнесения Симпсона, что психологически более приемлемо для интерпретации. В гипотетическом случае полностью равномерного представительства всех видов бактерий частота каждого вида будет $1/n$, где n – число изученных видов (в настоящей работе $n = 11$) индекса разнесения Симпсона – 0,91, при отсутствии видового разнообразия индекса разнесения Симпсона стремится к 0.

Для графического представления микробиома исследованных локусов использовали скрипичный график (boxplot & violinplot), который отражает плотность распределения. Построение выполнено с помощью модуля ggplot2 пакета R 4.0 (<http://cran.r-project.org>).

Особенности статистической оценки факторов риска

Для оценки риска неблагоприятных событий, в частности кесарева сечения, хориоамнионита в родах, использования окситоцина, неблагоприятных исходов для плода, применялась сначала однофакторная бинарная логистическая регрессия, затем предикторы с уровнем значимости менее 0,1 были включены в многофакторную бинарную логистическую регрессию с применением метода пошагового исключения предикторов по алгоритму Вальда. По результатам моделирования в работе представлены экспоненциальные коэффициенты регрессии и их 95 %-ные доверительные интервалы (95 % ДИ). Их трактуют как отношения шансов (ОШ), при этом значение больше 1 показывает, что данный фактор увеличивает риск моделируемого события, а меньше 1 – что уменьшает данный риск и играет протективную роль.

Оценку качества прогнозирования проводили по статистической значимости предикторов, вошедших в модель, по показателям чувствительности и специфичности, а также с помощью анализа ROC-кривых. Выбор оптимальной точки разделения проводили по критерию максимальной полусуммы чувствительности и специфичности при минимальной их разнице. Для сравнения

прогностических возможностей различных моделей и построенных по ним ROC-кривых использовали показатель AUC (Area under curve) – площадь под графиком ROC-кривой. AUC в диапазоне 0,5–0,6 характеризует качество классификации как низкое, а значения 0,8–1,0 – как очень хорошие (Таблица 2).

Таблица 2 – Объем проведенных исследований

№	Исследование	Количество исследований	Кол-во параметров	Общее количество определений
1	Ретроспективный анализ факторов риска	425	92	39100
2	Анкетирование на предмет НДСТ	425	28	11900
3	Клинический анализ крови	467	11	5137
4	Общий анализ мочи	467	5	2335
5	Биохимический анализ крови	467	7	3269
6	Гемостазиограмма	467	5	2335
7	Биохимический анализ околоплодных вод	39	9	351
8	УЗИ, УЗДГ	229	14	3206
9	Мазок из влагалища	398	4	1592
10	Бактериологическое исследование цервикального канала	164	10	1640
11	Бактериологическое исследование плацент	98	10	980
12	Морфологическое исследование плацент	317	21	6657
13	ПЦР-РВ (тест «Фемофлор-16»)	168	16	2688
14	Трансформирующие факторы (GATA3, FOXP3, RORC2)	168	3	504
15	Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23, INF-g, TNF)	168	8	1344
16	Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, TGFβ)	168	4	672
17	Toll-подобные рецепторы (TLR2, TLR4, TLR7)	168	3	504
18	Металлопротеиназы (MMP8, MMP9), PTGS2, CD68	168	4	672
19	Проспективное ведение родов	425	47	19975
20	Общее количество исследований	5396	301	1624196

В качестве дополнительного многомерного прогностического алгоритма использовали метод построения деревьев решений (*CART – Classification and regression tree*).

Для всех видов статистического анализа критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

3.1. Клинические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек

Для реализации поставленной цели выполнена оценка общей частоты ПРПО при доношенной беременности, а также особенностей родоразрешения, нами был проведен проспективный анализ за 3 года (2017–2019 гг.) на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (I этап).

За этот промежуток на базе 20 отделения ГКБ им Н.И. Пирогова прошло 7853 родов, из них со сроком беременности 37,0–41,6 недели – 7450 родов, 5851 пациентка не имела показаний к кесареву сечению и планировались на роды через естественные родовые пути, и 1599 пациенток (21,4 %) исходно имели показания к кесареву сечению. Среди 5851 пациентки ПРПО зафиксировано у 785 женщин (13,4 %) (Таблица 3).

Таблица 3 – Особенности родоразрешения у пациенток с ПРПО с 2017 по 2019 год

Годы	Оперативное родоразрешение		Самопроизвольные роды	Итого
	Кесарево сечение	Вакуум-экстракция		
	N (%)	N (%)		
2017	46 (20,3)	21 (9,2)	159 (70,3)	226 (100)
2018	39 (15,2)	31 (12,0)	187 (72,7)	257 (100)
2019	48 (15,9)	19 (6,3)	235 (77,8)	302 (100)
Итого	133 (16,9)	71 (9,0)	581 (74,0)	785 (100)

Из 785 родов с ПРПО процент кесаревых сечений составил 16,9 %, тогда как в группе со своевременным излитием околоплодных вод – 5,1 % ($\chi^2=153,05$;

$p<0,001$), вакуум-экстракций плода – 9,0 % тогда как при своевременном излитии – 1,2 % ($\chi^2=187,14$; $p<0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Особенности родоразрешения у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод с 2017-2019 годы

Годы	Оперативное родоразрешение		Самапроизвольные роды	Итого
	Кесарево сечение	Вакуум-экстракция		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
2017	94 (5,2)	27 (1,5)	1680 (93,2)	1801
2018	87 (5,1)	16 (0,9)	1596 (93,9)	1699
2019	77 (4,9)	19 (1,2)	1470 (93,8)	1566
Итого	258 (5,1)	62 (1,2)	4746 (93,7)	5066

В группе с ПРПО из 226 пациенток в 2017 году безводный период свыше 24 часов был у 17 женщин (7,5 %), в 2018 г. – у 21 (8,2 %), в 2019 г. – у 28 (9,3 %).

Проведено проспективное исследование 310 клинических случаев беременных с ПРПО при доношенной беременности с ретроспективным анализом соматической и гинекологической патологии основной группы, особенностей течения беременности и 115 беременных, вступивших в самопроизвольные роды с целым плодным пузырем (группа сравнения). Клинико-антропометрические особенности представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Клинико-антропометрические особенности обследованных групп

Показатель	Основная группа (N=310)	Группа сравнения (N=115)	Примечания
	M (SD)	M (SD)	
Возраст (лет)	28,54 (5,05)	27,49(5,11)	$T=-1,893$; $p=0,059$
Рост (см)	164,62(6,06)	164,77(5,93)	$T=-0,224$; $p=0,822$
Вес (кг)	75,847(12,19)	72,25(10,77)	$T=-2,780$; $p=0,005$
ИМТ (кг/см ²)	28,00(4,31)	26,30(3,99)	$T=-3,664$; $p=0,000$
Срок беременности	39,10(1,26)	39,35(1,08)	$T=-1,814$; $p=0,070$
Индекс Варге	2,51 (0,43)	2,39(0,39)	$T=-2,708$; $p=0,007$

Возраст обследованных значимо не различался, самой младшей беременной было 16 лет, самой старшей – 44 года, в основной группе в среднем – 28,54 (5,05) года, что несколько старше, чем в группе сравнения – 27,49 (5,11) года ($p=0,059$). Пациентки основной группы имели значимо более высокую массу тела, и, соответственно, индекс массы тела в основной группе был также выше, чем в группе сравнения.

Индекс Варге у пациенток основной группы был выше, чем в группе сравнения, за счет более высокого ИМТ у этих женщин. Соответственно, ориентироваться на индекс Варге в плане подозрения на синдром НДСТ в обеих группах невозможно. Так, индекс Варге ниже 2,0 наблюдался у 23 пациенток основной группы (7,4 %), а в группе сравнения у 12 пациенток (10,4 %, $\chi^2=1,01$; $p=0,315$), показатель ниже 1,5 не наблюдался (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение ИМТ в группах

Показатель, кг/м ²	Основная группа (N=310), %	Группа сравнения (N=115), %	Примечание
ИМТ меньше 19	2 (0,6)	0	$\chi^2=16,381$ Df=3 P=0,001
ИМТ 19–26	111 (35,8)	67 (58,3)	
ИМТ 26–30	113 (36,4)	28 (24,3)	
ИМТ больше 30	84 (27,1)	20 (17,4)	

Из Таблицы 6 видно, что большинство пациенток группы сравнения имели нормальную массу тела, каждая четвертая пациентка – избыточную и только 17,4 % – ожирение. Тогда как в основной группе пациенток с нормальной массой тела была только треть, 36,4 % имели избыточную массу тела, 27,1 % – ожирение.

В целом срок беременности у пациенток с ПРПО был ниже, чем у пациенток группы контроля, однако эти различия были статистически не значимы.

Нами были выявлены значимые различия по количеству беременностей в целом и паритету родов (Таблица 7).

Среднее количество беременностей на 1 женщину было значимо выше в группе сравнения – 2,37 (1,35) по сравнению с основной – 1,80 (1,16) ($p<0,001$). Число первобеременных пациенток в основной группе было выше на 24 %, при

этом значимой разницы по количеству медицинских аборт и самопроизвольных выкидышей выявлено не было, большинству пациенток основной группы предстояли первые роды 71,0 %, тогда как в группе сравнения число первородящих пациенток составило лишь 38,3 % ($p<0,001$).

Таблица 7 – Распределение по паритету беременностей и родов обследованных женщин

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечание
Среднее количество беременностей на 1 женщину (M; SD)	1,80 (1,16)	2,37 (1,35)	$T=-4,274$; $p<0,001$
Первобеременные (n, %)	170 (54,8)	35 (30,4)	$\chi^2=20,007$ Df=1 $P=0,001$
Первородящие (n, %)	220 (71,0)	44 (38,3)	$\chi^2=38,185$
Вторые роды	60 (19,4)	48 (41,7)	Df=3
3 и более родов	30 (9,7)	23 (20,0)	$P<0,001$
1 аборт	13 (11,3)	42 (13,5)	$\chi^2=3,364$
Более 1 аборта	5 (4,3)	6 (1,9)	Df=3
(n, %)			$P=0,339$
1 самопроизвольный выкидыш	37 (11,9)	14 (12,2)	$\chi^2=6,582$
2 и более самопроизвольных выкидыша	11 (3,6)	5 (4,3)	Df=3
(n, %)			$P=0,160$

В аспекте соматической патологии значимые различия нами были получены по частоте детских инфекций в анамнезе: в основной группе – 206 (66,5 %), а в группе сравнения – 92 (80,0 %). У пациенток основной группы значимо чаще наблюдались заболевания щитовидной железы с гипофункцией 30 (9,7 %) по сравнению с группой сравнения – 4 (3,5 %) ($p=0,036$), а также выше частота аутоиммунных процессов (псориаз) и аллергических заболеваний (полиноз, бронхиальная астма) (Таблица 8).

Согласно балльной оценке таблице Т.Ю. Смольновой (2003), в обеих группах признаки НДСТ (миопия, варикозная болезнь вен нижних конечностей, геморрой, оперированные грыжи) встречались редко: только 22,6 % основной группы и 13,9 % группы сравнения (Таблица 9).

Из гинекологической патологии у пациенток основной группы значимо чаще в анамнезе: бесплодие ($p=0,018$), хронический эндометрит (полипы эндометрия) ($p=0,027$), патология шейки матки (цервицит) ($p=0,047$), CIN1-2 ($p=0,035$), Щадящие методы лечения шейки матки не значимо влияли на ПРПО, в отличие от хирургического вмешательства – диатермоконизация ($p=0,047$).

Таблица 8 – Частота соматической патологии в группах

Признак	Основная группа ($n=310$)	Группа сравнения ($n=115$)	Примечание
	N(%)	N(%)	
Детские инфекции	206 (66,5)	92 (80,0)	$\chi^2=7,349$ Df=1 P=0,007
Гиперкоагуляционный синдром, наследственная тромбофилия	13 (4,2)	3 (2,6)	$\chi^2=0,582$ Df=1 P=0,446
Хр. тонзиллит, гайморит, бронхит	63 (20,3)	23 (20,0)	$\chi^2=0,005$ Df=1 P=0,941
Хронический пиелонефрит	63 (20,3)	25 (21,7)	$\chi^2=0,103$ Df=1 P=0,749
Хроническая артериальная гипертензия	15 (4,8)	4 (3,5)	$\chi^2=0,364$ Df=1 P=0,547
Аппендэктомия в анамнезе	38 (12,3)	7 (6,1)	$\chi^2=3,374$ Df=1 P=0,066
Заболевания ЖКТ, печени (хронический гастрит, холецистопанкреатит, ЖКБ)	63 (20,3)	21 (18,3)	$\chi^2=0,225$ Df=1 P=0,635
Миопия	52 (16,8)	23 (20,0)	$\chi^2=0,601$ Df=1 P=0,438
Заболевания щитовидной железы	30 (9,7)	4 (3,5)	$\chi^2=4,380$ Df=1 P=0,036
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	27 (8,7)	8 (7,0)	$\chi^2=0,341$ Df=1 P=0,559
Оперированная грыжа	17 (5,5)	9 (7,8)	$\chi^2=0,801$ Df=1 P=0,371
НДСТ (баллы) (Me; Q1–Q3)	0 (0;1)	0 (0;1)	Z=0,37; p=0,708
Min-max	0–14	0–7	
Аллергические реакции	28 (9,0)	3 (2,6)	$\chi^2=5,118$ Df=1 P=0,024

Таблица 9 – Распределение частоты легкой и средней степени НДСТ в группах

Признак	Основная группа ($n=310$)	Группа сравнения ($n=115$)	Критерий
	N (%)	N (%)	
Признаки НДСТ отсутствуют	240 (77,4)	99 (86,1)	$\chi^2=3,91$, p=0,04
Признаки НДСТ есть	70 (22,6)	16 (13,9)	
Легкая степень	66 (21,3)	15 (13,0)	
Средняя степень	4 (1,3)	1 (0,9)	

Пациентки основной группы в 7 раз чаще проходили в анамнезе лечение по поводу генитального микоплазмоза по сравнению с пациентками группы

контроля, других значимых различий по частоте урогенитальной инфекции в анамнезе нам выявить не удалось (Таблицы 10, 11).

Таблица 10 – Структура гинекологических заболеваний в группах

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечание
	N (%)	N (%)	
Аномалии развития половых органов	4 (1,3)	0	$\chi^2=1,498$ Df=1 P=0,221
Бесплодие	20 (6,5)	1 (0,9)	$\chi^2=5,565$ Df=1 P=0,018
НОМЦ	21 (6,8)	8 (7,8)	$\chi^2=0,141$ Df=1 P=0,707
Неспецифический вульвовагинит	45 (14,5)	11 (9,6)	$\chi^2=1,797$ Df=1 P=0,180
Хронический сальпингоофорит	31 (10,0)	9 (7,8)	$\chi^2=0,465$ Df=1 P=0,495
Хронический эндометрит, полипы эндометрия	23 (7,4)	2 (1,7)	$\chi^2=4,889$ Df=1 P=0,027
Эндометриоз	5 (1,6)	3 (2,6)	$\chi^2=0,450$ Df=1 P=0,502
Патология шейки матки: – цервицит, – CIN 1–2	96 (31,0) 7 (2,3)	25 (21,7) 0	$\chi^2=6,690$ Df=2 P=0,035
Лечение шейки матки в анамнезе: – криодеструкция – конизация – консервативное лечение	30 (9,7) 21 (6,8) 15 (4,8)	9 (7,8) 2 (1,7) 3 (2,6)	$\chi^2=7,975$ Df=3 P=0,047
Миома матки	25 (8,1)	7 (6,1)	$\chi^2=0,471$ Df=1 P=0,492
Опухолевидные образования яичников	24 (7,7)	11 (9,6)	$\chi^2=0,369$ Df=1 P=0,544
Гинекологические операции в анамнезе	33 (10,6)	6 (5,2)	$\chi^2=2,965$ Df=1 P=0,085

Таблица 11 – Диагностированная и пролеченная урогенитальная инфекция в анамнезе

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечание
	N (%)	N (%)	
Бактериальный вагиноз	27 (8,7)	6 (5,2)	$\chi^2=1,428$ Df=1 P=0,232
Вульвовагинальный кандидоз	45 (14,5)	9 (7,8)	$\chi^2=3,385$ Df=1 P=0,066
Генитальный микоплазмоз	23 (7,4)	2 (1,7)	$\chi^2=4,889$ Df=1 P=0,027
Хламидиоз	13 (4,2)	7 (6,1)	$\chi^2=1,785$ Df=1 P=0,181
ВПЧ-инфекция	14 (4,5)	2 (1,7)	$\chi^2=0,465$ Df=1 P=0,495
Цитомегаловирусная инфекция	7 (2,3)	5 (4,3)	$\chi^2=1,335$ Df=1 P=0,248
Хроническая герпетическая инфекция	13 (4,2)	8 (7,0)	$\chi^2=1,363$ Df=1 P=0,243

Анализ течения беременности по триместрам представлен в Таблице 12.

Таблица 12 – Анализ течения беременности по триместрам в группах

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечание
	N (%)	N (%)	
Угроза прерывания	91 (29,4)	25 (21,7)	$\chi^2=2,452$ Df=1 P=0,117
Рвота беременных	28 (9,0)	12 (10,4)	$\chi^2=0,194$ Df=1 P=0,660
ОРВИ, острый бронхит, пневмония (с антибактериальной терапией) I триместр	47 (15,2)	17 (14,8)	$\chi^2=0,009$ Df=1 P=0,923
Неспецифический кольпит, бактериальный вагиноз	22 (7,1)	10 (8,7)	$\chi^2=0,308$ Df=1 P=0,579
Анемия беременных в I триместре	40 (12,9)	7 (6,1)	$\chi^2=3,962$ Df=1 P=0,047
– Рост микроорганизмов в посеве мочи положительный	109 (40,2)	41 (38,0)	$\chi^2=0,165$ Df=1 P=0,685
– Бессимптомная бактериурия	27 (8,7)	13 (11,3)	
ОРВИ, острый бронхит, пневмония (с антибактериальной терапией) III триместр	56 (18,1)	9 (7,8)	$\chi^2=6,787$ Df=1 P=0,009
Хроническая плацентарная недостаточность (по УЗИ)	51 (16,5)	24 (20,9)	$\chi^2=1,127$ Df=1 P=0,289
Угроза преждевременных родов	40 (12,9)	20 (17,4)	$\chi^2=1,394$ Df=1 P=0,238
Неспецифический вульвовагинит	17 (5,5)	5 (4,3)	$\chi^2=2,258$ Df=1 P=0,133
Внутрипеченочный холестаз беременных	6 (1,9)	0	$\chi^2=0,471$ Df=1 P=0,492
Гестационный пиелонефрит	21 (6,8)	4 (3,5)	$\chi^2=1,646$ Df=1 P=0,200
Анемия беременных в III триместре	85 (27,4)	18 (15,7)	$\chi^2=6,326$ Df=1 P=0,012
Гестационная артериальная гипертензия	14 (4,5)	8 (7,0)	$\chi^2=1,018$ Df=1 P=0,313
Патология околоплодных вод	15 (4,8)	1 (0,9)	$\chi^2=3,648$ Df=1 P=0,057
Многоводие	5 (1,6)	1 (0,9)	$\chi^2=0,333$ Df=1 P=0,564
Маловодие	10 (3,2)	0	$\chi^2=3,799$ Df=1 P=0,051
Истмико-цервикальная недостаточность	8 (2,6)	3 (2,6)	$\chi^2=0,000$ Df=1 P=0,987

Согласно нашим данным, значимыми факторами риска ПРПО являлись следующие осложнения во время беременности: анемия в I триместре беременности ($p=0,047$), ОРВИ с температурой в III триместре беременности ($p=0,009$), анемия в III триместре беременности ($p=0,012$). Маловодие в течении беременности было выявлено только в основной группе – 10 (3,2 %, $p=0,05$). По частоте бессимптомной бактериурии у пациенток в группах различий не было, однако в рамках исследования нами были проанализированы микроорганизмы, высеваемые в моче у пациенток (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты посевов мочи в 14 недель беременности у пациенток в исследуемых группах

Признак	Основная группа ($n=269$)	Группа сравнения ($n=108$)	Примечание
	N (%)	N (%)	
Роста нет	160 (59,8)	67 (62,0)	$\chi^2=0,165$ Df=1 P=0,685
Рост микроорганизмов есть	109 (40,2)	41 (38,0)	
Рост микроорганизмов в посевах мочи меньше 10^5 КОЕ	82 (30,5)	28 (25,9)	$\chi^2=3,957$ Df=1 P=0,138
Рост микроорганизмов в посевах мочи больше 10^5 КОЕ (ББ)	27 (8,9)	13 (12,0)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	42 (15,6)	12 (11,1)	$\chi^2=1,273$ Df=1 P=0,259
<i>Staphylococcus spp.</i> : Непатогенные виды патогенные виды (<i>St. aureus</i> , <i>St. hemolyticus</i>)	37 (13,8) 17 (6,3)	12 (11,1) 1 (0,9)	$\chi^2=5,715$ Df=2 P=0,057
<i>Streptococcus spp.</i>	8 (3,0)	3 (2,8)	$\chi^2=0,010$ Df=1 P=0,918
<i>Candida spp.</i>	5 (1,9)	1 (0,9)	$\chi^2=0,428$ Df=1 P=0,513
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	27 (10,0)	21 (19,4)	$\chi^2=6,14$ Df=1 P=0,013
<i>Escherichia coli</i>	22 (8,2)	19 (17,6)	$\chi^2=7,05$ Df=1 P=0,008
Другие виды	5 (1,9)	3 (2,8)	$\chi^2=0,31$ Df=1 P=0,575
<i>Proteus spp./Acinetobacter</i>	3 (1,1)	0	$\chi^2=1,214$ Df=1 P=0,271

На первом месте по частоте выявления были микроорганизмы, принадлежащие семейству *Enterococcus spp.*, а точнее, *E. faecalis* – 42 (15,6 %) и 12 (11,1 %) соответственно, значимых различий в группах не наблюдалось, причем бессимптомная бактериурия (ББ) в основной группе – 10 случаев (9,1 %), в группе сравнения – в 4 случая (9,7 %, $p=0,4$).

На втором месте по частоте встречаемости – непатогенные виды *Staphylococcus spp.* 37 (13,8 %) и 12 (11,1 %), различий по группам не наблюдалось, при этом в основной группе преобладали патогенные стафилококки: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hemolyticus* – 17 (6,3 %) и 1 (0,9 %) ($\chi^2=4,93$; $df=1$; $p=0,02$), причем в высоком титре (10^5 и более) у 6 пациенток, тогда как в группе сравнения патогенные стафилококки выявлены в одном случае, высокий титр – также в одном случае для *Staphylococcus epidermidis*.

Далее по частоте выявления – представители семейства *Enterobacteriaceae spp.*, которые чаще наблюдались в контрольной группе, в основном за счет *E. coli*. Но *E. coli* в титре более 10^5 КОЕ обнаружился у 16 пациенток из 22, тогда как в группе сравнения – только у 9 из 19. *Raoultella ornithinolytica* наблюдалась с равной частотой в обеих группах, причем в низком титре (менее 10^3). *Candida spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp./Acinetobacter* чаще встречались в основной группе, однако значимых различий выявлено не было.

Впоследствии частота клинических проявлений инфекции почек у беременных (О 23.0) была выше у пациенток с положительными посевами мочи лишь на 4,3 %, чем у пациенток с исходно отрицательными посевами (8,7 % и 4,4 % соответственно, $p=0,09$). У пациенток основной группы (с ПРПО) их частота в течение беременности была выше на 3,3 %, однако различия были статистически не значимы (6,8 и 3,5 % соответственно).

Параллельно анализировались результаты посевов из цервикального канала в 1 триместре беременности (Таблица 14).

По результатам бактериологического исследования содержимого цервикального канала значимых различий получено не было, в том числе и по частоте выявления *Lactobacillus spp.* В обеих группах они занимают лидирующие позиции за счет наибольшей распространенности во влагалищной среде и хорошей способности к культивированию на использованных средах. Доминирующие позиции в посевах также у *Candida spp.*, различных видов непатогенных стафилококков (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus*

hominis, *Staphylococcus pasteurii*), значимых различий в группах выявлено не было. В обеих исследуемых группах в единичных случаях нами выявлены *Proteus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Acinetobacter*, *Gardnerella vaginalis*.

Таблица 14 – Результаты посевов из цервикального канала в I триместре в группах

Признак	Основная группа (n=174)	Группа сравнения (n=108)	Примечание
	N (%)	N (%)	
Роста нет	107 (61,5)	75 (69,4)	$\chi^2=1,840$ Df=1 P=0,175
Рост микроорганизмов есть	67 (38,5)	33 (30,6)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (6,7)	3 (2,8)	$\chi^2=2,132$ Df=1 P=0,144
<i>Staphylococcus spp.</i> : Сапрофитные Патогенные (<i>haemolyticus</i> , <i>aureus</i>)	17 (8,1) 1 (0,5)	7 (6,5) 2 (1,9)	$\chi^2=1,677$ Df=2 P=0,432
<i>Candida spp.</i>	25 (11,9)	5 (5,6)	$\chi^2=3,268$ Df=1 P=0,071
<i>Lactobacillus spp.</i>	31 (14,8)	17 (15,7)	$\chi^2=0,053$ Df=1 P=0,817
<i>Gardnerella vaginalis</i>	3 (1,4)	0	$\chi^2=1,558$ Df=1 P=0,212
<i>Enterobacteriaceae spp.</i> : <i>E.coli</i> Другие	12 (5,7) 2 (1,0)	2 (1,9) 2 (1,9)	$\chi^2=2,942$ Df=2 P=0,230
<i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus agalacticae</i> Другие	7 (3,3) 0	0 1 (0,9)	$\chi^2=5,587$ Df=2 P=0,061
<i>Corynebacteriaceae spp.</i>	1 (0,5)	1 (0,9)	$\chi^2=0,231$ Df=1 P=0,631
<i>Acinetobacter spp.</i>	1 (0,5)	0	$\chi^2=0,516$ Df=1 P=0,473

В последующем у пациенток были взяты посевы из цервикального канала при поступлении на роды, основные параметры которых представлены в Таблице 15.

Из Таблицы 15 видно, что перед родами в большинстве случаев посевы цервикального канала положительны: преобладают сапрофитные стафилококки, энтерококки. У пациенток группы сравнения частота выявления *Lactobacillus spp.* в 12 раз выше, чем в основной группе ($p<0,000$). При ПРПО микрофлора цервикального канала отличается большим разнообразием по сравнению с группой сравнения с преобладанием факультативных и облигатных анаэробов. Значимо чаще при ПРПО наблюдался рост *Streptococcus spp.* и на грани значимости рост *E. coli*.

Таблица 15 – Результаты посевов из цервикального канала перед родами в группах

Признак	Основная группа (n=137)	Группа сравнения (n=55)	Примечание
	N (%)	N (%)	
Роста нет	12 (8,8)	7 (12,7)	$\chi^2=0,693$ Df=1 P=0,405
Рост микроорганизмов есть	125 (91,2)	48 (87,3)	
<i>Proteus mirrabilis</i>	7 (5,0)	0	$\chi^2=2,832$ Df=1 P=0,092
<i>Enterococcus faecalis</i>	71 (50,4)	29 (52,7)	$\chi^2=0,089$ Df=1 P=0,765
<i>Candida spp.</i>	12 (8,5)	6 (10,9)	$\chi^2=0,273$ Df=1 P=0,601
<i>Staphylococcus spp.</i> Сапрофитные Патогенные (<i>haemolyticus</i> , <i>aureus</i>)	87 (61,7) 6 (4,3)	28 (50,9) 2 (3,6)	$\chi^2=2,206$ Df=2 P=0,332
<i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus agalacticae</i>	29 (20,7) 0	1 (8,3) 0	$\chi^2=10,831$ Df=1 P=0,001
<i>E.coli</i>	48 (34,0)	11 (20,0)	$\chi^2=3,708$ Df=1 P=0,054
<i>Lactobacillus spp.</i>	4 (2,8)	13 (23,6)	$\chi^2=21,609$ Df=1 P=0,000
<i>Corynebacteriaceae spp.</i>	3 (2,1)	0	$\chi^2=1,188$ Df=1 P=0,276
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (1,4)	0	$\chi^2=0,788$ Df=1 P=0,375
<i>Klebsiella spp. (oxytoca</i> , <i>ornithinolytica)</i>	6 (4,3)	2 (3,6)	$\chi^2=0,039$ Df=1 P=0,844

Следующий вопрос, на который мы хотели получить ответ в ходе проведенного исследования, – это вопрос о совпадении микрофлоры цервикального канала и мочевыводящих путей в 14 недель. При отрицательных посевах мочи посевы из цервикального канала были также отрицательны у 123 пациенток (76,4 %), тогда как при наличии положительных посевов мочи результаты посевов разделились приблизительно в равном соотношении.

Статистически значимых совпадений в I триместре для бактериологических посевов мочи и цервикального канала получено не было, наиболее часто встречающиеся микроорганизмы выявлены в обоих локусах, и они же чаще всего совпадали: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*

Из 310 пациенток основной группы и 115 группы сравнения посевы мочи были выполнены у 269 и 108 пациенток, посев из цервикального канала в I триместре – у 174 и 108 пациенток, перед родами посев из цервикального

канала – у 137 и 55 пациенток соответственно, поэтому в общем количестве в группах имеются несоответствия. Совпадение видового спектра микроорганизмов отмечено для посевов из цервикального канала в I триместре и перед родами: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* (Таблица 17). В одном случае *Streptococcus spp.* было совпадение в посевах из цервикального канала в I триместре и перед родами, но в моче данный возбудитель не был выявлен. Значимый процент совпадений наблюдался для *E. coli*: в 3 из 4 случаев, *Staphylococcus spp.* – 7 из 9, абсолютный патоген *St.aureus* в 1 случае высевался у одной и той же пациентки в первом и третьем триместре.

Таким образом, значимых различий по частоте положительных посевов из цервикального канала перед родами в зависимости от результатов посевов мочи в I триместре получено не было.

Таблица 16 – Соотношение пациенток с бессимптомной бактериурией и результатами посева из цервикального канала в 14 недель и перед родами

В 14 недель	Роста нет	Рост есть	Всего
ББ нет	123 (76,4 %)	38 (23,6 %)	161
ББ есть	52 (47,3 %)	58 (52,7 %)	110
Всего	175	96	271
$\chi^2 = 24,23; df=1; p<0,001$			
Перед родами	Роста нет	Рост есть	Всего
ББ нет	6 (7,1)	79 (92,9)	85
ББ есть	3 (5,8)	49 (94,2)	52
Всего	9	128	137
$\chi^2 = 0,087; df=1; p=0,767$			

Нами были проанализированы основные медикаменты, которые пациентки получали во время беременности. В опрос были включены прием препаратов прогестерона, проведение профилактики СДР-плода, антибактериальная терапия, прием антикоагулянтов (Таблица 18).

Частота применения глюкокортикоидов (дексаметазона) в основной группе была значимо выше – 16 (5,2 %), чем в контрольной группе – 1 (0,9 %, $p=0,045$), хотя частота угрозы преждевременных родов и применения прогестерона в группах была сопоставима. В литературе имеются данные, что применение

глюкокортикоидов снижает прочность плодных оболочек и их длительный прием у пациенток способствует ПРПО при недоношенной беременности [181, 182, 435]. Частота приема антикоагулянтов в основной группе была в 2 раза ниже, однако различия лежали за порогом статистической значимости.

Таблица 17 – Частота совпадений микроорганизмов в бактериологических посевах мочи и цервикального канала у беременных в 14 недель и бактериологических посевах цервикального канала перед родами

Микроорганизмы в посеве мочи	Частота совпадений посевов мочи с посевами ц/канала в 14 недель (n=174)	Частота совпадений посевов мочи в 14 недель с посевами ц/канала перед родами** (n=127)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3/11 P=0,39*	4/20 P=0,0004
<i>Staphylococcus spp.</i> Патогенные виды (<i>St. aureus</i> , <i>St. hemolyticus</i>)	4/20 0/6 $\chi^2=2,9$, df=4; P=0,56	6/16 P=0,000 4/4 P=0,000
<i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus agalacticae</i>	0/1 P=0,86*	0/1 P=0,22
<i>Candida spp.</i>	0/1 P=0,74*	0/0
<i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Raoultella</i> <i>ornithinolytica/klebsiella/serratia</i> <i>Escherichia coli</i>	4/33 0/0 4/29 $\chi^2=4,28$, df=4; P=0,11	11/24 1/1 P=0,000 10/23 P=0,000
<i>Proteus spp./Acinetobacter</i>	0/2 P=1,0*	0/2 P=0,31
<i>Corinobacteria spp.</i>	0/3 P=1,0*	0/3 P=0,34
<i>Clostridium spp.</i>	0/1 P=1,0*	0/1 P=0,22
<i>Lactobacillus spp.</i>	0	0

* – двусторонний точный критерий Фишера.

** – критерий Мак-Немара.

В плане обследования пациенткам выполнено микроскопическое исследование мазков из влагалища, основные параметры которого представлены в Таблице 19.

Таблица 18 – Прием медикаментов во время беременности в группах

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечание
	N (%)	N (%)	
Дексаметазон	16 (5,2)	1 (0,9)	$\chi^2=4,03$ Df=1 P=0,045
Препараты прогестерона	54 (17,4)	20 (17,4)	$\chi^2=0,000$ Df=1 P=1,000
Антибактериальная терапия	53 (17,1)	18 (15,7)	$\chi^2=0,126$ Df=1 P=0,723
Антикоагулянты	13 (4,2)	10 (8,7)	$\chi^2=3,32$ Df=1 P=0,068

Таблица 19 – Результаты микроскопии мазка окрашенного по Граму в группах

Признак	Основная группа (n=277)	Группа сравнения (n=104)	Примечание
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	
Эпителий	7,0 (5,0;10,0)	10,0 (7,0;12,0)	Z=-2,34 ; p=0,018
Лейкоциты	10,0 (6;20)	10,0 (6,0;15,0)	Z=1,09 ; p=0,273
Признак	N (%)	N (%)	Примечание
Флора			
– Палочковая	145 (52,3)	63 (60,6)	$\chi^2=5,716$ Df=2 P=0,057
– Кокковая	12 (4,3)	0	
– Смешанная	120 (43,3)	41 (39,4)	
Заключение			
– Нормоценоз	148 (53,4)	65 (62,5)	$\chi^2=12,579$ Df=3 P=0,006
– Кольпит	51 (18,4)	12 (11,5)	
– Вульвагинальный кандидоз	23 (8,3)	17 (16,3)	
– Бактериальный вагиноз	55 (19,9)	10 (9,6)	

У пациенток основной группы частота кольпита и бактериального вагиноза по заключениям мазков значимо выше, чем в контрольной группе (0,022), но при этом частота вульвовагинального кандидоза в группе сравнения выше (p=0,021), чем в основной (p=0,006). Интересным фактом является наличие кокковой флоры в мазках у беременных только из группы с ПРПО (4,3 %), а также преобладала большая частота смешанной флоры (43,3 %) по сравнению с группой сравнения (39,4 %), однако здесь значимых различий получено не было. Количество

эпителиальных клеток в мазке в основной группе значимо ниже, что можно связать с вымыванием эпителиальных клеток после отхождения околоплодных вод. Значимых различий по выраженности лейкоцитарной реакции не наблюдалось (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели общеклинического анализа крови и биохимического анализа крови в группах

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечание
	М (SD)	М (SD)	
Гемоглобин	111,5 (14,3)	112,1 (14,1)	T=-0,26; p=0,79
Лейкоциты	9,9 (2,0)	10,5 (2,2)	T=-1,75; p=0,07
Тромбоциты	242,5 (60,3)	235,3 (35,7)	T=0,52; p=0,60
Общий белок	60,9 (10,4)	65,0 (13,2)	T=-0,75; p=0,45
Билирубин	7,9 (5,3)	6,3 (5,8)	T=0,37; p=0,70
Мочевина	2,9 (1,02)	2,7 (0,55)	T=0,41; p=0,67
Креатинин	53,4 (15,7)	55,7 (7,8)	T=-0,28; p=0,77
АСТ	20,7 (13,1)	18,2 (3,86)	T=0,36; p=0,71
АЛТ	12,8 (7,7)	14,7 (4,6)	T=-0,48; p=0,63
Щелочная фосфатаза	183,9 (122,6)	211,8 (66,3)	T=-0,49; p=0,62
ПТИ	110,7 (18,6)	112,2 (6,9)	T=-0,16; p=0,87
Фибриноген	5,1 (1,2)	4,8 (0,6)	T=0,61; p=0,53
СРБ	2,0 (0,5;4,1)	1,6 (0,5;3,3)	Z=0,81; p=0,415

Значимых различий на момент поступления у пациенток обеих групп в общем анализе крови и общеклиническом биохимическом анализе крови выявлено не было. Уровень СРБ в группах был также сопоставим.

3.1.1 Модель прогноза риска ПРПО при доношенной беременности

В рамках исследования нами был проведен однофакторный анализ (425 случаев) с помощью логистической регрессии, в результате которого было выявлено, что наиболее значимыми факторами риска ПРПО являются:

- антропометрические показатели: ИМТ;
- акушерско-гинекологический анамнез: первые роды, хронический эндометрит, оперативные вмешательства на шейке матки (конизация), ХУГИ в анамнезе (генитальный микоплазмоз);
- соматические заболевания: гипофункция щитовидной железы, признаки НДСТ (в баллах) согласно опроснику.
- особенности течения беременности: анемия в I и III триместре, ОРЗ (ОРВИ) в III триместре, прием дексаметазона (профилактика СДР плода) (Таблица 21).

Таблица 21 – Однофакторный анализ факторов риска, ассоциированных с ПРПО при доношенной беременности

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n =115)	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
Антропометрические показатели и данные анамнеза					
ИМТ свыше 26 кг/м ²	192 (61,9)	48 (41,7)	1,75	1,54–3,71	<0,001
Первые роды	220 (71,0)	44 (38,3)	3,94	2,52–6,18	<0,001
Гипофункция щитовидной железы	30 (9,7)	4 (3,5)	2,93	1,02–8,63	0,036
Признаки НДСТ	70 (22,6)	16 (13,9)	1,80	1,10–3,26	0,044
Оперативное лечение шейки матки (конизация)	21 (6,8)	2 (1,7)	4,11	1,10–17,70	0,044
<i>Mycoplasma genyतालium</i>	23 (7,4)	2 (1,7)	4,53	1,05–19,52	0,027
Хронический эндометрит	23 (7,4)	2 (1,7)	4,53	1,05–19,52	0,027
Особенности течения беременности					
ОРВИ в III триместре беременности	56 (15,2)	9 (14,8)	2,59	1,24–5,44	0,009
Анемия в I триместре	40 (12,9)	7 (6,1)	2,28	0,993–5,260	0,047
Анемия в III триместре	85 (27,4)	18 (15,7)	2,04	1,16–3,57	0,012
Профилактика СДР плода	16 (5,2)	1 (0,9)	6,20	0,81–47,32	0,045

Затем факторы были включены в многофакторный анализ методом пошагового исключения Вальда, результаты представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Коэффициенты многофакторной модели логистической регрессии оценки факторов риска ПРПО

Предикторы	X	Коэффициент регрессии В	Значение коэффициента В	Статистическая ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	р	exp В (0,95 %ДИ)
Константа	X0	B0	-2,01	0,91	4,87	1,00	0,03	0,13
ИМТ	X1	B1	0,10	0,03	10,22	1,00	0,00	1,11 (1,04-1,18)
Хронический эндометрит	X2	B2	1,56	0,88	3,12	1,00	0,08	4,74 (0,84-26,62)
Генитальный микоплазмоз	X3	B3	1,51	0,81	3,42	1,00	0,06	4,51 (0,91-22,26)
Профилактика СДР	X4	B4	1,90	1,12	2,88	1,00	0,09	6,20 (0,81-47,33)
Гипофункция щитовидной железы	X5	B5	1,17	0,60	3,83	1,00	0,05	3,24 (1,00-10,49)
НДСТ (в баллах)	X6	B6	0,62	0,35	3,23	1,00	0,07	1,86 (0,95-3,67)
Анемия в I триместре	X7	B7	0,81	0,48	2,89	1,00	0,09	2,25 (0,88-5,72)
Анемия в III триместре	X8	B8	1,14	0,41	7,51	1,00	0,01	3,11 (1,38-7,01)
ОРЗ (ОРВИ) в III триместре	X9	B9	0,60	0,32	3,49	1,00	0,06	1,82 (0,97-3,39)
Операции на шейке матки	X10	B10	3,28	1,15	8,18	1,00	0,00	26,59 (2,81-251,9)
Количество родов	X11	B11	-0,87	0,17	26,20	1,00	0,00	0,42 (0,30-0,58)

Данная модель обладает высокой чувствительностью но низкой специфичностью (Чувствительность=89 %; Специфичность=47 %; Точность=77,6 %), максимальный вклад вносит паритет родов (увеличение паритета родов ведет к снижению частоты ПРПО) и операции на шейке матки в анамнезе (конизация).

Таблица 23 – Классификационная таблица для обучающей выборки с порогом отсечения 0,56

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты		Итого
	ПРПО нет	ПРПО есть	
ПРПО нет	54(ИО)	61(ЛП)	115
ПРПО есть	34 (ЛО)	276 (ИП)	310
Итого	110	231	425

Порог отсечения равен 0,56.

Таблица 24 – Объединенные тесты для коэффициентов математической модели

Параметры	Х-квадрат	df	p	-2LL	R-квадрат Кокса и Снелла	R-квадрат Нейджелкерка
Показатели	100,837	12	0,000	395,430	0,211	0,307

Значимых различий по частоте бессимптомной бактериурии и результатам посевов из цервикального канала в 14 недель, наличию какого-либо определенного микроорганизма в результатах посевов нами выявлено не было (Таблица 24).

При анализе результатов мазка перед родами в результате построения модели логистической регрессии нами были получены следующие коэффициенты (Таблица 25).

Таблица 25 – Однофакторный анализ результатов мазка ассоциированных с ПРПО и доношенной беременности

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень p
Кольпит	51 (18,4)	12 (11,5)	1,69	0,86-3,30	0,221
Бактериальный вагиноз	55 (19,9)	10 (9,6)	2,26	1,11-4,61	0,022

При однофакторном анализе видно, что значимым является только бактериальный вагиноз, но при включении в логистическую регрессию переменная «Кольпит» также становится значимой (Таблица 26).

Таблица 26 – Коэффициенты логистической регрессии на основании результатов микроскопии мазка

Предикторы	X	Коэффициент регрессии B	Значение коэффициента B	Статистическая ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	p	exp B (0,95 %ДИ)
Константа	X0	B0	0,82	0,15	30,58	1,00	0,00	2,28
Кольпит	X1	B1	0,62	0,35	3,11	1,00	0,08	1,87 (0,93;3,73)
Вульвовагинальный кандидоз	X2	B2	-0,52	0,35	2,18	1,00	0,14	0,59 (0,30;1,18)
Бактериальный вагиноз	X3	B3	0,88	0,37	5,54	1,00	0,02	2,42 (1,16;5,03)

Оптимальные результаты чувствительности и специфичности были получены при точке разделения 0,8 (Таблица 27), однако модель все равно при высокой чувствительности (91,7 %) обладала крайне низкой специфичностью (16,3 %), при точности 71,1 %.

Таблица 27 – Классификационная таблица для обучающей выборки с порогом отсечения 0,8

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты		Итого
	ПРПО нет	ПРПО есть	
ПРПО нет	17(ИО)	87(ЛП)	104
ПРПО есть	23 (ЛО)	254 (ИП)	277
Итого	40	341	391

Несмотря на то что переменная «кольпит» и «бактериальный вагиноз» имеет значимые коэффициенты, устойчивость модели не очень хороша, данные переменные лишь на 4,8 % объясняет изменчивость зависимой переменной.

Таблица 28 – Объединенные тесты для коэффициентов математической модели

Параметры	Х-квадрат	df	p	-2LL	R-квадрат Кокса и Снелла	R-квадрат Нейджелкерка
показатели	12,897	3	0,000	433,777	0,033	0,048
Показатели	34,597	3	0,000	197,407	0,163	0,234

При анализе результатов бактериологического посева перед родами в результате построения модели логистической регрессии нами были получены следующие коэффициенты (Таблица 29).

Таблица 29 – Коэффициенты логистической регрессии на основании результатов микробиологического исследования цервикального канала перед родоразрешением

Предикторы	X	Коэффициент регрессии B	Значение коэффициента B	Статистическая ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	p	exp B (0,95 % ДИ)
Константа	X0	B0	0,74	0,21	12,58	1,00	0,00	2,09
<i>Streptococcus spp.</i>	X1	B1	2,46	1,04	5,65	1,00	0,02	11,74 (1,54;89,42)
<i>E. coli</i>	X2	B2	0,86	0,42	4,21	1,00	0,04	2,35 (1,04;5,32)
<i>Lactobacteriaceae spp.</i>	X3	B3	-2,20	0,61	12,90	1,00	0,00	0,11 (0,03;0,36)

Из Таблицы 29 видно, что из всех микроорганизмов, выделенных в микробиологических посевах, наиболее значимая роль принадлежит *Streptococcus spp.* (повышает вероятность ПРПО в 11,7 раза), *E.coli* (повышает вероятность в 2,35 раза), а *Lactobacteriaceae spp.* является протекторным фактором и снижает вероятность ПРПО в 9,1 раза.

Таблица 30 – Классификационная таблица для обучающей выборки с порогом отсечения 0,5

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты		Итого
	ПРПО нет	ПРПО есть	
ПРПО нет	13(ИО)	42(ЛП)	55
ПРПО есть	4 (ЛО)	136 (ИП)	140
Итого	17	178	195

Из Таблицы 30 видно, что для модели характерны высокая чувствительность (97,1 %) и низкая специфичность (23,6 %), точность составляет 76,4 %.

Модель обладает хорошим уровнем значимости, при этом объясняет на 23,4 % изменчивость переменной указанными предикторами. При объединении вышеуказанных факторов риска была получена следующая модель логистической регрессии (Таблица 31).

Таблица 31 – Объединенные коэффициенты логистической регрессии факторов риска ПРПО

Предикторы	X	Коэффициент регрессии в	Значение коэффициента В	Статистическая ошибка	Статистика вальда	Степень свободы	p	exp B (0,95 %ДИ)
<i>Streptococcus spp.</i>	X0	B0	2,25	1,07	4,42	1,00	0,04	9,52 (1,16;77,79)
<i>Lactobacteriaceae spp.</i>	X1	B1	-2,59	0,85	9,29	1,00	0,00	0,08 (0,01;0,39)
Срок беременности	X2	B2	-0,07	0,04	3,27	1,00	0,07	0,94 (0,87;1,01)
ИМТ (кг/м ²)	X3	B3	0,12	0,05	5,59	1,00	0,02	1,13 (1,021;1,26)
Гипофункция щитовидной железы	X4	B4	2,35	1,36	2,99	1,00	0,08	10,51 (0,73;151,3)
ОРВИ в III триместре	X5	B5	1,31	0,61	4,65	1,00	0,03	3,71 (1,13;12,2)
Количество родов	X6	B6	-0,66	0,29	5,35	1,00	0,02	0,52(0,29;0,90)

На первом месте по значимости находится выявление *Lactobacteriaceae spp.* в посевах из цервикального канала, это протекторный фактор, и он снижает вероятность ПРПО в 12,5 раза. На втором месте – ИМТ (чем выше ИМТ, тем выше вероятность ПРПО) и паритет родов (как протекторный фактор, чем больше родов, тем меньше вероятность). Также обратную зависимость имеет срок беременности, т. е. чем меньше срок, тем выше вероятность преждевременного излития околоплодных вод. Этот фактор обеспечивается особенностями критериев включения/исключения и не может использоваться в качестве прогноза, т. е. вероятность того, что отхождение околоплодных вод будет преждевременным в 37 недель выше на 21 %, чем в 40 недель.

Значимыми факторами риска ПРПО являются гипопункция щитовидной железы (повышает в 10,5 раза), перенесенное ОРВИ в III триместре (повышает в 3,7 раза), а также выявление в посевах *Streptococcus spp.* (повышает в 9,5 раза).

Таблица 32 – Классификационная таблица для обучающей выборки с порогом отсечения 0,5

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты		Итого
	ПРПО нет	ПРПО есть	
ПРПО нет	23(ИО)	28(ЛП)	51
ПРПО есть	10 (ЛО)	103 (ИП)	113
Итого	33	131	164

Из Таблицы 32 видно, что модель также обладает высокой чувствительностью (91,2 %) и низкой специфичностью (45,2 %), точность составляет 76,8 %.

Таблица 33 – Объединенные тесты для коэффициентов математической модели

Параметры	Х-квадрат	Степени свободы	p	-2LL	R-квадрат Кокса и Снелла	R-квадрат Нейджелкерка
Показатели	76,932	7	0,000	150,420	0,211	0,374

Данная модель (Таблица 33) максимально хорошо определяет вероятность ПРПО (на 37,4 %), однако не позволяет выделить группу пациенток, у которых точно не будет ПРПО.

Учитывая, что большинство прогностических факторов имели вид бинарной переменной, в качестве коэффициентов для модели нами были взяты отношения шансов (брались только значимые переменные на основании однофакторного анализа логистической регрессии). Для интервальных переменных с помощью ROC-кривой была определена точка отсечения, когда риск ПРПО был максимальным (для ИМТ это было 26 кг/м^2 ; для паритета родов – предстоящие первые роды были фактором риска; для шкалы оценки НДСТ – показатель выше 1). Затем все факторы риска суммировались (Таблица 34).

Таблица 34 – Коэффициенты модели прогнозирования ПРПО по антропометрическим данным и анамнеза

Фактор	Коэффициент	95 %ДИ
Индекс массы тела больше 26 кг/м^2	1,8	1,54–3,71
Первые роды	3,9	2,52–6,18
Клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (более 1) – Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет – Уплотнение свода стопы – Сколиоз, кифоз, кифосколиоз (оперативные вмешательства по поводу протрузии позвоночных дисков) – Варикозная болезнь вен нижних конечностей – дискинезия желчевыводящих путей, нарушение эвакуационной функции ЖКТ – Грыжи – Гиперподвижность суставов	1,8	1,10–3,26
Гипофункция щитовидной железы	2,9	1,02–8,63
Mycoplasma genitalium	4,5	1,05–19,52
Хронический эндометрит в анамнезе	4,5	1,05–19,52
Диатермоконизация шейки матки в анамнезе	4,0	1,01–17,70
Осложнения течения беременности		
Анемия в I триместре	2,3	0,993–5,260
Анемия в III триместр	2,0	1,16–3,57
ОРВИ в III триместре	2,6	1,24–5,44
Профилактика СДР плода во время настоящей беременности	6,2	0,81–47,32
Заключение по влагалищному мазку: кольпит	1,7	0,86–3,30
Заключение по мазку: бактериальный вагиноз	2,3	1,11–4,61

Для каждой пациентки был получен определенный результат суммы, с помощью анализа ROC-кривой мы определили процент правильных предсказаний нашей модели (Таблица 35).

Таблица 35 – Показатели ROC-кривой для модели прогноза риска ПРПО при доношенной беременности

Показатель	Площадь	Стандартная ошибка	p	95 % ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Суммарный фактор риска	0,780	0,037	0,000	0,708	0,852

Согласно координатам ROC-кривой, точкой разделения с максимальной чувствительностью и специфичностью являлась 5,6; ниже этого порога риск считается низким, выше либо равно высоким (классификационная Таблица 36).

Таблица 36 – Классификационная таблица для обучающей выборки с порогом отсечения 5,6

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты		Итого
	ПРПО нет	ПРПО есть	
ПРПО нет	78 (ИО)	37 (ЛП)	115
ПРПО есть	65 (ЛО)	245 (ИП)	310
Итого	143	282	425

Порог отсечения равен 5,6.

Из общего числа 425 случаев на основании расчетов развитие ПРПО можно было прогнозировать у 282 пациентки – из них диагноз ПРПО реально был у 245 (истинноположительный результат – ИП), оставшиеся 37 составили ложноположительный (ЛП) результат. ПРПО не было, по данным модели, у 143 человек, реально отдифференцированы 78 пациенток без ПРПО (истинноотрицательный результат – ИО), остальные 65 с ПРПО не были выявлены моделью (ложноотрицательный результат – ЛО). Учитывая полученные данные, были просчитаны чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность данной математической модели при точке отсечения 5,6 (при помощи ROC-кривой она определена как точка с максимальной точностью).

$$\text{Чувствительность (Se)} = (\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})) \cdot 100 = 79,0 \%. \quad (5)$$

$$\text{Специфичность (Sp)} = (\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})) \cdot 100 = 67,8 \%. \quad (6)$$

$$\text{Точность} = ((\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ЛП}+\text{ЛО}+\text{ИО})) \cdot 100 = 76,0 \%. \quad (7)$$

Данная модель легла в основу программы ЭВМ (Способ расчета риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021669307, 26.11.2021. Заявка № 2021668663 от 23.11.2021).

Все многомерные модели обладают высокой чувствительностью и крайне низкой специфичностью, это говорит в пользу полиэтиологичности данного осложнения и достаточно высокой распространенностью выявленных факторов риска и у женщин с неосложненным течением родов.

3.2 Особенности микробиоты беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной беременности

Большинство современных источников литературы указывают на ведущую роль инфекции в этиопатогенезе ПРПО, т. к. ферменты бактерий снижают прочность и эластичность плодных оболочек и приводят к запуску каскада выработки эндогенных провоспалительных цитокинов, металлопротеиназ, разрушающих волокна коллагена и меняющих архитектуру амниона [260, 411, 453].

Первоначально использованные в исследованиях бактериологические методы исследования не позволяют в полной мере оценить состав микробиоты цервикального канала и фетоплацентарного комплекса, на смену им пришли более современные молекулярно-биологические методы, основанные на выявлении ДНК бактерий с помощью ПЦР, секвенирования генома, которые позволили по-новому оценить структуру микробиоты фетоплацентарного комплекса.

Для оценки особенности микробиоты цервикального канала, ОВ, ПО и плаценты нами выполнен анализ методом ПЦР-РВ (Таблица 37). Результаты лабораторной ОБМ и расчетной ОБМ в цервикальном канале совпадали. У пациенток в основной группе ОБМ была ниже, чем в контрольной и ее медиана составила 6,0 (5,3; 6,5) ГЭ/образце, тогда как в контрольной 7,5 (7,0; 8,1) ГЭ/образце ($U=39,5$; $p=0,000$). Подобные результаты обусловлены антимикробным действием околоплодных вод, а также механическим вымыванием микроорганизмов излившимися околоплодными водами. Согласно данным литературы [153, 157] обсемененность цервикального канала в 10–100 раз меньше, чем во влагалище (10^6 – 10^9).

Таблица 37 – Оценка состава микрофлоры цервикального канала у женщин с ПРПО и интактным плодным пузырем при доношенной беременности с помощью методики ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени

Показатель	Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=19)		P1	P2
	N (%)	Абс., lg (Ме(Q1;Q3))	N (%)	Абс., lg (Ме(Q1;Q3))		
KBM	24 (100)	4,9 (4,6;5,1)	19 (100)	5,8 (5,5;6,1)	-	U=24,5; P<0,001
ОБМ	24 (100)	6,0 (5,3;6,5)	19 (100)	7,5 (7,0;8,1)	-	U=39,5; P<0,001
<i>Lactobacillus spp.</i>	22 (91,7)	5,3 (5,1;6,4)	19 (100)	7,6 (7,1;8,2)	0,49	U=21; P<0,001
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	4 (16,7)	3,2(3,1;3,4)	8 (42,1)	3,3 (3,1;3,6)	0,09	U=14; P=0,79
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (20,8)	3,6 (3,3;3,9)	4 (21,0)	4,0 (3,7;4,7)	1,0	U=5,5; P=0,32
<i>Staphylococcus spp.</i>	10 (41,7)	3,9 (3,2;4,3)	15 (78,9)	3,4 (3,3;3,9)	0,02	U=58; P=0,36
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	17 (70,8)	4,3 (4,0;4,9)	13 (68,4)	4,2 (3,2;5,2)	1,0	U=98; P=0,62
<i>Eubacterium spp.</i>	15 (62,5)	4,4 (3,9;5,5)	11 (57,9)	4,4 (4,2;6,4)	1,0	U=62,5; P=0,31
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	3 (1,25)	5,0 (3,1;6,6)	2 (10,5)	4,0 (3,3;4,7)	1,0	U=2; P=0,77
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	14 (58,3)	4,3 (3,6;5,2)	8 (42,1)	3,9 (3,3;4,7)	0,36	U=42; P=0,36
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	6 (25,0)	4,5 (4,4;4,9)	4 (21,0)	4,7 (4,2;5,3)	1,0	U=9,5; P=0,67
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	10 (41,7)	3,8 (3,4;4)	10 (52,6)	4,1 (3,4;4,6)	0,54	U=45,5; P=0,76
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	8 (33,3)	4,0 (3,0;4,8)	6 (31,6)	3,3 (3,2;4,2)	1,0	U=21,5; P=0,8
<i>Atopobium vaginae</i>	8 (33,3)	3,3 (2,0;6,2)	5 (26,3)	2,1 (2,1;2,8)	0,74	U=13,0; P=0,34
<i>Candida spp.</i>	8 (33,3)	3,7 (3,5;4,4)	3 (15,8)	4,2 (3,3;5,0)	0,29	U=8,5; P=0,54
<i>Mycoplasma hominis</i>	1 (4,2)	3,0	0	-	1,0	1
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	10 (41,7)	3,9 (3,3;4,3)	6 (31,6)	4,2 (3,8;4,6)	0,54	U=25; P=0,62
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 (4,2)	-	0	-	1,0	

Примечание: P1 – двусторонний точный критерий Фишера; P2 – критерий Манна – Уитни).

Основным представителем нормофлоры отделяемого влагалища у здоровых женщин репродуктивного возраста являются представители рода *Lactobacillus spp.*, на долю которых приходится от 80 до 100 % всех микроорганизмов [106], или 10^6 – 10^8 Гэ/образце [124]. Подобные нормативы касаются и цервикального канала: преобладание *Lactobacillus spp.* над другими микроорганизмами (более 80 %). При ПРПО содержание *Lactobacillus spp.* было значимо ниже, чем при интактном плодном пузыре. В двух случаях (8,3 %) в основной группе *Lactobacillus spp.* вообще выявлены не были.

На первом месте по частоте выявления в контрольной группе были *Staphylococcus spp.* – 15 (78,9 %), в основной – лишь в 10 случаях (41,7 %; $p=0,02$). Несмотря на то что в контрольной группе различные виды *Staphylococcus spp.* выделялись чаще, но при этом в более низком абсолютном количестве, поэтому на фоне преобладания *Lactobacillus spp.* данные результаты были отнесены к варианту нормы.

Более чем в 2 раза чаще наблюдались в контрольной группе представители семейства *Enterobacteriaceae spp.* – 8 (42,1 %) и лишь у 4 (16,7 %) беременных в основной группе ($p=0,09$). В отношении *Streptococcus spp.* ни в количественном соотношении, ни в частоте различий в группах не выявлялось. При ПРПО наблюдалось более высокое относительное содержание анаэробов в сумме 1,91 % (0,20; 72,26) по сравнению с контрольной группой – 0,23 % (0,004; 4,38), ($U=148$; $p=0,05$). При этом выделить статистически значимых лидирующих микроорганизмов не удалось.

Mycoplasma hominis, *Mycoplasma genitalium* были выявлены только в основной группе, однако за счет низкой частоты различия были не значимы.

С целью исследования микробиоты околоплодных вод была также проведена ПЦР-диагностика с помощью теста «Фемофлор-16». Большинство исследований говорит о том, что в физиологических условиях амниотическая полость стерильна при использовании бактериологического метода диагностики, а вот современные методы молекулярной диагностики, основанные на

обнаружении гена 16S рРНК (присутствует во всех бактериях, но не в клетках млекопитающих), свидетельствуют в пользу обратного.

Результаты распределения микроорганизмов в околоплодных водах в группах представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Распределение микроорганизмов в околоплодных водах в зависимости от целостности плодного пузыря при доношенной беременности, определенное методом ПЦР-РВ

Показатели	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=19)		P1	P2
	n (%)	Абс., lg (Me(Q1;Q3))	n (%)	Абс., lg (Me(Q1;Q3))		
КВМ	20 (100)	4,17 (3,3;4,8)	19 (100)	4,73 (3,8;4,9)	–	0,105
ОБМ лабораторная	9 (45)	0 (0;3,3)	10 (52,6)	3,02 (0;3,4)	0,438	0,902
ОБМ расчетная	5 (25)	0 (0;3,15)	6 (31,6)	0 (0;3,1)	0,459	0,986
<i>Lactobacillus spp.</i>	–	–	1 (5,3)	2,02	0,487	0,329
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3 (15)	3,18 (3,1;3,4)	4 (21,0)	2,59 (2,5;3,4)	0,469	0,705
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (5)	3,20	–	–	0,513	0,355
<i>Staphylococcus spp.</i>	–	–	1 (5,3)	1,72	0,487	0,329
<i>Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.</i>	2 (10)	3,47 (3,3;3,6)	–	–	0,256	0,173
<i>Eubacterium spp.</i>	1 (5)	3,50	–	–	0,513	0,355
<i>Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.</i>	–	–	2 (10,6)	2,1	0,231	0,152
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Atopobium vaginae</i>	–	–	1 (5,3)	0,7	0,487	0,329
<i>Candida spp.</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Mycoplasma hominis</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Mycoplasma genitalium</i>	–	–	–	–	–	–
Неидентифицированные	4 (20)	0 (0;2,76)	7 (36,8)	0 (0;3,09)	0,209	0,399
Стерильные	11 (55)	–	9 (47,4)	–	0,562	–
Анаэробы	3 (15)	0 (0;0)	3 (15,7)	0(0;0)	1,0	1,0

Примечание: P1 – двусторонний точный критерий Фишера; P2 – критерий Манна – Уитни.

Частота выявления ОБМр и ОБМл, а также абсолютное количество ОБМ лабораторное и рассчитанное в околоплодных водах было сопоставимо по группам. Из Таблицы 38 видно, что у половины пациенток в обеих группах (11 (55 %) и 9 (47,4 %)) ДНК микроорганизмов тестом «Фемофлор-16» в околоплодных водах выявлено не было, а в 20 % случаев в основной группе и в 36,8 % случаев контрольной группы вид выявленных микроорганизмов не был идентифицирован данной методикой. Из выявленных микроорганизмов в обеих группах преобладали представители *Enterobacteriaceae* spp.: в основной группе – 3 человека (15 %), в контрольной группе – у 4 (21 %, $p=0,469$). Большинство микроорганизмов в околоплодных водах выявлены в единичных случаях и в крайне низких титрах: *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp. и *Atopobium vaginae* – в контрольной группе, при ПРПО – *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp. И в той, и в другой группе выявленные микроорганизмы относятся преимущественно к анаэробным представителям влагалища. Однако в группе контроля абсолютное количество микроорганизмов было очень низким $10^{0,7}-10^{2,1}$ Гэ/мл, тогда как при ПРПО *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp. определялись в более высоком титре: $10^{3,47}-10^{3,50}$ Гэ/мл. Возможно, после нарушения целостности плодных оболочек происходит контаминация околоплодных вод микрофлорой влагалища, однако этот процесс идет достаточно медленно – титр и частота выявления микроорганизмов при 2-часовом безводном промежутке были все равно низкими благодаря антимикробному действию околоплодных вод.

Результаты анализа микробиоты плодных оболочек представлены в Таблице 39.

Подобная картина наблюдалась и при исследовании плодных оболочек, однако частота выявления «стерильных оболочек» была несколько ниже (8 (33,3 %) и 5 (26,3 %)), чем частота «стерильных» околоплодных вод. Представители анаэробной флоры выявлены только в основной группе (25 %, $p=0,02$), однако определить конкретное сообщество не удалось. Можно предположить роль анаэробов в патогенезе разрыва плодных оболочек, однако в остальных 75 % данный механизм отсутствовал.

Таблица 39 – Распределение микроорганизмов на плодных оболочках в зависимости от целостности плодного пузыря при доношенной беременности, определенное методом ПЦР-РВ

Показатели	Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=19)		P1 P2
	n (%)	Абс., lg Ме (Q1;Q3)	n (%)	Абс., lg Ме (Q1;Q3)	
КВМ	24 (100)	4,2 (3,8;4,7)	19 (100)	4,5 (4,0;4,8)	1,0 1,0
ОБМ лабораторная	16 (66,7)	3,1 (0;3,4)	14 (73,6)	3,2 (0;3,3)	0,62 0,49
ОБМ расчетная	11 (45,8)	0 (0;3,1)	6 (31,5)	0 (0;3,2)	0,34 0,29
<i>Lactobacillus spp.</i>	1 (4,2)	4,9	.	.	0,36 0,25
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	4 (16,7)	3,5 (3,3;3,9)	5 (26,3)	3,3 (3,3;3,4)	0,25 0,34
<i>Streptococcus spp.</i>	.	.	.	.	.
<i>Staphylococcus spp.</i>	.	.	.	.	.
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	1 (4,2)	3,1	.	.	0,59 0,43
<i>Eubacterium spp.</i>	1 (4,2)	3	.	.	0,34 0,25
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	.	.	.	.	-
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	.	.	.	.	-
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	.	.	.	.	-
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	2 (8,3)	3,15 (3,1;3,2)	.	.	0,34 0,25
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	.	.	.	.	0,59 0,43
<i>Atopobium vaginae</i>	4 (16,7)	1,6 (1,5;1,7)	.	.	0,11 0,09
<i>Candida spp.</i>	1 (4,2)	3,4	1 (5,3)	1,82	0,65 0,82
<i>Mycoplasma hominis</i> *	.	.	.	.	-
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	-	-	.	.	-
<i>Mycoplasma genitalium</i> **	-	-	.	.	-
Неизвестные виды	11 (45,8)	0 (0;3,2)	8 (42,1)	0 (0;3,2)	1,0 0,31
Стерильные	8 (33,3)	-	5 (26,3)	-	0,35 -
Анаэробы	6 (25 %)	0 (0;1,2)	0	0	0,02 0,02

Примечание: P1 – двусторонний точный критерий Фишера; P2 – критерий Манна – Уитни.

Нами была проанализирована также микробиота плаценты (Таблица 40). «Стерильные» плаценты наблюдались только в 8 (33,3 %) случаях основной группы и 4 (21 %) случаях в контрольной группе.

Таблица 40 – Распределение микроорганизмов в ткани плаценты в зависимости от целостности плодного пузыря при доношенной беременности, определенное методом ПЦР-РВ

Показатели	Основная группа (n=24)		Группа контроля (n=19)		p1	p2
	n, %	Абс., lg (Me(Q1; Q3))	n, %	Абс., lg (Me(Q1; Q3))		
КВМ	24 (100)	5,2 (4,9;5,5)	19 (100)	5,5 (4,9;6,1)	-	0,20
ОБМ лабораторная	16 (66,7)	3,2 (0;3,4)	15 (78,9)	3,3 (3,1;3,5)	0,39	0,31
ОБМ расчетная	7 (29,2)	0 (0;3,0)	5 (26,3)	0 (0;3,1)	0,36	0,84
<i>Lactobacillus spp.</i>	2 (8,3)	4,4 (3,3;4,7)	0	.	0,21	0,22
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	4 (16,7)	3,2 (0;3,2)	5 (26,3)	3,2 (3,1;3,2)	0,52	0,42
<i>Streptococcus spp.</i>	0	.	0	.	.	.
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	.	0	.	.	.
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	0	-	0	.	.	.
<i>Eubacterium spp.</i>	1 (4,2)	3,0	0	.	0,40	0,40
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	0	.	0	.	.	.
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	0	.	0	.	.	.
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	0	.	0	.	.	.
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	2 (8,3)	3,1 (3,0;3,1)	0	.	0,22	0,22
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0	.	0	.		
<i>Atopobium vaginae</i>	1 (4,2)	1,3	0	.	1,00	0,40
<i>Candida spp.</i>	0	.	0	.	.	.
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	.	0	.	.	.
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	0	-	0	.	.	.
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	.	0	.	.	.
Неизвестные виды	12 (50,0)	2,1 (0;3,3)	12(63,2)	3,2 (0;3,4)	0,36	0,09
Стерильные	8 (33,3)	-	4 (21 %)	-	0,13	-
Анаэробы	4 (16,7)	0 (0,0)	0	0 (0;0)	0,06	0,36

Примечание: P1 – двусторонний точный критерий Фишера; P2 – критерий Манна – Уитни.

В контрольной группе единственными из идентифицированных видов были представители семейства *Enterobacteriaceae spp.*, однако значимых различий с основной группой получено не было. При ПРПО в единичных случаях в плаценте были выявлены представители вагинальной анаэробной флоры (16,0 %, $p=0,06$).

Из представленных таблиц видно, что наиболее часто лабораторная ОБМ была выявлена в тканях плаценты (в основной группе 16 случаев (66,7 %) и в контрольной – 15 случаев (78,9 %)) и тканях плодных оболочек (в основной группе 14 случаев (58,3 %) и в контрольной – 14 случаев (73,6 %)), реже всего микробиота выявлялась в околоплодных водах (в основной группе 9 случаев (45 %) и в контрольной – 10 случаев (52,6 %)). Значимой разницы в зависимости от целостности плодного пузыря ни по частоте выявления лабораторной ОБМ, ни по ее абсолютному количеству выявлено не было во всех трех локусах фетоплацентарного комплекса. Также по частоте выявления расчетной ОБМ и абсолютному количеству результаты были сопоставимы для всех трех точек.

Учитывая отсутствие значимой разницы между частотой выявления микробиоты в группах, показатели были объединены и сравнение проведено отдельно для локусов, результаты представлены на Рисунке 2.

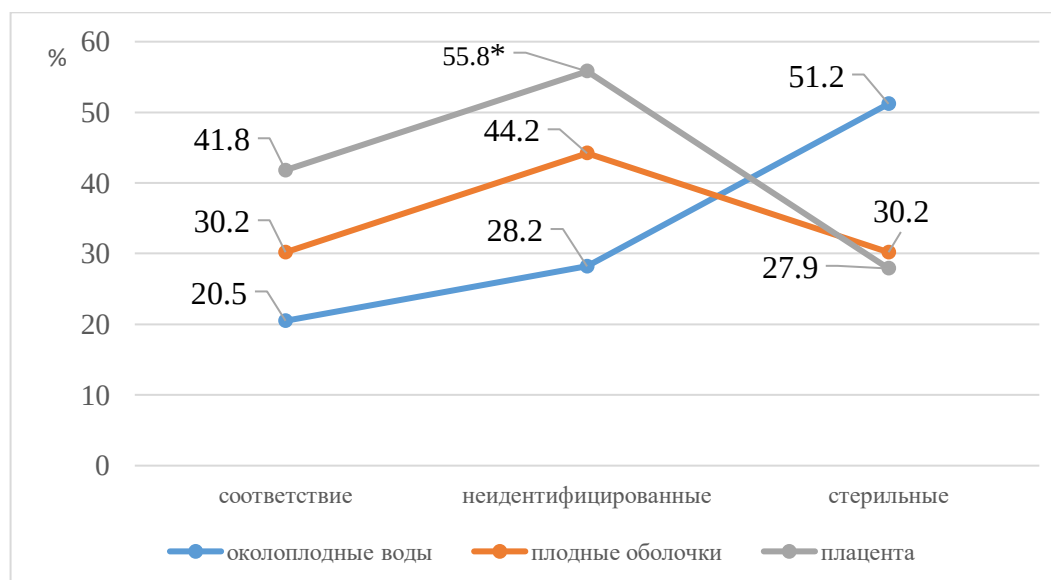


Рисунок 2 – Результаты рассчитанной и лабораторной ОБМ по локусам (%), (примечание * – $p=0,021$) в градациях: «стерильные», неидентифицированные данной панелью, соответствие между ОБМл и ОБМр

Из Рисунка 2 видно, что чаще всего лабораторная и расчетная ОБМ не выявлены в околоплодных водах, что предполагает в норме их относительную стерильность. Чаще всего микроорганизмы определялись на плаценте, но это были «неидентифицированные» данной панелью микроорганизмы (лабораторная ОБМ преобладала над расчетной ОБМ), особенно значимая разница была получена при сравнении данного показателя в околоплодных водах. И наоборот, частота соответствия лабораторной ОБМ и расчетной ОБМ была минимальна для плаценты и максимальна для околоплодных вод, т. к. в водах преобладали единичные микроорганизмы, характерные для микробиоты влагалища и, соответственно, адекватно идентифицируемые тестом «Фемофлор-16».

Максимальное видовое разнообразие, оцененное с помощью обратного индекса Симпсона, наблюдалось в околоплодных водах обеих групп и цервикальном канале у пациенток с ПРПО, тогда как в контрольной группе видовое разнообразие цервикального канала, плодных оболочек и плаценты стремилось к нулю (Рисунок 3).

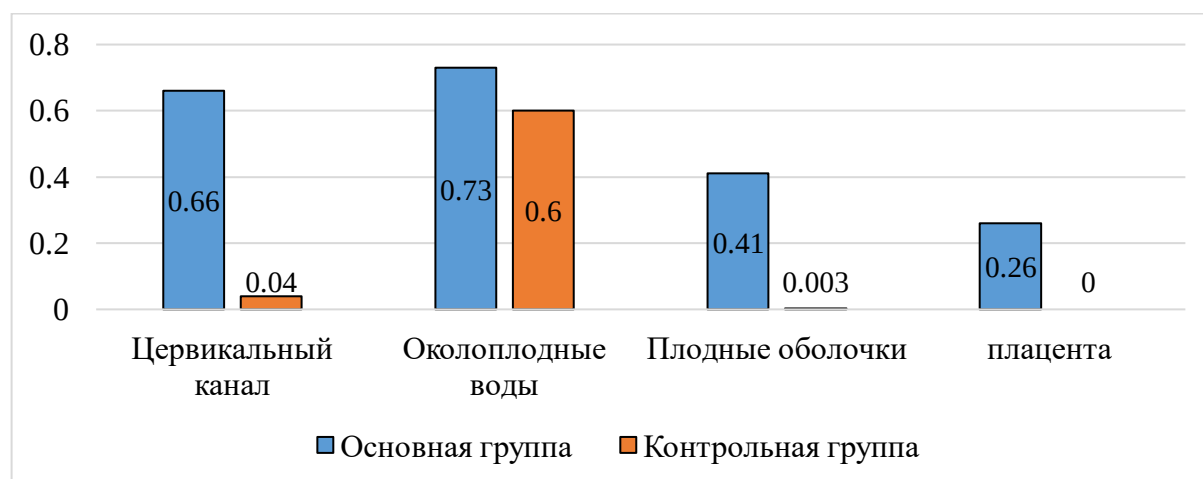


Рисунок 3 – Индекс Симпсона – видового разнообразия в цервикальном канале, околоплодных водах, на плодных оболочках и в плаценте

Так, в цервикальном канале у пациенток контрольной группы наблюдалось абсолютное и относительное преобладание *Lactobacillus spp.*, а в основной группе микробное разнообразие обеспечивали различные представители факультативной и облигатно-анаэробной микрофлоры влагалища (Рисунок 4).

Основными представителями микробиоты плаценты и плодных оболочек были семейства *Enterobacteriaceae spp.* (в основной группе – у 4 пациенток (16,7 %), в контрольной группе – у 5 (26,3 %, $p=0,469$)). У пациенток основной группы большинство микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища, выявлены в единичных случаях и крайне низких титрах: *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.* *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.* как в околоплодных водах, так и на плодных оболочках и плаценте.

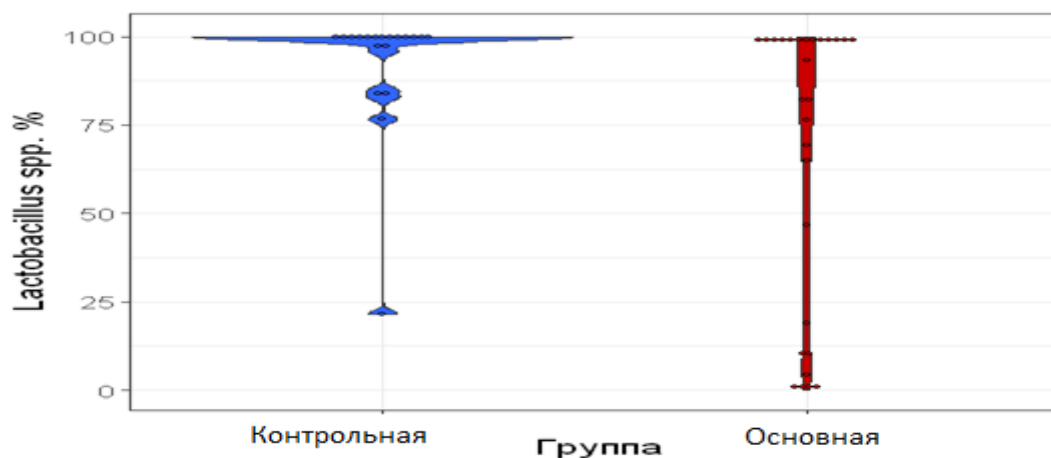


Рисунок 4 – График распределения *Lactobacillus spp.* в основной и контрольной группах в цервикальном канале

На Рисунке 5 видно, что при ПРПО происходит обсеменение в первую очередь околоплодных вод, причем колонизация происходит вагинальной микробиотой.

У пациенток контрольной группы максимальные значения приходились на лабораторную ОБМ плаценты, что подтверждает данные о нестерильности плаценты в норме при доношенной беременности.

Для оценки биоценоза цервикального канала нами применены критерии, разработанные для исследования биоценоза влагалища тестом «Фемофлор-16», где нормоценоз – уровень *Lactobacillus spp.* во влагалище более 80 %, умеренный дисбиоз – уровень *Lactobacillus spp.* 20–80 %, выраженный дисбиоз – уровень *Lactobacillus spp.* менее 20 %. Распределение согласно этой градации в группах представлено в Таблице 41.

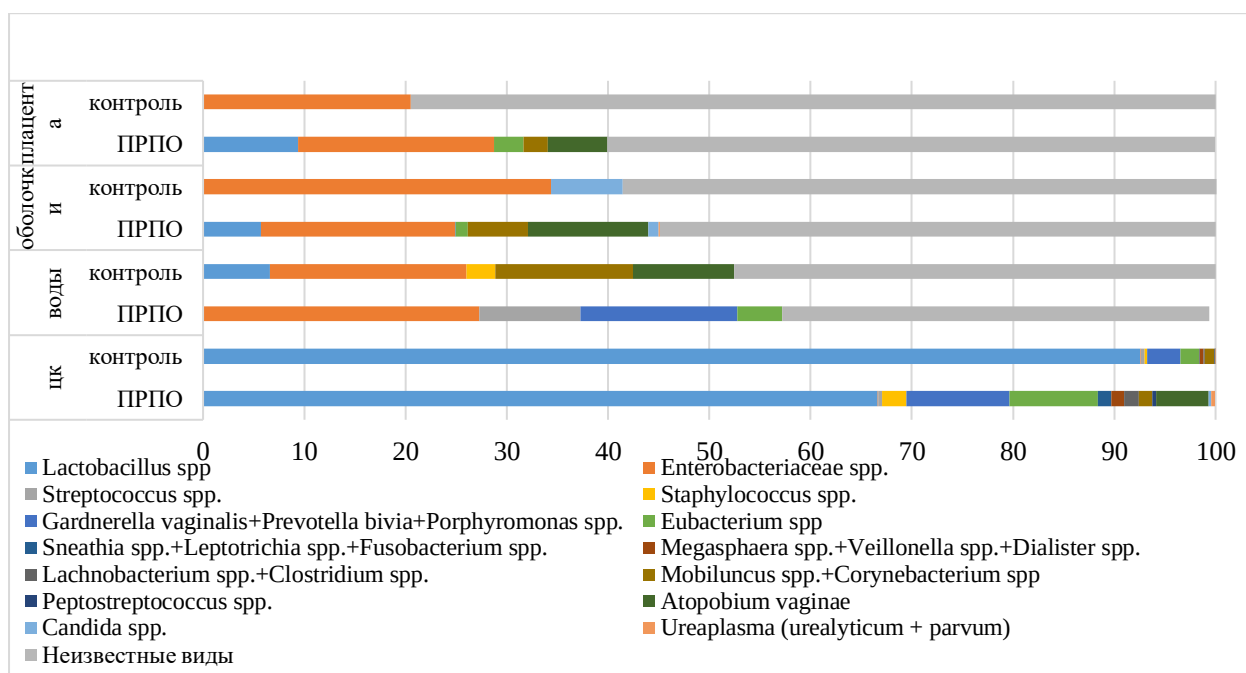


Рисунок 5 – Относительная частота выявления различных микроорганизмов методом ПЦР-РВ из цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и с интактным плодным пузырем (контроль)

Таблица 41 – Распределение беременных по степени изменения биоценоза влагалища в группах на основании оценки относительного содержания *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале

Признак	Основная группа		Группа сравнения		Примечания
	N=24	%	N=19	%	
Нормоценоз (уровень лактобацилл более 80 %)	14	58,3	17	89,5	Хи=7,815 Df=2 P=0,021
Умеренный дисбиоз (уровень лактобацилл 20–80 %)	2	8,3	2	10,5	
Выраженный дисбиоз (уровень лактобацилл менее 20 %)	8	33,3	0	0	

Из представленных таблиц видно, что при оценке согласно тесту «Фемофлор-16» по содержанию *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале в основной группе частота дисбиоза влагалища была выше. Снижение количества *Lactobacillus spp.* менее 20 %, что относится к выраженному дисбиозу, наблюдалось у каждой третьей пациентки исключительно в основной группе.

Умеренный дисбиоз – в основной группе у 2 пациенток (8,3 %) и в контрольной группе – у 2 (10,5 %), тогда как нормоценоз выявлен в основной группе у 14 (58,3 %) и в контрольной группе – у 17 пациенток (89,5 %). Четкая тенденция нарушений биоценоза влагалища у пациенток с ПРПО присутствует, но при этом половина беременных основной группы имели, по данным теста «Фемофлор-16», нормоценоз. Это говорит о том, что помимо дисбиоза влагалища, который, несомненно, является триггерным фактором ПРПО, в этиопатогенезе ПРПО при доношенной беременности присутствуют еще и другие механизмы.

Отмечалось преобладание анаэробов у пациенток с ПРПО – 10 (41,7 %) по сравнению с группой контроля – 1 (5,2 %, $p=0,011$).

3.2.1 Деревья классификации для дифференцировки пациенток с ПРПО в зависимости от биоценоза цервикального канала

Для выявления наиболее значимых составляющих в патогенезе ПРПО нами были построены деревья классификации.

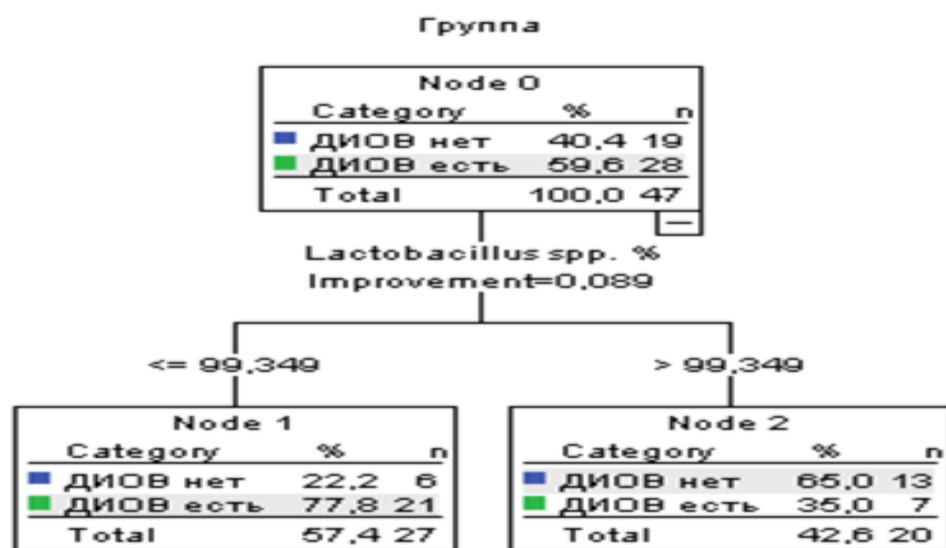


Рисунок 6 – Дерево классификации 1 – уровень *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале как предиктор ПРПО

В результате анализа было выявлено, что при уровне *Lactobacillus spp.* ниже 99,3 % в цервикальном канале вероятность развития ПРПО составляет 75 %, при уровне *Lactobacillus spp.* менее или равно 99,3 %, вероятность отсутствия ПРПО составляет 68,4 % (Таблица 42).

Таблица 42 – Показатели чувствительности и специфичности дерева 1 классификации

Наблюдаемые	Предсказанные		
	ПРПО нет	ПРПО есть	Процент корректных предсказаний
ПРПО нет	13	6	Специфичность 68,4 %
ПРПО есть	7	21	Чувствительность 75,0 %
Общий процент	42,6 %	57,4 %	Точность 72,3 %

Для оценки вклада различных анаэробов были построены деревья без участия *Lactobacillus spp.* (Рисунок 7).

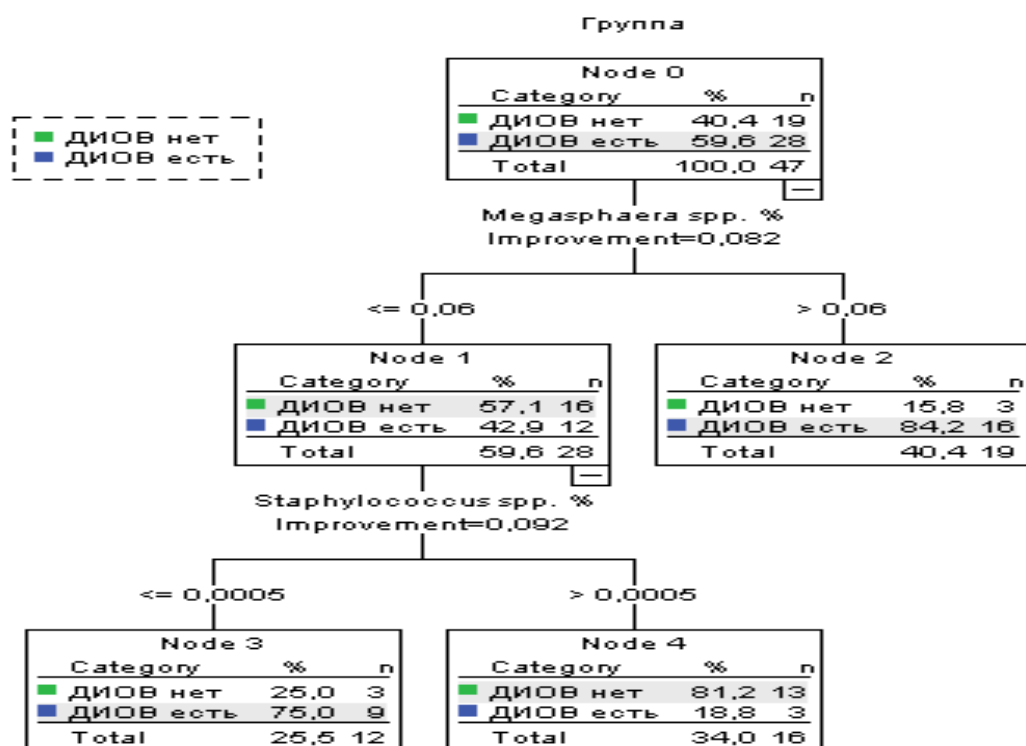


Рисунок 7 – Дерево 2 классификации – уровень анаэробов в цервикальном канале как предиктор ПРПО

Из дерева классификации видно, что *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* более 0,06 % ассоциированы с ПРПО (чувствительность – 57,1 %, специфичность – 84,2 %) (Таблица 43).

Таблица 43 – Показатели чувствительности и специфичности дерева 2 классификации

Наблюдаемые	Предсказанные		
	ПРПО нет	ПРПО есть	Процент корректных предсказаний
ПРПО нет	16	3	Специфичность 84,2 %
ПРПО есть	12	16	Чувствительность 57,1 %
Общий процент	59,6 %	40,4 %	80,9 %

Для оценки вклада суммарной ОБМ в сочетании с анаэробами построено дерево 3 классификации (Рисунок 8, Таблица 44).

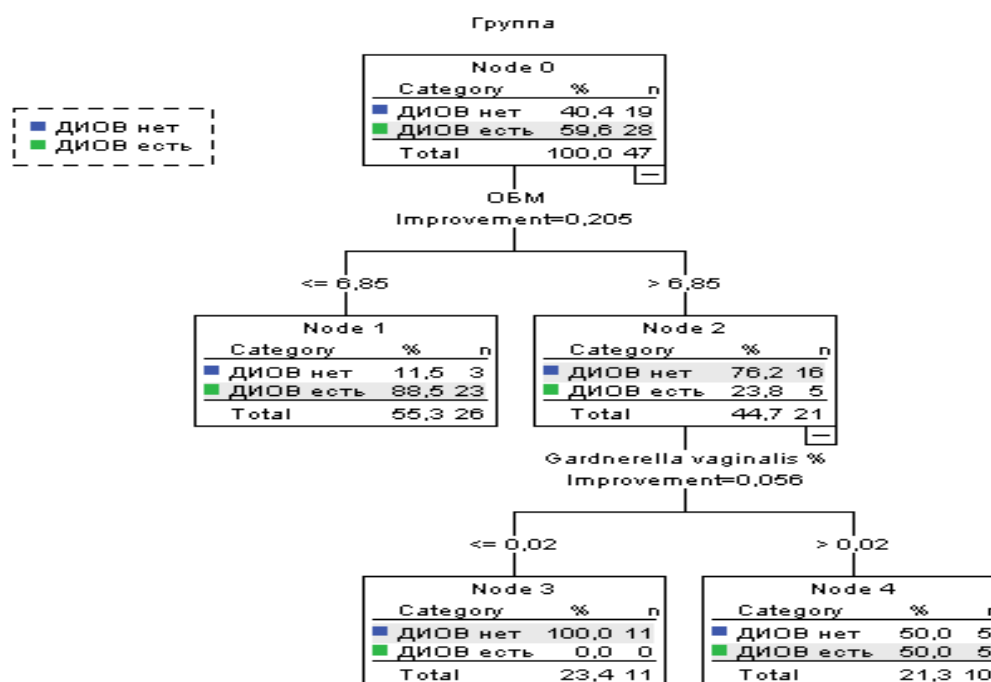


Рисунок 8 – Дерево 3 классификации – влияние суммарной ОБМ и вклад микроорганизмов в вероятность ПРПО

Таблица 44 – Показатели чувствительности и специфичности дерева 3 классификации

Наблюдаемые	Предсказанные		
	ПРПО нет	ПРПО есть	Процент корректных предсказаний
ПРПО нет	16	3	Специфичность 84,2 %
ПРПО есть	12	16	Чувствительность 57,1 %
Общий процент	59,6 %	40,4 %	80,9 %

В данном дереве классификации максимальная чувствительность для выявления ПРПО наблюдалась при ОБМл цервикального канала выше $10^{6,85}$ Гэ/образце, и присутствие *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*>0,02 % позволило отдифференцировать всех пациенток с ПРПО.

Для оценки вклада суммарного количества анаэробов в вероятность развития ПРПО было построено дерево 4 (Рисунок 9).

При анализе суммарного количества анаэробов точкой отсечения при построении дерева классификации получалось более 18,4 %, однако эта модель обладала низкой чувствительностью (42,9 %) (Таблица 45).

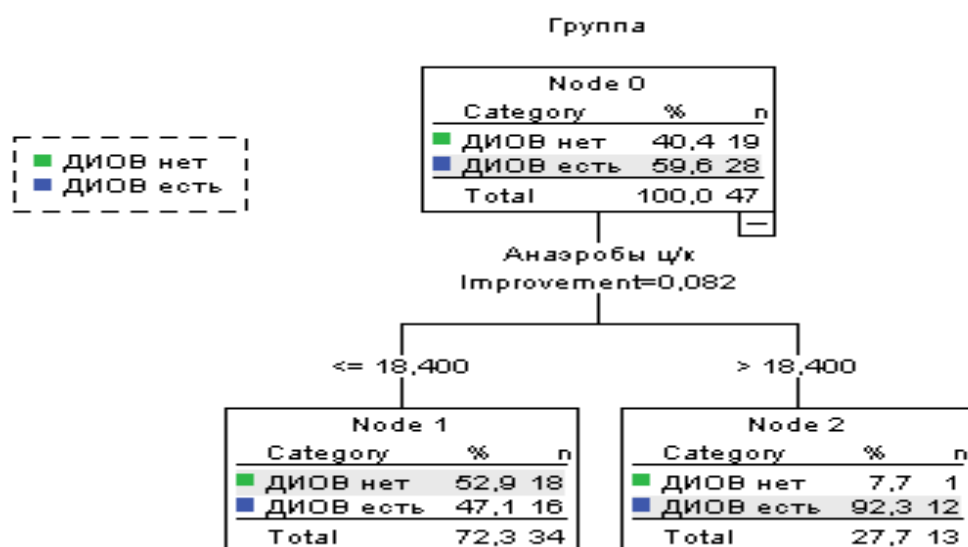


Рисунок 9 – Дерево 4 классификации – влияние вклада анаэробов в вероятность ПРПО

С целью оценки оптимальных точек пересечения были построены ROC-кривые. Для анаэробов при построении ROC-кривой оптимальной точкой отсечения стала 0,55 % (чувствительность – 71 %, специфичность – 68 %, точность – 70 %), для *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 % (чувствительность – 64 %, специфичность – 69 %, точность – 68 %), *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* более 0,06 (чувствительность – 60 %, специфичность – 82 %, точность – 74 %) (Таблица 46).

Таблица 45 – Показатели чувствительности и специфичности дерева 4 классификации

Наблюдаемые	Предсказанные		
	ПРПО нет	ПРПО есть	Процент правильных предсказаний
ПРПО нет	18	1	94,7 %
ПРПО есть	16	12	42,9 %
Общий процент	72,3 %	27,7 %	63,8 %

Таблица 46 – Параметры ROC-кривых

Признак	Площадь под ROC-кривой	Ст. ош.	p
Анаэробы	0,72	0,07	0,010
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.</i>	0,61	0,09	0,042
<i>Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.</i>	0,64	0,08	0,037

В результате построения деревьев классификации были выявлены следующие факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек: количество *Lactobacillus spp.* менее 99,3 % (чувствительность – 75 %, специфичность – 68 %); совокупная анаэробная микрофлора выше 0,55 % (чувствительность – 71 %, специфичность – 68 %), *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 % (чувствительность – 64,3 %, специфичность – 73,7 %) и *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* более 0,06 % (чувствительность – 66,7 %, специфичность – 52,6 %). При выявлении хотя бы одного из вышеперечисленных критериев пациентки относятся в группу высокого риска по преждевременному излитию околоплодных вод. При учете всех четырех показателей распределения микроорганизмов чувствительность метода составляет 85,5 %, специфичность – 68,4 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов диагностики (точность модели) равнялась 78,7 %.

На основании данной модели был получен патент: Способ прогноза риска дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности (Патент на изобретение 2739123 С1, 21.12.2020. Заявка № 2020129430 от 04.09.2020).

Прогнозирование риска реализуется следующим образом. У беременных на сроке 37 недель и более осуществляют забор мазка из цервикального канала проводится его анализ с помощью тест-системы «Фемофлор-16» методом ПЦР в режиме реального времени; наличие в мазке хотя бы одного из следующих показателей: *Lactobacillus spp.* менее 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 %; *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* более 0,06 % – свидетельствует о высоком риске ПРПО; при выявлении в мазке *Lactobacillus spp.* более или равном 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* менее или равном 0,08 %; *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* менее или равном 0,06 % риск ПРПО считают низким.

Нами представлены три клинических примера использования данного способа.

Пример 1. Беременная, 29 лет, беременность первая, срок 38,1 недели. Соматически здорова, в 30 недель выставлен диагноз кольпит – получала местное лечение. По УЗИ и УЗДГ со стороны плода и плаценты отклонений не выявлено. Плод один, в головном предлежании, кардиотокограмма в норме. Взят мазок из цервикального канала на ПЦР в режиме реального времени с применением теста «Фемофлор-16», выявлено содержание *Lactobacillus spp.* – 63 %, что меньше чем 99,3 %, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* – 0,04 %, что меньше, чем 0,08 %, *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* – 0 %, что меньше, чем 0,06 %. Выявлен всего один значимый признак высокого риска развития ПРПО (*Lactobacillus spp.* – 63 %). Тем не менее беременная отнесена к этой группе.

Пациентка госпитализирована в стационар, взят посев на флору и чувствительность к антибиотикам, в том числе на β -гемолитический стрептококк, начата санация влагалища, направленная на нормализацию микрофлоры. В течение суток у пациентки отошли околоплодные воды при наличии недостаточно зрелой шейки матки до начала родовой деятельности. Это свидетельствовало о правильном отнесении беременной в группу высокого риска ПРПО.

Пример 2. Беременная, 21 год, беременность 39 недель, первая, протекала без особенностей, соматически и гинекологически здорова. По УЗИ и УЗДГ со стороны плода и плаценты отклонений не выявлено. Плод один, в головном предлежании, кардиотокограмма в норме. Взят мазок из цервикального канала на ПЦР в режиме реального времени с помощью теста «Фемофлор-16», выявлено содержание *Lactobacillus spp.* – 99,5 %, что больше, чем 99,3 %, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* – 0,3 %, что больше, чем 0,08 %, *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* – 0,2 %, что больше, чем 0,06 %. Выявлено два признака высокого риска развития ПРПО.

Беременная отнесена к этой группе. Пациентка госпитализирована в стационар, взят посев на флору и чувствительность к антибиотикам, в том числе на β -гемолитический стрептококк, и начата санация влагалища, направленная на нормализацию микрофлоры. В течение 48 часов у пациентки отошли

околоплодные воды при наличии недостаточно зрелой шейки матки до начала родовой деятельности. Это свидетельствовало о правильном отнесении беременной в группу высокого риска ПРПО.

Пример 3. Беременная, 31 год, беременность вторая, 39 недель. Первая беременность закончилась 6 лет назад срочными самопроизвольными родами. Данная беременность протекала без особенностей, соматически и гинекологически здорова. По УЗИ и УЗДГ со стороны плода и плаценты отклонений не выявлено. Плод один, в головном предлежании, кардиотокограмма в норме. Взят мазок из цервикального канала на ПЦР в режиме реального времени с помощью теста «Фемофлор-16», выявлено содержание *Lactobacillus spp.* – 99,9 %, что больше, чем 99,3 %, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* – 0,01 %, что меньше, чем 0,08 %, *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* – 0 %, что меньше, чем 0,06 %. Пациентка была отнесена в группу низкого риска развития ПРПО. Самопроизвольно началась родовая деятельность, отхождение околоплодных вод произошло своевременно при открытии маточного зева 6 см.

3.3 Особенности биохимических показателей околоплодных вод у пациенток с ПРПО

У пациенток с ПРПО наблюдалось значимо более высокое содержание общего белка ($p=0,03$) и СРБ ($p<0,001$), тогда как уровень креатинина ($p=0,03$), кальция ($p<0,001$) и калия ($p=0,04$) был ниже, чем у пациенток группы контроля (Таблица 47).

Отмечалась тенденция к статистической значимости корреляции слабой силы между уровнем кальция и креатинина ($r=0,358$, $p=0,051$), СРБ и мочевины ($r=0,349$, $p=0,059$).

При корреляционном анализе биохимических показателей и видов микроорганизмов в околоплодных водах были выявлены следующие положительные корреляции: *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* с уровнем креатинина ($r=0,399$, $p=0,032$), *Enterobacteriaceae spp.* с уровнем

калия ($r=0,378$, $p=0,043$), *Streptococcus spp.* с уровнем натрия ($r=0,383$, $p=0,040$). Отмечалась тенденция к статистической значимости обратной корреляции слабой силы между уровнем ОБМл и концентрацией мочевины ($r=-0,358$, $p=0,056$).

Таблица 47 – Биохимический анализ околоплодных вод в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=19)		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Глюкоза	0,50	0,40–0,75	0,87	0,40–0,90	0,31
Общий белок	5,20	3,60–6,00	3,20	1,90–3,60	0,03
Мочевина	4,70	3,90–6,10	5,10	4,30–5,90	0,35
Креатинин	151,50	137,50–215,70	213,10	173,00–230,00	0,03
Кальций	1,48	1,30–1,60	2,10	2,01–2,16	<0,001
Калий	4,31	3,70–4,73	4,90	4,17–5,40	0,04
Натрий	122,00	114,37–125,00	116,00	113,91–125,20	0,61
Хлор	102,00	97,80–104,00	100,10	97,80–102,00	0,27
СРБ	0,04	0,01–0,10	0,00	0,00–0,01	<0,001

При ПРПО отмечаются повышение СРБ: в основной группе – 0,04 (0,01–0,10) мг/л, по сравнению с основной группой 0,00 (0,00–0,01) мг/л ($p=0,000$), однако остается в пределах лабораторной нормы; снижение креатинина, калия, кальция и повышение уровня общего белка. Нами не было отмечено значимого снижения уровня глюкозы, которая, согласно данным литературы, является признаком интраамниотического воспаления, в целом на момент родоразрешения у всех пациенток маркеры воспаления (глюкоза, СРБ) были в пределах нормы, что говорит об отсутствии воспалительного компонента как такового в патогенезе ПРПО при доношенной беременности.

3.4 Иммунологические особенности фетоплацентарного комплекса при преждевременном разрыве плодных оболочек при доношенной беременности

В настоящее время продолжается активный поиск предикторов ПРПО, а также диагностических и прогностических маркеров ВУИ и оценки состояния новорожденного.

Практически все типы иммунокомпетентных клеток участвуют в формировании толерантности при беременности и сложных межклеточных

взаимодействиях, как контактных, так и опосредованных цитокинами, между различными субпопуляциями, определяют механизмы поддержания гестационных процессов. Для оценки особенностей цитокинового статуса нами были проанализированы особенности экспрессии мРНК в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте при доношенной беременности в зависимости от целостности плодного пузыря с помощью следующих показателей: провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α , ИЛ-17A, ИЛ-18, ИЛ-23, IFN-g); противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10); Toll-подобные рецепторы (TLR2, TLR4, TLR7); транскрипционные факторы (GATA3, RORC2, FOXP3, TGF β); CD68; PTGS2, металлопротеиназы (MMP8, MMP9).

Сравнения проводились по 4 локусам: цервикальный канал (особенности экспрессии мРНК зависят исключительно от состояния локального материнского иммунитета нижних отделов половых путей), околоплодные воды (присутствуют клетки преимущественно плодового происхождения, а точнее, слущенный эпителий клеток кожи плода, амниона), плодные оболочки (барьер, интегрирующий в себе как клетки материнского происхождения, так и плодового) и плацента (самостоятельная структура в иммунологическом плане, генетически близкая плоду).

3.4.1 Особенности экспрессии мРНК генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, трансформирующих факторов, Toll-подобных рецепторов и металлопротеиназ в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте при физиологически протекающей доношенной беременности

Беременность представляет собой особое состояние, которое бросает вызов материнской иммунной системе. Плацента человека и плод рассматриваются иммунологами как необычный тип физиологического аллотрансплантата, а отсутствие отторжения генетически чужеродного плода – иммунологическим парадоксом. После имплантации иммунная система матери должна не противодействовать наполовину генетически чужеродному организму, а наоборот?

способствовать его росту и развитию до определенного момента – родов, когда происходит смена клеток иммунного окружения, меняется баланс цитокинов. Механизмы инициации родовой деятельности еще до конца не изучены, вопрос вклада различных пулов Т-хелперов по-прежнему остается открытым.

Нарушение иммунной функции плаценты лежит в основе большинства акушерских осложнений и «больших» акушерских синдромов. В первую очередь необходимо определиться с понятием физиологической экспрессии генов врожденного иммунитета, а затем уже исследовать их при различных клинических ситуациях.

Для понимания основных аспектов патогенеза ПРПО для начала нами были проанализированы взаимоотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, трансформирующих факторов, Toll-подобных рецепторов и металлопротеиназ в 4 локусах: цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте при физиологически протекающей доношенной беременности.

В исследованиях авторов (О.В. Болдырева, О.В. Будиловская) показано, что существуют часто экспрессируемые гены, т. е. их экспрессия присутствует в 100 % случаев независимо от локуса, как правило, такие гены берутся для нормирования всех остальных. Так называемые гены «домашнего хозяйства» (house-keeping), к которым относятся TBP, B2M, GUSB. В нашем исследовании в качестве нормировочного гена был выбран B2M.

При доношенной, физиологически протекающей беременности цервикальный канал характеризуется 100 %-ной частотой экспрессии провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-18 и TNF α и противовоспалительного ИЛ-10, для плодных оболочек и плаценты данные транскрипты встречаются также с высокой частотой. Экспрессия ИЛ-4 выявлена только на плодных оболочках 4/16 (25 %) и в плаценте 2/16 (12,5 %), а экспрессия ИЛ-17 наблюдалась исключительно в цервикальном канале – 2/16 (12,5 %). Продукция ИЛ-17 не характерна для клеток фетопалцентарного комплекса. Экспрессия ИЛ-6 не наблюдалась в околоплодных

водах в контрольной группе, однако присутствовала в других локусах: цервикальный канал 7/16 обследованных (43,8 %), плодные оболочки 6/16 беременных (37,5 %), плацента – 9/16 (56,2 %) (Рисунок 10).

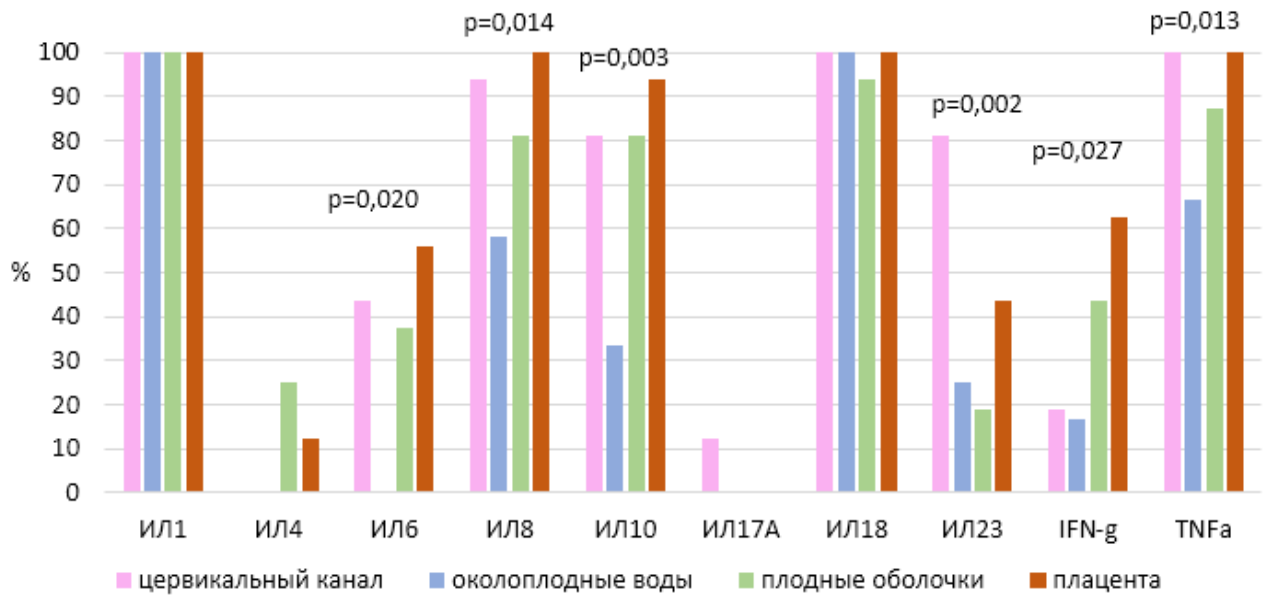


Рисунок 10 – Частота экспрессии мРНК (%) провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте при интактном плодном пузыре

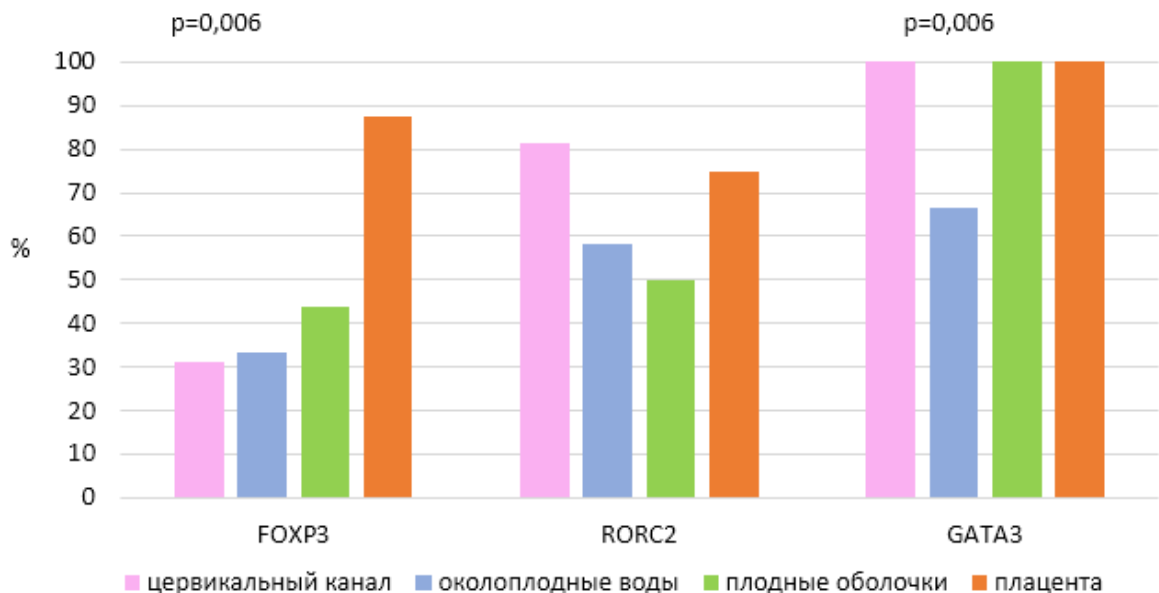


Рисунок 11 – Частота экспрессии мРНК (%) транскрипционных факторов в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте при интактном плодном пузыре

Что касается транскрипционных факторов (ТФ), необходимо отметить, что GATA3 наиболее распространенных ТФ представлен практически со стопроцентной частотой экспрессии во всех локусах, за исключением околоплодных вод 8/12 пациенток (66,7 %). Экспрессия FOXP3 и RORC2 более характерна для плаценты: у 14/16 пациенток (87,5 %) и 12/16 пациенток (75,0 %) соответственно. В цервикальном канале экспрессия FOXP3 выявлена у 5/16 обследованных (31,3 %), а RORC2 – в 13/16 случаях (81,2 %), околоплодных водах – 4/16 случаев (33,3 %) и 7/16 случаев (58,3 %), на плодных оболочках – 7/16 случаев (43,8 %) и 8/16 случаев (50,0 %) соответственно. Минимальная экспрессия всех исследуемых ТФ наблюдалась в околоплодных водах, что, по-видимому, связано с низким количеством в них клеток продуцентов по сравнению с другими локусами.

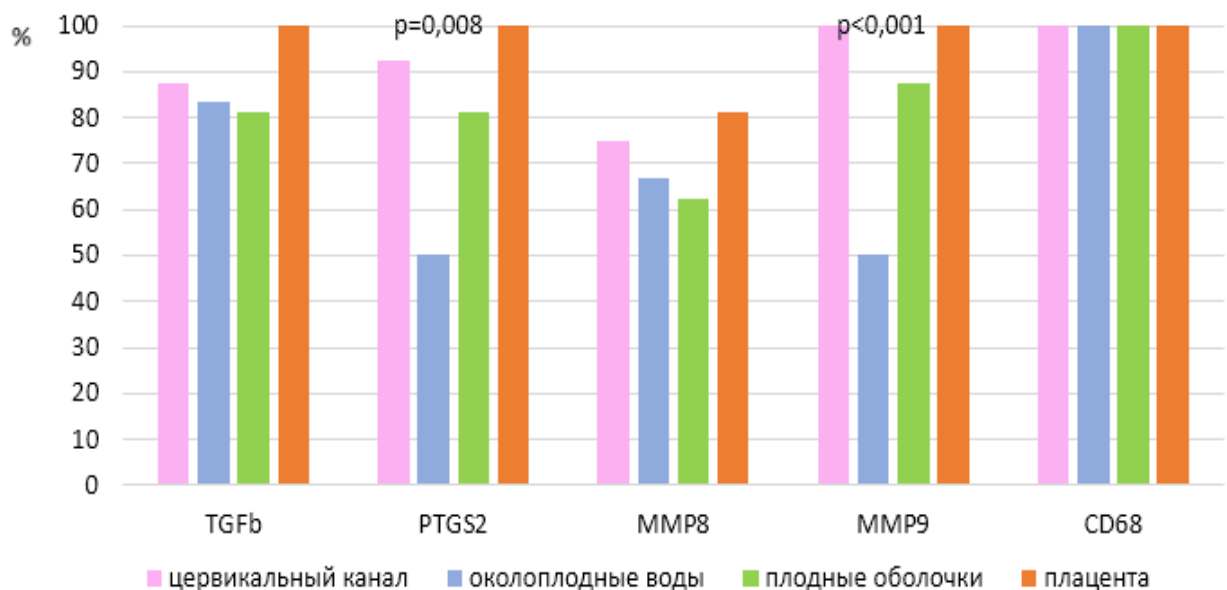


Рисунок 12 – Частота экспрессии мРНК (%) трансформирующего фактора роста (TGFβ), металлопротеиназ (MMP8, MMP9), простагландинсинтетазы (PTGS2), маркера дифференцировки макрофагов (CD68) в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте

Маркер макрофагов CD68 (Рисунок 12) установлен во всех локусах в 100 % случаев, что говорит о присутствии макрофагов во всех тканях: и цервикальном канале, и тканях фетоплацентарного комплекса. TGFβ, PTGS2, MMP9 также

обладали высокой частотой экспрессии во всех локусах, за исключением околоплодных вод. ММР8 экспрессировалась у 2/3 обследованных во всех локусах.

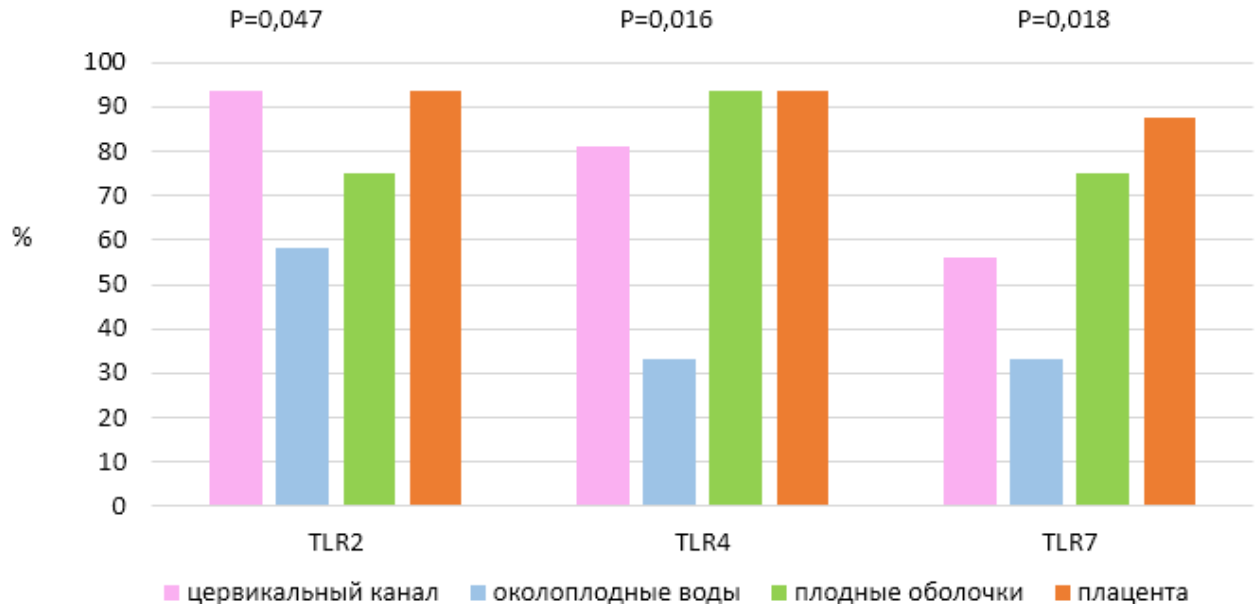


Рисунок 13 – Частота экспрессии мРНК (%) Toll-подобных рецепторов в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте при интактном плодном пузыре

Гены Toll-подобных рецепторов относятся к категории высокоэкспрессируемых и выявлены почти в 100 % во всех локусах, за исключением околоплодных вод.

Нами была проведена количественная оценка экспрессии мРНК генов вышеперечисленных иммунологических показателей, изучено соотношение экспрессии относительно разных локусов (Таблица 48).

В цервикальном канале наблюдались свои ритмы экспрессии, значимо превышающие другие локусы. Особенно это касалось таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-18, CD68, $TNF\alpha$, PTGS. Учитывая то, что мы имели дело с доношенной беременностью, можно столь высокую экспрессию провоспалительных цитокинов в цервикальном канале расценить как физиологический этап подготовки шейки матки к родам.

В околоплодных водах экспрессия большинства противовоспалительных цитокинов, Toll-подобных рецепторов и ТФ совсем отсутствовала или была

выявлена в крайне низких количествах и значимо уступала экспрессии в цервикальном канале, плодных оболочках и плаценте. Данную ситуацию можно связать с низким количеством клеток-продуцентов мРНК исследуемых показателей в околоплодных водах.

Таблица 48 – Количественные показатели экспрессии мРНК генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, трансформирующих факторов, ToLL-подобных рецепторов, металлопротеиназ, PTGS2, CD68 в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте при физиологически протекающей доношенной беременности

Показатель	Цервикальный канал 1 (n=16)	Околоплодные воды 2 (n=12)	Плодные оболочки 3 (n=16)	Плацента 4 (n=16)	Критерий Краскела–Уоллиса	Критерий Манна–Уитни
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)		
ИЛ-1	3625,0 (1270,0; 7464,3)	532,2 (310,0;1115,6)	129,5 (47,8;250,0)	61,3 (23,6;121,9)	H=32,842 p <0,001	P ₁₋₂ =0,004 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,258
ИЛ-4	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	H =7,362 p =0,612	P ₁₋₂ =0,981 P ₁₋₃ =0,235 P ₁₋₄ =0,559 P ₂₋₃ =0,275 P ₂₋₄ =0,593 P ₃₋₄ =0,486
ИЛ-6	0,0 (0,0;0,2)	0,0 (0;0)	0,0 (0,0;0,4)	0,1 (0,0;0,3)	H=8,546 p =,0360	P ₁₋₂ =0,054 P ₁₋₃ =0,925 P ₁₋₄ =0,624 P ₂₋₃ =0,099 P ₂₋₄ =0,013 P ₃₋₄ =0,624
ИЛ-8	2380,0 (1035,0;3922,4)	49,2 (0,0;150,9)	29,6 (4,7;102,5)	10,7 (6,6;34,2)	H=23,060 p <0,001	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,981 P ₂₋₄ =0,981 P ₃₋₄ =0,651
ИЛ-10	0,9 (0,2;2,3)	0,0 (0,0;0,4)	1,1 (0,2;3,3)	0,9 (0,6;1,7)	H=9,686 p =0,214	P ₁₋₂ =0,031 P ₁₋₃ =0,925 P ₁₋₄ =0,749 P ₂₋₃ =0,019 P ₂₋₄ =0,002 P ₃₋₄ =1,000
ИЛ-17A	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0	H=5,594 p =0,133	-

Продолжение Таблицы 48

Показатель	Цервикальный канал 1 (n=16)	Околоплодные воды 2 (n=12)	Плодные оболочки 3 (n=16)	Плацента 4 (n=16)	Критерий Краскела–Уоллиса	Критерий Манна–Уитни
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)		
ИЛ-18	2638,5 (634,0;520,4)	73,8 (16,3;642,0)	4,0 (1,6;10,2)	5,2 (3,0;16,3)	H=34,348 p <0,001	P ₁₋₂ =0,002 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,266
ИЛ-23	4,2 (0,4;12,9)	0,0 (0,0;0,3)	0,0 (0;0)	0,0 (0,0;0,1)	H=20,334 p <0,001	P ₁₋₂ =0,005 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ =0,003 P ₂₋₃ =0,642 P ₂₋₄ =0,610 P ₃₋₄ =0,274
IFN- γ	0,0 (0;0)	0,0 (0;0)	0,0 (0,0;2,9)	1,3 (0,0;3,3)	H=10,941 p =0,012	P ₁₋₂ =0,981 P ₁₋₃ =0,132 P ₁₋₄ =0,009 P ₂₋₃ =0,202 P ₂₋₄ =0,039 P ₃₋₄ =0,474
TNF α	30,6 (16,4;109,2)	14,1 (0,0;54,2)	4,0 (1,4;9,0)	3,2 (1,7;9,0)	H=16,045 p =0,001	P ₁₋₂ =0,131 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ =0,002 P ₂₋₃ =0,171 P ₂₋₄ =0,562 P ₃₋₄ =0,925
TGF β	1035,9 (271,9;4874,5)	200,0 (138,4;308,6)	112,5 (36,7;182,5)	433,3 (262,7;800,0)	H=17,176 p =0,001	P ₁₋₂ =0,051 P ₁₋₃ =0,003 P ₁₋₄ =0,407 P ₂₋₃ =0,078 P ₂₋₄ =0,035 P ₃₋₄ <0,001
FOXP3	0,0 (0,0;0,1)	0,0 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,4)	1,1 (0,3;2,1)	H=17,720 p <0,001	P ₁₋₂ =0,593 P ₁₋₃ =0,258 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,763 P ₂₋₄ =0,009 P ₃₋₄ =0,014
RORC2	0,8 (0,2;1,6)	0,55 (0,0;6,5)	0,1 (0,0;0,9)	0,5 (0,1;1,7)	H =4,034 p =0,257	P ₁₋₂ =0,963 P ₁₋₃ =0,057 P ₁₋₄ =0,440 P ₂₋₃ =0,275 P ₂₋₄ =0,835 P ₃₋₄ =0,175
TLR2	10,0 (2,4;15,2)	2,0 (0,0;10,0)	5,2 (0,6;10,0)	6,2 (2,3;10,0)	H=3,311 p =0,346	P ₁₋₂ =0,137 P ₁₋₃ =0,221 P ₁₋₄ =0,546 P ₂₋₃ =0,676 P ₂₋₄ =0,227 P ₃₋₄ =0,451

Продолжение Таблицы 48

Показатель	Цервикальный канал 1 (n=16)	Околоплодные воды 2 (n=12)	Плодные оболочки 3 (n=16)	Плацента 4 (n=16)	Критерий Краскела–Уоллиса	Критерий Манна–Уитни
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)		
TLR4	6,6 (1,9;16,9)	0,0 (0,0;1,3)	6,5 (1,8;11,4)	7,1 (5,0;8,7)	H=13,462 p =0,003	P ₁₋₂ =0,007 P ₁₋₃ =0,792 P ₁₋₄ =1,000 P ₂₋₃ =0,003 P ₂₋₄ =0,001 P ₃₋₄ =0,910
TLR7	0,04 (0,0;0,1)	0,0 (0,0;0,6)	1,7 (0,1;3,4)	4,3 (2,7;5,0)	H=21,532 p <0,001	P ₁₋₂ =0,562 P ₁₋₃ =0,035 P ₁₋₄ =0,001 P ₂₋₃ =0,015 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,033
PTGS2	19,5 (1,5;85,0)	0,3 (0,0;5,9)	9,8 (1,3;35,9)	10,0 (1,5;30,0)	H=6,446 p =0,091	P ₁₋₂ =0,037 P ₁₋₃ =0,585 P ₁₋₄ =0,836 P ₂₋₃ =0,082 P ₂₋₄ =0,020 P ₃₋₄ =0,821
MMP8	1,7 (0,1;5,2)	2,5 (0,0;18,0)	0,5 (0,0;19,5)	2,4 (0,6;12,5)	H=0,878 p =0,831	P ₁₋₂ =0,981 P ₁₋₃ =0,925 P ₁₋₄ =0,346 P ₂₋₃ =0,981 P ₂₋₄ =0,610 P ₃₋₄ =0,510
MMP9	15,0 (7,9;39,2)	10,0 (0,0;55,0)	7,4 (1,5;35,0)	10,0 (4,1;14,9)	H=1,859 p =0,602	P ₁₋₂ =0,390 P ₁₋₃ =0,291 P ₁₋₄ =0,235 P ₂₋₃ =0,745 P ₂₋₄ =0,693 P ₃₋₄ =0,821
CD68	1232,1 (409,3;3249,0)	359,8 (156,4;1416,6)	152,4 (99,5;389,6)	145,3 (84,0;243,2)	H=21,834 p <0,001	P ₁₋₂ =0,054 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,039 P ₂₋₄ =0,037 P ₃₋₄ =0,749
GATA3	259,0 (82,6;812,1)	27,8 (0,0;56,7)	78,6 (35,2;348,8)	336,1 (255,6;895,0)	H=22,1931 7 p <0,001	P ₁₋₂ =0,001 P ₁₋₃ =0,132 P ₁₋₄ =0,228 P ₂₋₃ =0,019 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,009

В норме плацента характеризуется стабильной экспрессией всех изучаемых цитокинов, кроме ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17. По критерию Краскела–Уоллиса все цитокины по локусам значимо отличались друг от друга ($p < 0,05$), исключение составили ИЛ-4, ИЛ-17, RORC2, TLR2, PTGS2, MMP8, MMP9, IFN-g. По

экспрессии большинства показателей плодные оболочки были сопоставимы с плацентой, только для FOXP3 экспрессия была значимо ниже, чем в плацентах, а для TGF β наоборот. Для большинства исследуемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов наблюдалось соответствие экспрессии мРНК в плодных оболочках и плаценте, что свидетельствует в пользу их территориальной и иммунологической близости, а также синергичного действия клеток-продуцентов данного сопоставимого спектра экспрессируемых цитокинов. Значимые отличия касались TGF β ($p < 0,001$), FOXP3 ($p = 0,014$), GATA3 ($p = 0,009$) и TLR7 ($p = 0,033$).

Ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17), а также ИЛ-4 практически отсутствуют при физиологически протекающей, доношенной беременности во всех локусах. Максимально отличался спектр экспрессии цитокинов, ТФ и Toll-подобных рецепторов в цервикальном канале по сравнению с клетками фетоплацентарного комплекса. Максимальный уровень экспрессии ИЛ-1 наблюдался в цервикальном канале – 3652 ОЕ (1270;7464), промежуточное значение занимали околоплодные воды – 532,2 ОЕ (310,0; 1115,6) ($p < 0,05$), минимальный уровень – в плодных оболочках и плаценте: 129,5 ОЕ (47,8;250,0) и 61,3 ОЕ (23,6;121,9) соответственно.

Для ИЛ-8, ИЛ-18 и TNF α ситуация была сходной. ИЛ-8 показывал максимум экспрессии в цервикальном канале – 2380 ОЕ (1035,0;3922,0), который значимо отличался от показателей околоплодных вод – 49,2 ОЕ (0,0; 150,9), плодных оболочек – 29,6 ОЕ (4,7;102,5), плаценты – 10,7 ОЕ (6,6;34,2), где различия между ними были статистически не значимы. Для ИЛ-18 максимальный уровень экспрессии наблюдался в цервикальном канале – 2638,5 ОЕ (634,0;5205,4), превышая в сотни раз экспрессию в других исследуемых локусах, срединное положение занимает экспрессия в околоплодных водах – 73,8 ОЕ (16,3;642,0), тогда как в плаценте и плодных оболочках это число составило 4,0 ОЕ (1,6;10,2) и 5,2 ОЕ (3,0;16,3) соответственно.

Уровень экспрессии ИЛ-10 во всех локусах был низким, но значимые отличия получены только для околоплодных вод, где медиана равнялась 0,0 ОЕ (0,0;0,4).

Основная экспрессия ИЛ-23 представлена в цервикальном канале 4,2 ОЕ (0,4;12,9), уровень которой значимо отличался от остальных локусов с медианой экспрессии, равной нулю.

Экспрессия IFN-g наблюдалась преимущественно в плаценте – 10 случаев (62,5 %), и медиана составила 1,3 ОЕ (0,0;3,3), значимые различия выявлены при сравнении экспрессии мРНК IFN-g с цервикальным каналом.

Среди ТФ наиболее хорошо представлен TGF β в цервикальном канале – 1035,5 ОЕ (271,9;4874,5), что в 2 раза превосходит экспрессию в плаценте, в 5 раз околоплодные воды и в 10 раз плодные оболочки. Таким образом, минимальная экспрессия TGF β наблюдалась в плодных оболочках, это один из немногих показателей, у которого экспрессия TGF β значимо ниже в плодных оболочках, чем в остальных локусах, а экспрессия в плаценте наиболее близка к цервикальному каналу.

Экспрессия FOXP3 наиболее часто наблюдалась также в плаценте – 1,1 ОЕ (0,3;2,1) и значимо отличалась от других локусов, которые были сопоставимы между собой, экспрессия FOXP3 в них была редкой и при измерении в относительных числах – низкой. Для экспрессии RORC2 характерны сопоставимые значения во всех 4 локусах.

3.4.2 Особенности экспрессии генов иммунологических показателей при преждевременном разрыве плодных оболочек

При анализе уровня экспрессии в цервикальном канале были выявлены следующие закономерности (Таблица 49).

В цервикальном канале при ПРПО наблюдается увеличение частоты экспрессии ИЛ-6 почти в 2 раза по сравнению с группой контроля, а в количественном соотношении – в 48 раз, $p=0,02$. ИЛ-6 является

провоспалительным цитокином, хорошо зарекомендовавшим себя в качестве маркера реализации воспалительного процесса как для матери, так и для плода и в целом может служить подтверждением наличия воспалительного процесса в цервикальном канале у беременных с ПРПО. Также нами отмечено в цервикальном канале повышение экспрессии мРНК ИЛ-10 (в 2,52 раза, $p=0,06$), снижение ИЛ-18 (в 59,7 раза, $p<0,001$), CD68 (в 7,7 раза, $p=0,001$), GATA3 (в 11,9 раза, $p=0,002$). Наблюдалась тенденция к повышению TLR2 (в 1,7 раза, $p=0,054$), PTGS (в 3,7 раза, $p=0,055$).

Таблица 49 – Уровень экспрессии иммунологических показателей в группах в цервикальном канале при доношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и при физиологически протекающей беременности и целом плодном пузыре

Показатель	Основная группа (n=26)		Группа контроля (n=16)		p1	p2
	n, %	Me(Q1;Q3), OE	n, %	Me(Q1;Q3), OE		
ИЛ-1	26 (100)	3250 (2000;5278)	16 (100)	3625 (1270;7464,3)	1,0	0,63
ИЛ-4	3 (11,5)	0 (0;0)	0	0 (0;0)	0,159	0,54
ИЛ-6	20 (76,9)	5,5 (0,3;13,6)	7 (43,8)	0 (0;0,2)	0,029	0,002
ИЛ-8	24 (92,3)	2587,5 (1230;7464,3)	15 (93,8)	2380 (1035;3922,4)	0,86	0,76
ИЛ-10	24 (92,3)	2,3 (1,0;5,6)	13 (81,2)	0,9 (0,2;2,3)	0,28	0,06
ИЛ-17A	4 (15,4)	0 (0;0)	2 (12,5)	0 (0;0)	0,79	0,82
ИЛ-18	25 (100)	44,2 (11,4;243,2)	16 (100)	2638,5 (634;5205,4)	1,0	0,000
ИЛ-23	23 (88,5)	10,5 (1,5;47,4)	13 (81,2)	4,2 (0,4;12,9)	0,52	0,17
IFN-g	10 (38,5)	0 (0;0,2)	3 (18,8)	0 (0;0)	0,18	0,228
TNF α	26 (100)	27,3 (11;50,8)	16 (100)	30,6 (16,4;109,2)	1,0	0,422
TGF β	26 (100)	319,7 (100;1700)	14 (87,5)	1035,9 (271,9;4874,5)	0,06	0,21
FOXP3	12 (46,2)	0 (0;0,3)	5 (31,2)	0 (0;0,1)	0,339	0,199
RORC2	16 (61,5)	0,4 (0;1,0)	13 (81,2)	0,8 (0,2;1,6)	0,180	0,282
TLR2	23 (88,5)	16,9 (18,4;30,0)	15 (93,8)	10 (2,4;15,2)	0,57	0,054
TLR4	25 (96,2)	13,6 (5,2;23,0)	13 (81,2)	6,6 (1,9;16,9)	0,11	0,089
TLR7	15 (57,7)	0,1 (0;0,4)	9 (56,2)	0 (0;0,1)	0,927	0,460
PTGS2	24 (87,5)	72 (31,3;110)	14 (87,5)	19,5 (1,4;85,0)	0,606	0,055
MMP8	16 (61,5)	1 (0;6,8)	12 (75,0)	1,7 (0,1;5,2)	0,369	0,85
MMP9	26 (100)	31,8 (17,9;54,4)	16 (100)	15 (7,9;39,2)	1	0,114
CD68	26 (100)	159,8 (62,5;624,2)	16 (100)	1232,1 (409,3;3249)	1,0	0,001
GATA3	25 (96,2)	21,7 (5,2;189,5)	15 (93,8)	259 (82,6;812,1)	0,72	0,002

При анализе иммунологических параметров околоплодных вод были выявлены следующие закономерности (Таблица 50).

Таблица 50 – Уровень экспрессии иммунологических показателей в околоплодных водах при доношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и при физиологически протекающей беременности и целом плодном пузыре

Показатель	Основная группа (n=24)		Группа контроля (n=12)		p1	p2
	n, %	Me(Q1;Q3), OE	n, %	Me(Q1;Q3), OE		
ИЛ-1	24 (100)	878,93 (260,2;3611,0)	12 (100)	532,2 (310;1115,6)	1,0	0,142
ИЛ-4	3 (12,5)	0,0 (0,0;0,0)	0	0,0 (0,0;0,0)	0,201	0,557
ИЛ-6	10 (41,7)	0,0 (0,0;4,5)	0	0,0 (0,0;0,0)	0,009	0,046
ИЛ-8	21 (87,5)	689,46 (36,0;2645,3)	7 (58,3)	49,1 (0,0;150,9)	0,047	0,004
ИЛ-10	13 (54,2)	0,21 (0,0;3,5)	4 (33,3)	0 (0,0;0,4)	0,308	0,254
ИЛ-17A	2 (8,3)	0,00 (0,0;0,0)	0	0,0 (0,0;0,0)	0,303	0,700
ИЛ-18	23 (95,8)	14,65 (3,2;107,3)	12 (100)	73,7 (16,3;642,0)	0,473	0,044
ИЛ-23	8 (33,3)	0,00 (0,0;0,65)	3 (25,0)	0,0 (0,0;0,3)	0,609	0,687
IFN-g	7 (29,2)	0,00 (0,0;0,21)	2 (16,7)	0,0 (0,0;0,0)	0,414	0,580
TNF α	20 (83,3)	26,10 (5,01;77,15)	8 (66,7)	14,1 (0,0;54,2)	0,257	0,421
TGF β	20 (83,3)	100,77 (32,16;208,80)	10 (83,3)	200 (138,4;308,6)	1,0	0,115
FOXP3	7 (29,2)	0,00 (0,0;0,35)	4 (33,3)	00,0 (0,0;0,5)	0,376	0,907
RORC2	9 (37,5)	0,00 (0,0;0,56)	7 (58,3)	0,5 (0,0;6,5)	0,236	0,127
TLR2	12 (50,0)	0,05 (0,0;9,29)	7 (58,3)	2,0 (0,0;10,0)	0,637	0,712
TLR4	15 (62,5)	3,55 (0,0;9,64)	4 (33,3)	0,0 (0,0;1,3)	0,098	0,056
TLR7	8 (33,3)	0,00 (0,0;0,3)	4 (33,3)	0,0 (0,0;0,6)	1,0	0,960
PTGS2	15 (62,5)	8,52 (0,0;30,0)	6 (50,0)	0,3 (0,0;5,9)	0,473	0,306
MMP8	11 (45,8)	0,00 (0,0;5,9)	8 (66,7)	2,3 (0,0;10,0)	0,302	0,283
MMP9	21 (87,5)	33,70 (14,49;108,0)	6 (50,0)	10 (0,0;55,0)	0,036	0,050
CD68	24 (100)	180,1 (81,6;392,5)	12 (100)	359,8 (156,4;1416,6)	1,0	0,097
GATA3	19 (79,2)	7,4 (1,3;30,8)	8 (66,7)	27,8 (0,0;56,7)	0,414	0,651

В околоплодных водах при ПРПО наблюдается появление экспрессии ИЛ-6 у 10/24 (41,7 %), которая отсутствовала в группе контроля ($p=0,009$); экспрессия ИЛ-18 снижалась в 4,11 раза ($p=0,044$), повышение экспрессии ИЛ-8 было в 14 раз ($p=0,004$). Наблюдалась тенденция к росту TLR4 в 3,6 раза ($p=0,056$). MMP9 чаще экспрессировалась в основной группе 21/24 (87,5 %, $p=0,036$) и в количественном соотношении превышала экспрессию в группе контроля в 3,3 раза ($p=0,050$).

Анализ особенностей экспрессии мРНК иммунологических параметров на плодных оболочках представлен в Таблице 51.

Таблица 51 – Уровень экспрессии иммунологических показателей в плодных оболочках при доношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и при физиологически протекающей беременности и целом плодном пузыре

Показатель	Основная группа (n=24)		Группа контроля (n=16)		p1	p2
	n, %	Me(Q1;Q3), OE	n, %	Me(Q1;Q3), OE		
ИЛ-1	24 (100)	287,86 (82,67;683,43)	16 (100)	129,5 (47,8; 250,0)	1,0	0,071
ИЛ-4	5 (20,8)	0,00 (0,0;0,0)	4 (25,0)	0,01 (0,01;0,03)	1,0	0,814
ИЛ-6	16 (66,7)	0,30 (0,0;1,16)	6 (37,5)	0,69 (0,34;3,60)	0,106	0,132
ИЛ-8	24 (100)	105,44 (23,7;648,93)	13 (81,2)	33,49 (20,0;116,6)	0,057	0,022
ИЛ-10	21 (87,0)	1,09 (0,4;3,15)	13 (81,2)	1,20 (0,52;4,4)	0,668	0,699
ИЛ-17A	0	0,00 (0,0;0,0)	0	0,00 (0,0;0,0)	1,0	0,989
ИЛ-18	23 (95,8)	3,57 (1,7;7,55)	15 (93,8)	4,49 (1,7;11,4)	1,0	0,782
ИЛ-23	7 (29,2)	0,00 (0,0;0,2)	3 (18,8)	0,30 (1,13;0,52)	0,711	0,490
IFN-g	17 (70,8)	1,50 (0,0;13,5)	7 (43,8)	3,17 (1,29;15,62)	0,110	0,129
TNF α	24 (100)	4,49 (2,6;18,7)	14 (87,5)	4,49 (2,8;9,0)	0,154	0,241
TGF β	24 (100)	216,63 (129,5;329,9)	13 (81,2)	112,5 (36,7;182,4)	0,057	0,024
FOXP3	17 (70,8)	0,23 (0,0;1,53)	7 (43,8)	0,46 (0,28;1,95)	0,110	0,190
RORC2	11 (45,8)	0,00 (0,0;1,32)	8 (50,0)	0,85 (0,10;1,78)	1,0	0,834
TLR2	22 (91,7)	9,00 (1,95;11,87)	12 (75,0)	7,77 (3,88;10,0)	0,195	0,223
TLR4	23 (95,8)	4,15 (2,10;11,50)	15 (93,8)	7,10 (2,2;11,4)	1,0	0,776
TLR7	18 (75,0)	1,40 (0,10;3,39)	12 (75,0)	1,98 (0,99;5,40)	1,0	0,930
PTGS2	23 (95,8)	26,29 (10,15;50,80)	13 (81,2)	10,00 (8,40; 35,90)	0,283	0,116
MMP8	23 (95,8)	25,89 (11,21;59,77)	10 (62,5)	13,41 (0,70;20,00)	0,011	<0,001
MMP9	24 (100)	11,80 (1,94;47,91)	14 (87,5)	10,15 (4,49;40,00)	0,154	0,650
CD68	24 (100)	120,81 (68,65;267,90)	16 (100)	152,4 (99,55;389,6)	1,0	0,284
GATA3	24 (100)	60,50 (23,0;290,88)	16 (100)	78,6 (35,2;348,75)	1,0	0,565

В плодных оболочках наблюдались повышение экспрессии мРНК генов ИЛ-8 в 3,15 раза ($p=0,022$), $TGF\beta$ – в 1,92 раза ($p=0,024$), MMP8 – в 1,93 раза ($p<0,001$) и тенденция к повышению экспрессии ИЛ-1 – в 2,2 раза ($p=0,071$).

Это подтверждает важную роль MMP8 в патогенезе ПРПО [272]. Эти результаты свидетельствуют в пользу активации провоспалительного каскада у пациенток с ПРПО, возможно, с привлечением новых клеток-продуцентов в цервикальный канал и плодные оболочки (Таблица 52).

Таблица 52 – Уровень экспрессии иммунологических показателей в плаценте при доношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и при физиологически протекающей беременности и целом плодном пузыре

Показатель	Основная группа (n=25)		Группа контроля (n=16)		p1	p2
	n, %	Me(Q1;Q3), OE	n, %	Me(Q1;Q3), OE		
ИЛ-1	25 (100)	89,19 (58,70;165,33)	16 (100)	61,25 (23,60;121,94)	1,0	0,125
ИЛ-4	12 (48,0)	0,01 (0,00;0,05)	2 (12,5)	0,004 (0,001;0,007)	0,019	0,045
ИЛ-6	20 (80,0)	0,23(0,19;0,45)	9 (56,2)	0,20 (0,12;1,10)	0,103	0,831
ИЛ-8	25 (100)	19,24 (6,80;54,40)	16 (100)	10,68 (6,60;34,24)	1,0	0,487
ИЛ-10	24 (96,0)	1,14 (0,62;1,83)	15 (93,8)	0,98 (0,60;1,70)	0,744	0,897
ИЛ-17A	0	0,00 (0,0;0,0)	0	0,00 (0,0;0,0)	1,0	-
ИЛ-18	25 (100)	4,80 (3,62;7,46)	16 (100)	5,20 (3,00;16,3)	1,0	0,590
ИЛ-23	13 (52,0)	0,23 (0,18;1,00)	7 (43,8)	0,17 (0,10;1,0)	0,606	0,218
IFN-g	20 (80,0)	1,24 (0,46;2,97)	10 (62,5)	2,79 (1,48;4,50)	0,217	0,153
TNF α	25 (100)	3,41 (1,98;8,41)	16 (100)	3,24 (1,65;9,00)	1,0	0,901
TGF β	25 (100)	435,30 (200,0;1071,80)	16 (100)	433,25 (262,7;800,0)	1,0	0,979
FOXP3	23 (92,0)	0,85 (0,49;2,24)	14 (87,5)	1,38 (0,32;2,2)	0,636	0,742
RORC2	20 (80,0)	0,49 (0,30;1,66)	12 (75,0)	0,60 (0,36;2,02)	0,706	0,612
TLR2	24 (96,0)	6,11 (2,69;10,00)	15 (93,8)	7,30 (2,40;10,0)	0,744	0,805
TLR4	24 (96,0)	8,09 (4,20;9,65)	15 (93,8)	7,10 (5,60;9,00)	0,744	0,718
TLR7	24 (96,0)	4,19 (2,90;6,57)	14 (87,5)	4,64 (3,64;5,20)	0,308	0,809
PTGS2	24 (96,0)	8,13 (1,82;23,6)	16 (100)	10,00 (1,50;30,00)	1,0	1,000
MMP8	23 (92,0)	10,0 (2,24;20,62)	13 (81,2)	10 (1,80;15,00)	0,305	0,419
MMP9	25 (100)	16,7 (6,8;50,0)	16 (100)	10 (4,06;14,89)	1,0	0,199
CD68	25 (100)	101,53 (82,47;120,70)	16 (100)	145,25 (84,04;243,20)	1,0	0,141
GATA3	25 (100)	246,6 (159,42;693,32)	16 (100)	336,1 (255,57;895,00)	1,0	0,219

При анализе иммунологических параметров экспрессии мРНК в плаценте при ПРПО обращает на себя внимание повышение ИЛ-4 в 2,5 раза ($p=0,045$) по сравнению с группой контроля. По другим генам в плаценте значимых различий в экспрессии выявлено не было (Таблица 52).

Экспрессия мРНК ИЛ-4 наблюдалась только у пациенток основной группы в цервикальном канале (11,5 %) и околоплодных водах (12,5 %) с достаточно низкой частотой экспрессии. Тогда как в обеих группах экспрессия ИЛ-4 определялась как в плодных оболочках, так и в плаценте, однако для основной группы эти показатели статистически значимо были выше. Получается, что экспрессия ИЛ-4 в цервикальном канале, а тем более в околоплодных водах не является нормой накануне родов. А вот для плодных оболочек и плаценты экспрессия мРНК ИЛ-4 на низком уровне возможна, однако при ПРПО частота экспрессии ИЛ-4 значимо увеличивается, что можно расценить как одно из патогенетических звеньев ПРПО.

В прогностическом аспекте необходимо оценить, зависит ли особенность экспрессии мРНК плаценты от массы плаценты, массы плода и плодово-плацентарного коэффициента. С помощью корреляций Пирсона, Спирмена, а также теста Краскела–Уоллиса установлено отсутствие влияния массы плаценты, плода и ППК на экспрессию мРНК генов изучаемых иммунологических параметров.

3.4.3 Особенности экспрессии мРНК генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, трансформирующих факторов, Toll-подобных рецепторов и металлопротеиназ в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте в зависимости от качественного и количественного состава микроорганизмов

Нами был проведен анализ экспрессии цитокинов цервикального канала в зависимости от выраженности дисбиоза цервикального канала. В результате проведенного анализа значимые отличия были выявлены только для экспрессии

мРНК ИЛ-6: при нормоценозе (содержание лактобацилл более 80 %) – 0,175 (0,0;3,35) ОЕ, при умеренном дисбиозе (содержание лактобацилл 20–80 %) – 6,971 (0,0;12,7) ОЕ и при выраженном дисбиозе (содержание лактобацилл менее 20 %) – 9,4 (2,0;21,4) (Рисунок 14).

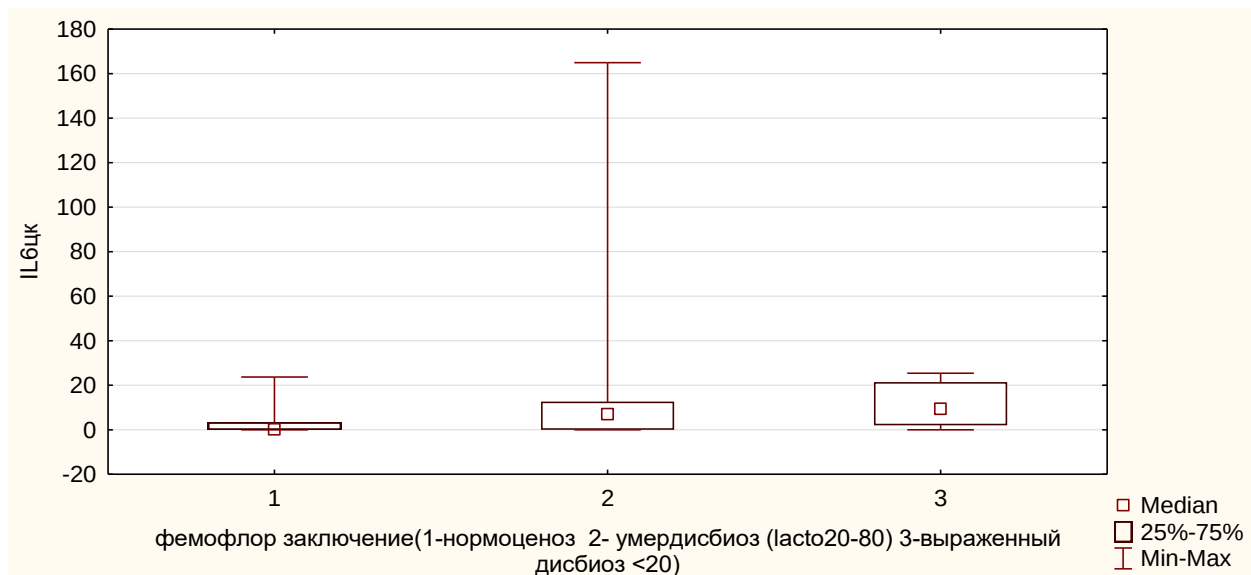


Рисунок 14 – Соотношение экспрессии мРНК гена ИЛ-6 при нормоценозе цервикального канала – лактоцилл более 80 % (1), умеренном дисбиозе – лактобацилл 20–80 % (2), выраженном дисбиозе – лактобацилл менее 20 % (3). Примечание: сравнение проведено с помощью критерия Манна–Уитни, ($p_{1-2}=0,231$; $p_{1-3}=0,021$; $p_{2-3}=0,561$)

В зависимости от лидирования микроорганизмов нами также был проведен анализ экспрессии генов, и значимые различия в группах были получены для уровня ИЛ-1, ИЛ-18 (Таблица 53). Самая низкая экспрессия мРНК генов ИЛ-1, ИЛ-18 наблюдалась у пациенток с преобладанием аэробов в цервикальном канале, а самая высокая – у пациенток, в цервикальном канале которых были выявлены только *Lactobacillus spp.*

Общепринятая характеристика дисбиоза влагалища не в полной мере отражает наши результаты исследования мазка цервикального канала с помощью теста «Фемофлор-16». Согласно нашим результатам многомерного математического анализа, наибольшую роль в развитии ПРПО играет снижение содержания *Lactobacillus spp.* ниже 99,3 %.

Таблица 53 – Особенности экспрессии цитокинов при различных особенностях микробиоты цервикального канала

Показатель	Преобладание <i>Lactobacillus spp.</i> (n=24)	Преобладание аэробов (n=3)	Преобладание анаэробов (n=15)	P1 (Критерий Краскела–Уоллиса)	P2 (Критерий Манна–Уитни)
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)		
ИЛ--1	5210,0 (2379,0; 7902,0)	1270,0(490,0;2030,0)	3250,0 (812,0;4000,0)	p=0,047	P ₁₋₂ =0,048 P ₁₋₃ =0,071 P ₂₋₃ =0,260
ИЛ18	481,0 (74,00;3741,00)	29,2 (11,4;1265,8)	71,0 (5,9;243,2)	p =0,033	P ₁₋₂ =0,263 P ₁₋₃ =0,012 P ₂₋₃ =0,767

Действительно, бактериальный вагиноз является важным фактором риска ПРПО как при доношенной, так и недоношенной беременности. Однако не всегда этот фактор ведущий, что доказывает наше исследование: ни у одной пациентки не было клинических проявлений БВ в обеих группах, согласно тесту «Фемофлор-16», содержание *Lactobacillus spp.* менее 80 % наблюдалось у 14 пациенток (58,3 %), согласно нашему критерию (содержание *Lactobacillus spp.* менее 99,3 % в цервикальном канале), диагностировано у 12 пациенток (50,0 %). Соответственно, у половины беременных уменьшение содержания лактобацилл как триггер ПРПО не работает. Мы решили провести сравнение экспрессии мРНК цитокинов в группе ПРПО с и без снижения уровня лактобацилл и группы контроля без снижения уровня лактобацилл (таблица 55). При сравнении всех обследованных с уровнем *Lactobacillus spp.* ниже 99,3 % и выше 99,3 % в основной группе и контрольной группе (*Lactobacillus spp.* выше 99,3 %) показатели экспрессии ИЛ-6 у женщин основной группы с уровнем *Lactobacillus spp.* ниже 99,3 % в 12 раз были выше по сравнению с двумя другими группами, экспрессия TGFβ также была снижена в основной группе с уровнем *Lactobacillus spp.* ниже 99,3 % в 9,4 раза по сравнению с пациентками основной группы и уровнем *Lactobacillus spp.* выше 99,3 % (p=0,067) и в 7,3 раза по сравнению с контрольной группой (p=0,031). Для экспрессии ИЛ-18, CD68, GATA3 значимые различия были получены при сравнении основной и контрольной групп независимо от уровня *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале. Соответственно, повышение ИЛ-6 в первую очередь ассоциировано с дисбиотическими изменениями цервикального канала, а снижение ИЛ-18, CD68,

GATA3 в данном случае является универсальным изменением у пациенток с ПРПО (Таблица 54).

Таблица 54 – Особенности экспрессии мРНК цитокинов в цервикальном канале в зависимости от относительного содержания лактобацилл

Показатель	<i>Lactobacillus spp.</i> ниже 99,3 % (n=12)	<i>Lactobacillus spp.</i> выше 99,3 % (n=14)	Контроль <i>Lactobacillus spp.</i> выше 99,3 % (n=14)	P1 (Критерий Краскела– Уоллиса)	P2 (Критерий Манна– Уитни)
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)		
ИЛ6	12,3 (2,9;21,5)	0,7 (0,0;9,6)	0,1 (0,0;0,2)	p=0,002	P ₁₋₂ =0,044 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,091
ИЛ18	50,5 (12,5;164;9)	43,2 (5,5;389,6)	3365,6 (267,9;5205,4)	p =0,001	P ₁₋₂ =0,979 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,003
TGFβ	140,8 (73,7;597,9)	1322,72 (100,0;2800,0)	1035,93 (378,9;3249,0)	P=0,061	P ₁₋₂ =0,067 P ₁₋₃ =0,031 P ₂₋₃ =0,712
CD68	226,5 (75,4;595,1)	109,1 (50,8;624,2)	1232,1 (318,6;3249,0)	P=0,012	P ₁₋₂ =1,000 P ₁₋₃ =0,008 P ₂₋₃ =0,016
GATA3	34,4 (8,5;177,4)	17,7 (1,5;189,5)	259,0 (56,3;1000,0)	P=0,021	P ₁₋₂ =0,503 P ₁₋₃ =0,028 P ₂₋₃ =0,015

Таким образом, изменение соотношения *Lactobacillus spp.* в сторону его снижения закономерно приводит к росту экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-6 (маркера инфекции) и снижению TGFβ (блокатор активации лимфоцитов и макрофагов, активатор апоптоза, наиболее известный профибротик, выработка возрастает на фоне оксидативного стресса). С другой стороны, TGFβ относится к противовоспалительным медиаторам, и это объясняет его снижение на фоне дисбиотических изменений цервикального канала (относительное число *Lactobacillus spp.* менее 99,3 %).

На данном этапе можно выделить иммунные показатели, связанные с ПРПО в целом (повышение ИЛ-6 в 48,0 раз, TLR2 в 1,7 раза, снижение ИЛ-18 в 59,7 раза, CD68 в 7,7 раза, GATA3 в 11,9 раза) и ассоциированные с дисбиотическими изменениями цервикального канала (повышение ИЛ-6 в 123,0 раза и снижение TGFβ в 7,4 раза).

Есть мнение, что дисбаланс цитокинов сам по себе приводит к ПРПО и является дублирующим механизмом начала родовой деятельности. У пациенток с ПРПО при высоком уровне *Lactobacillus spp.* (т. е. в отсутствие дисбиоза) в цервикальном канале наблюдалось снижение ИЛ-18 в 77,9 раз, GATA3 в 11,3 раз и CD68 в 14,6 раз. Тогда как у пациенток с уровнем *Lactobacillus spp.* ниже 99,3 % задействованы были еще такие классические маркеры воспалительного процесса, как ИЛ-6 в цервикальном канале.

Анализ особенности экспрессии цитокинов в околоплодных водах в зависимости от наличия в них общей бактериальной массы

Нами был проведен анализ особенностей экспрессии генов мРНК цитокинов у пациенток в группах в зависимости от наличия и отсутствия различных микроорганизмов. При сравнении в контрольной группе все показатели (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α , ИЛ-17A, ИЛ-18, ИЛ-23, IFN-g, ИЛ-4, ИЛ-10, TLR2, TLR4, TLR7, GATA3, RORC2, FOXP3, TGF β , CD68, PTGS2, MMP8, MMP9) не различались.

В основной группе в околоплодных водах наблюдалась экспрессия ИЛ-6 в 10 случаях (41,7 %), в 8 из них наблюдалась ОБМ в околоплодных водах (80 %).

В околоплодных водах экспрессия ИЛ-6 наблюдалась только у пациенток с ОБМ + ($p=0,034$). При сравнении количественных эквивалентов значимые различия были получены ИЛ-10 в 25 раз ($p=0,043$), TNF α в 78,92 раза ($p=0,004$), TLR2 в 6,9 раза (0,005), PTGS2 в 13,7 раза ($p=0,003$), RORC2 в 41 раз выше (0,032), наблюдалась тенденция к повышению ИЛ-8 ($p=0,064$) (Таблица 55).

Нами были проанализированы взаимосвязи выявленных микроорганизмов по семействам и особенностям экспрессии мРНК цитокинов. Значимые различия наблюдались при выявлении в околоплодных водах *Enterobacteriaceae spp.* – экспрессия мРНК GATA3 повышена в 12,7 раза (74,8 (11,4;94,7) ОЕ и 5,9 (0,0;26,3) ОЕ, $p=0,003$). При выявлении анаэробов в ОБ наблюдается повышение ИЛ-1 в 17,9 раза, TNF α в 21,3 раза, PTGS2 в 6,9 раза, ИЛ-6 экспрессировался только при выявлении анаэробов в ОБ.

Таблица 55 – Особенности экспрессии иммунологических показателей в околоплодных водах в зависимости от выявления ДНК микроорганизмов в основной группе

Показатель	ОБМ в околоплодных водах + (N=9)			ОБМ в околоплодных водах – (N=11)			Критерий Манна-Уитни (p)
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
ИЛ-1	640,00	271,65	5290,75	520,41	143,95	1250,57	0,111
ИЛ-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,685
ИЛ-6	4,50	0,00	11,50	0,00	0,00	0,00	0,034
ИЛ-8	184,75	16,75	4053,20	82,50	0,00	333,05	0,064
ИЛ-10	0,25	0,00	4,30	0,00	0,00	0,31	0,043
ИЛ-17А	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
ИЛ-18	20,15	4,65	91,55	11,10	1,70	213,84	0,931
ИЛ-23	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	0,140
IFN-g	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00	0,385
TNF α	55,15	9,65	135,85	0,69	0,00	29,20	0,004
TGF β	149,45	77,70	217,62	94,19	0,00	233,95	0,132
FOXP3	0,00	0,00	0,60	0,00	0,00	0,00	0,164
RORC2	0,41	0,00	2,40	0,00	0,00	0,00	0,032
TLR2	6,89	0,00	17,30	0,00	0,00	0,05	0,005
TLR4	0,55	0,00	7,75	0,00	0,00	5,94	0,728
TLR7	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00	0,15	0,434
PTGS2	13,72	0,00	35,60	0,00	0,00	1,60	0,003
MMP8	1,00	0,00	5,90	0,00	0,00	7,50	0,908
MMP9	35,20	0,00	98,10	16,49	0,00	66,23	0,259
CD68	181,45	88,15	1018,7	203,55	66,29	392,53	0,885
GATA3	17,20	1,90	39,87	0,60	0,00	27,75	0,417
<i>Enterobacteriaceae spp. +</i>				<i>Enterobacteriaceae spp. -</i>			
GATA3	74,8	11,4	94,7	5,9	0	26,3	0,003
Анаэробы +				Анаэробы -			
IL1	8340,0	2297,4	13360,0	466,5	203,1	1000,0	0,008
IL6	16,7	2,8	38,5	0,0	0,0	0,0	0,008
IL8	6960,0	189,5	27860,0	250,0	33,5	1148,7	0,138
TNF α	192,1	38,5	2027,9	9,0	1,4	29,2	0,019
PTGS2	30,0	15,6	80,0	0,0	0,0	11,8	0,026
MMP9	93,0	20,0	153,9	29,2	0,2	82,5	0,596

Экспрессия ИЛ-8 и MMP9 не зависела от наличия ОБМ, *Enterobacteriaceae spp.*, анаэробов в ОВ, но значительно повышалась в основной и контрольной группах, что говорит в пользу универсальности изменения данных показателей при любых этиопатогенетических стимулах ПРПО.

Для оценки взаимосвязей ОБМ ОВ, экспрессии мРНК и биохимических параметров ОВ, а также СРБ крови нами был проведен корреляционный анализ Спирмена. ОБМ в водах статистически значимо коррелировала с СРБ в водах ($r=0,37$) и СРБ в крови ($r=0,48$), а также с большинством провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 ($r=0,38$), ИЛ-6($r=0,57$), ИЛ-8 ($r=0,34$), ИЛ-10 ($r=0,40$) ИЛ-17($r=0,38$), TNF α ($r=0,61$), RORC2 ($r=0,42$), TLR2 ($r=0,50$), PTGS ($r=0,51$). Данные результаты получены независимо от целостности плодного пузыря и демонстрируют единый механизм запуска провоспалительного каскада с активацией TLR2, играющих важную роль в реализации антибактериального врожденного иммунитета. При этом значимые положительные корреляции между собой имел треугольник СРБ крови/СРБ ОВ/ИЛ-6.

По данным литературы, эти маркеры входят в список валидизированных маркеров воспалительного процесса в родах. Для СРБ границей нормы служат 5 мг/л, а для ИЛ-6 свыше 2,5пг/мл в АЖ является маркером внутриматочного воспаления, а свыше 11, 4 пг/мл – интранатального инфицирования [379].

Взаимосвязь между выявленными микроорганизмами и экспрессией мРНК иммунологических параметров на плодных оболочках

Значимых различий в группах в зависимости от наличия ОБМ выявлено не было, но при анализе изолированно представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* были выявлены следующие отличия (Таблица 56).

Таблица 56 – Особенности экспрессии мРНК на плодных оболочках в зависимости от выявления ДНК представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.*

Показатель	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> + (n=8)			<i>Enterobacteriaceae spp.</i> – (n=33)			Критерий Манна-Уитни (Z, p)
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
ИЛ6	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00	1,12	Z=2,319; p=0,020
ИЛ8	7,29	0,00	25,00	88,40	25,38	250,00	Z=2,484; p=0,013
IFN-g	0,00	0,00	0,43	1,29	0,00	9,62	Z=1,892; p=0,059
FOXP3	0,00	0,00	0,00	0,24	0,00	1,20	Z=2,385; p=0,017
RORC2	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	1,05	Z=2,484; p=0,013
TLR2	0,00	0,00	10,00	7,29	2,20	11,05	Z=1,908; p=0,056
MMP8	0,56	0,00	15,00	15,86	7,29	45,61	Z=2,253; p=0,024

Во всех случаях выявления бактерий представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* мы наблюдали снижение таких показателей воспалительного процесса, как ИЛ-6 ($p=0,020$), ИЛ-8 ($p=0,013$), MMP8 ($p=0,024$), а также ТФ: FOXP3 ($p=0,017$), RORC2 ($p=0,013$). Наблюдалась тенденция к снижению TLR2 ($p=0,056$). Учитывая тот факт, что представители семейства *Enterobacteriaceae spp.* были выявлены в 16,7 % основной группы и 26,3 % контрольной группы ($p=0,25$), можно сделать выводы, что наличие *Enterobacteriaceae spp.* является физиологическим процессом и, наоборот, стабилизирует провоспалительный каскад во время беременности. Возможно, антигенное презентирование данного вида микроорганизмов происходит на протяжении всей беременности и является нормой течения беременности и никак не связано ни с активацией родовой деятельности, ни с ПРПО.

Только в основной группе у 25 % обследованных на плодных оболочках выявлены анаэробы, мы наблюдали у этих пациенток по сравнению с группой контроля увеличение экспрессии ИЛ-1 в 5,8 раза ($p=0,001$), ИЛ-8 в 16,9 раза ($p=0,042$), TNF α в 4,8 раза ($p=0,042$), TGF β в 2,9 раза ($p=0,008$), TLR2 в 3,8 раза ($p=0,034$), а MMP8 в 60 раз ($p=0,046$). Для плодных оболочек без анаэробов по сравнению с контролем наблюдалось только значимое повышение MMP8 в 28,2 раза ($p=0,026$) (Таблица 57).

Таким образом, универсальным механизмом ПРПО является повышение экспрессии в плодных оболочках MMP8, к которому могут приводить разные механизмы, в случае присутствия анаэробов активируется провоспалительный каскад.

При сравнении по неидентифицированным видам значимых различий в иммунологических показателях выявлено не было.

Нами был проведен корреляционный анализ связей экспрессии цитокинов на плодных оболочках и уровнем СРБ в сыворотке крови и околоплодных водах.

Таблица 57 – Особенности экспрессии мРНК на плодных оболочках в зависимости от выявления ДНК облигатных анаэробов

Показатель	Анаэробы + (n=5)	Анаэробы – (n=16)	Контроль (n=16)	P1 (Критерий Краскела- Уоллиса)	P2 (Критерий Манна- Уитни)
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)		
ИЛ-1	757,8 (659,7;870,6)	105,0 (64,7;358,0)	129,5 (47,8;250,0)	p=0,009	P ₁₋₂ =0,018 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,678
ИЛ-8	500,0 (38,5;757,8)	90,7 (12,4;650,0)	29,5 (4,6;102,5)	p =0,050	P ₁₋₂ =0,432 P ₁₋₃ =0,042 P ₂₋₃ =0,108
TNF α	19,2 (5,9;46,7)	4,3 (1,4;15,9)	4,0 (1,4;9,0)	P=0,129	P ₁₋₂ =0,147 P ₁₋₃ =0,042 P ₂₋₃ =0,521
TGF β	329,9 (233,3;400,0)	200,0 (91,2;308,5)	112,5 (36,7;182,5)	P=0,065	P ₁₋₂ =0,246 P ₁₋₃ =0,008 P ₂₋₃ =0,140
TLR2	20,0 (8,4;20,6)	9,8 (1,7;11,0)	5,2 (0,6;10,0)	P=0,105	P ₁₋₂ =0,147 P ₁₋₃ =0,034 P ₂₋₃ =0,341
MMP8	30,0 (27,2;51,5)	14,1 (8,6;41,8)	0,5 (0;19,5)	P=0,008	P ₁₋₂ =0,147 P ₁₋₃ =0,046 P ₂₋₃ =0,026

В группе контроля положительные корреляции СРБ в околоплодных водах наблюдались с уровнем TLR2 ($r=0,67$) и с MMP8 ($r=0,51$), с другими показателями значимых корреляций не было, а при ПРПО наблюдалась, наоборот, отрицательная корреляция СРБ в околоплодных водах с TLR2 на плодных оболочках ($r=-0,40$), положительная корреляция наблюдалась с ИЛ-4 ($r=0,57$).

Взаимосвязь между выявленными микроорганизмами и экспрессией иммунологических параметров в плаценте

В присутствии лабораторной ОБМ в тканях плаценты нами были получены парадоксальные результаты: снижение уровня основных наиболее известных показателей, ответственных за воспалительный процесс: ИЛ-1 ($p=0,04$), TNF α ($p=0,03$), PTGS2 ($p=0,03$), MMP9 ($p<0,001$), к снижению FOXP3 ($p=0,05$) (Таблица 58).

Трудно отследить причинно-следственную связь в данной ситуации, т. к. обычно микробная инвазия приводит к повышению данных цитокинов (подобную связь мы наблюдали в отношении облигатных анаэробов. на плодных оболочках). Можно предположить, что присутствие бактериальной массы в плаценте

возможно только у беременных с исходно сниженной способностью к экспрессии данных цитокинов.

Таблица 58 – Особенности экспрессии иммунологических показателей в зависимости от выявления ОБМ в плаценте

Показатель	ОБМ + (n=31)			ОБМ – (n=11)			Критерий Манна-Уитни	
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Z	p
ИЛ-1	70,00	24,65	94,73	116,63	82,47	390,00	-2,10	0,04
ИЛ-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,78	0,43
ИЛ-6	0,14	0,00	0,30	0,21	0,20	0,40	-1,12	0,26
ИЛ-8	11,87	4,28	39,24	60,00	10,00	71,79	-1,45	0,15
ИЛ-10	0,99	0,55	1,70	1,29	0,85	3,65	-0,73	0,47
ИЛ-17А	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		
ИЛ-18	4,80	3,00	8,14	7,10	4,19	11,00	-0,55	0,58
ИЛ-23	0,00	0,00	0,18	0,13	0,00	2,24	-1,15	0,25
IFN-g	0,59	0,00	2,18	1,82	0,49	3,17	-1,08	0,28
TNF α	2,49	1,65	4,78	9,00	4,81	18,20	-2,22	0,03
TGF β	435,29	203,10	750,0	900,00	353,55	13000,00	-1,61	0,11
FOXP3	0,67	0,24	1,72	1,48	0,98	27,20	-1,99	0,05
RORC2	0,33	0,10	0,61	0,91	0,46	2,96	-1,73	0,08
TLR2	5,54	2,30	10,00	10,00	0,90	33,49	-0,60	0,55
TLR4	7,45	4,45	9,00	7,10	2,09	8,37	0,50	0,61
TLR7	4,19	2,80	5,55	3,90	2,20	16,75	-0,38	0,71
PTGS2	5,75	1,07	17,29	20,00	20,00	176,7	-2,19	0,03
MMP8	5,31	1,00	14,79	11,80	4,19	20,62	-1,14	0,26
MMP9	10,00	3,70	18,97	50,00	20,00	88,39	-3,08	<0,001
CD68	106,96	82,47	183,1	119,90	88,39	267,9	-0,58	0,56
GATA3	313,20	213,92	790,0	164,94	151,80	965,9	0,50	0,61

Учитывая то, что в основном ОБМ была представлена *Enterobacteriaceae* spp., нами проведен анализ экспрессии уровня цитокинов в зависимости от присутствия данного семейства (Таблица 59).

В присутствии представителей *Enterobacteriaceae* spp. наблюдались значимое снижение экспрессии мРНК FOXP3 ($p=0,02$) и повышение TLR2 ($p=0,02$), что закономерно, т. к. TLR2 являются первыми рецепторами, реагирующими на бактериальное вторжение. Наблюдались тенденция к снижению ИЛ-10 ($p=0,05$) и повышение PTGS ($p=0,06$). В присутствии анаэробов определялось повышение экспрессии мРНК FOXP3 4,44 (2,12;16,56) OE относительно группы контроля – 0,64 (0,24;1,48) OE ($p=0,02$).

Таблица 59 – Особенности экспрессии иммунологических показателей в зависимости от выявления ДНК представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* в плаценте

Показатель	<i>Enterobacteriaceae spp. +</i> (n=8)			<i>Enterobacteriaceae spp. –</i> (n=33)			Критерий Манна–Уитни	
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Z	p
ИЛ-1	70,00	20,00	190,00	85,43	47,40	153,89	0,59	0,56
ИЛ-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,68	0,09
ИЛ-6	0,00	0,00	1,10	0,20	0,09	0,35	1,42	0,16
ИЛ-8	30,00	10,00	40,00	14,16	3,40	54,40	-0,26	0,79
ИЛ-10	0,40	0,00	1,40	1,06	0,64	1,95	1,92	0,05
ИЛ-17A	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,02	0,99
ИЛ-18	9,00	2,80	23,00	4,80	3,00	7,29	-0,74	0,46
ИЛ-23	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,21	1,52	0,13
IFN-g	3,17	0,00	5,52	0,59	0,00	1,82	-1,20	0,23
TNF α	4,40	1,70	9,00	2,88	1,70	7,81	-0,54	0,59
TGF β	700,00	435,28	800,00	407,11	200,00	1148,7	-0,81	0,42
FOXP3	0,00	0,00	1,29	0,91	0,32	2,24	2,27	0,02
RORC2	1,95	0,00	5,15	0,37	0,10	0,74	-0,50	0,62
TLR2	10,00	10,00	10,00	4,98	1,80	10,00	-2,43	0,02
TLR4	7,10	0,00	9,00	7,45	4,40	8,97	0,50	0,62
TLR7	4,80	3,00	9,60	4,19	2,40	5,90	-0,68	0,50
PTGS2	20,00	10,00	40,00	5,75	1,05	20,00	-1,87	0,06
MMP8	10,00	0,00	10,00	6,00	1,10	20,00	0,61	0,54
MMP9	10,00	10,00	25,38	10,15	4,81	31,25	-0,57	0,57
CD68	151,80	94,70	493,10	103,32	82,47	189,50	-1,37	0,17
GATA3	790,00	243,20	1265,80	282,62	164,94	493,10	-1,58	0,11

Присутствие «неидентифицированной» бактериальной массы было выявлено в составе других представителей микроорганизмов в 24 случаях из 42 обследованных (50 %), при этом в моновиде они выявлены у 20 родоразрешенных из 42 обследованных (47,6 %), у этих пациенток наблюдалась сниженная экспрессия мРНК TNF α (p=0,01), TGF β (p=0,02), TLR2 (p=0,03), PTGS2 (p=0,01), MMP9 (p<0,001), CD68 (p=0,03). Три из них относятся к маркерам воспаления, и их снижение можно расценить двояко. Одна гипотеза: истощение резервов на борьбу с присутствием микроорганизмов. Другая гипотеза: исходно низкая их экспрессия позволяет микроорганизмам беспрепятственно присутствовать в тканях плаценты (Таблица 60).

Таблица 60 – Особенности экспрессии иммунологических показателей в зависимости от выявления ДНК неидентифицированных представителей в плаценте

Показатель	Неидентифицированные МО + (n=20)			Неидентифицированные МО – (n=22)			Критерий Манна–Уитни	
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Z	p
ИЛ-1	61,25	21,35	92,37	88,39	70,00	240,00	-1,68	0,09
ИЛ-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,78	0,43
ИЛ-6	0,20	0,08	0,30	0,19	0,00	0,40	0,26	0,79
ИЛ-8	10,15	2,90	31,93	30,00	10,00	70,00	-1,88	0,06
ИЛ-10	0,99	0,60	1,70	1,00	0,40	1,70	0,08	0,94
ИЛ-17A	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,99
ИЛ-18	4,34	2,90	5,60	7,10	4,19	14,40	-1,71	0,09
ИЛ-23	0,07	0,00	0,17	0,00	0,00	0,23	-0,03	0,98
IFN-g	0,46	0,05	1,48	1,95	0,00	3,40	-1,49	0,14
TNF α	2,05	1,25	4,05	7,10	2,24	16,75	-2,60	0,01
TGF β	318,84	194,75	520,43	700,00	435,28	1071,80	-2,35	0,02
FOXP3	0,62	0,27	1,34	1,29	0,43	2,96	-1,13	0,26
RORC2	0,33	0,10	0,50	0,74	0,00	2,96	-1,21	0,23
TLR2	4,50	2,00	6,32	10,00	4,19	10,00	-2,18	0,03
TLR4	7,80	4,15	9,64	7,10	4,50	9,00	0,29	0,77
TLR7	4,19	2,50	5,00	4,80	3,00	8,40	-0,94	0,35
PTGS2	2,80	0,55	10,00	20,00	4,81	40,00	-2,63	0,01
MMP8	2,25	0,65	13,50	10,00	2,24	17,90	-1,10	0,27
MMP9	6,36	1,65	11,08	20,00	10,00	60,00	-3,27	0,00
CD68	89,94	78,30	129,30	120,70	94,70	267,94	-2,18	0,03
GATA3	258,97	206,63	341,74	790,00	153,89	1000,00	-1,67	0,10

PTGS2 относится к основным инициаторам родового акта, и его низкое содержание на фоне наличия ОБМ в целом и неидентифицированной ОБМ в частности наводит на мысль о непосредственном участии в родовом акте плацентарной микробиоты, а присутствие данных неидентифицированных микроорганизмов играет, вероятно, протекторную роль в инициации родовой деятельности.

Что касается уровня СРБ в околоплодных водах и системном кровотоке матери: значимых корреляций с экспрессией цитокинов плацентой выявлено не было. В случае воспалительного процесса в плаценте, вероятнее всего, уровень СРБ в околоплодных водах и в системном кровотоке положительно коррелировал с провоспалительными цитокинами, что подтверждают источники литературы

[379], однако в данной группе обследуемых признаков воспаления не было и продолжительность безводного периода не превышала 2 часов.

3.5 Морфологические особенности последа у родильниц с преждевременным разрывом плодных оболочек

Обязательным критерием оценки состояния плаценты является анализ виллезного дерева, а именно терминальных ворсин хориона, которые являются определяющей составляющей сопоставления срока беременности и гистологической структуры плаценты.

3.5.1 Особенности патогистологических изменений плаценты и плодных оболочек при преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от тактики ведения родов

В результате сравнения основной группы и группы сравнения было выявлено, что при ПРПО ниже частота соответствия плаценты сроку ($p < 0,001$), реже нарушены процессы созревания ворсин ($p = 0,011$), реже выявляется патологическая незрелость ворсин ($p = 0,009$), однако только в этой группе были выявлены незрелые ворсины. Инволютивно-дистрофические процессы и компенсаторные реакции в группах не различались, гистологический диагноз плацентарной недостаточности 1–3-й степени чаще приходился на группу сравнения (Таблица 61).

Что касается инфекционного компонента, то в целом, его частота была выше в группе сравнения, что на первый взгляд кажется парадоксальным, однако имеет обоснованное объяснение – по данным Sarah Hamilton (2011), инфильтрация макрофагами накануне родов базальной и плацентарной пластинки децидуа является закономерным процессом в реализации каскада родовой деятельности. И действительно пациентки группы сравнения имели более высокую частоту париетального ХА и децидуита [369].

Таблица 61 – Особенности морфологических изменений плаценты и плодных оболочек при преждевременном разрыве плодных оболочек

Признак	Основная группа (n=275)	Группа сравнения (n=106)	Примечания
Соответствие плаценты сроку	134 (48,7)	74 (69,8)	$X^2=13,720$; df=1; p<0,001
Гипоплазия	26 (9,5)	13 (12,3)	$X^2=0,657$; df=1; p=0,418
Нарушение созревания ворсин нет 1-я степень 2-я степень	147 (53,5) 106 (38,5) 22 (8,0)	39 (36,8) 58 (54,7) 9 (8,4)	$X^2=9,022$; df=1; p=0,011
Патологическая незрелость: нет промежуточные незрелые	149 (54,2) 124 (45,1) 2 (0,7)	40 (37,7) 66 (62,3) 0	$X^2=9,467$; df=2; p=0,009
Диссоциированное развитие	24 (8,8)	9 (8,5)	$X^2=0,009$; df=1; p=0,926
Нарушение ветвления	57 (20,9)	19 (17,9)	$X^2=0,416$; df=1; p=0,519
Стеноз сосудов (пуповина/ опорные ворсины)	78 (21,8)	5 (4,7)	$X^2=25,108$; df=1; p<0,001
Инволютивно-дистрофические изменения 1-й степени 2-й степени 3-й степени	94 (34,2) 96 (34,9) 85 (30,9)	31 (29,2) 37 (34,9) 38 (35,8)	$X^2=1,147$; df=2; p=0,564
Кальцинаты	4 (1,5)	0	$X^2=1,558$; df=1; p=0,212
Компенсаторные реакции 1-й степени 2-й степени 3-й степени	30 (10,9) 139 (50,5) 106 (38,5)	5 (4,7) 57 (53,8) 44 (41,5)	$X^2=3,519$; df=2; p=0,172
Фуникулит, флебит, васкулит	46(16,7)	8 (7,5)	$X^2=5,301$; df=1; p=0,021
Плацентарный ХА/децидуит очаговый диффузный	24 (8,7) 18 (6,5)	14 (13,2) 1 (0,9)	$X^2=6,366$; df=2; p=0,041
Париетальный ХА/децидуит (очаговый/ диффузный)	151 (54,9) 40 (14,5)	72 (67,9) 12 (11,3)	$X^2=5,433$; df=2; p=0,066
Базальный децидуит очаговый диффузный	79 (28,7) 18 (6,5)	16 (15,1) 1 (0,9)	$X^2=14,557$; df=2; p=0,001
Виллузит/Интервиллузит	24 (8,7)	4 (3,8)	$X^2=2,757$; df=1; p=0,097
Недостаточность плаценты: нет 1-й степени 2–3-й степени	57 (20,7) 141 (51,3) 77 (28,0)	6 (5,7) 64 (60,4) 36 (34,0)	$X^2=12,629$; df=3; p=0,002
Лимфоцитарная инфильтрация	114 (41,4)	64 (60,4)	$X^2=11,006$; df=1; p=0,001
Лейкоцитарная инфильтрация	94 (34,1)	52 (49,1)	$X^2=7,162$; df=1; p=0,008
Особенности пуповины – без особенностей – извитая – краевое – отек – варикоз пуповины	137 (74,1) 19 (10,3) 24 (13,0) 5 (2,7) 0	66 (62,3) 26 (24,5) 8 (7,5) 1 (0,9) 5 (4,7)	$X^2=21,744$; df=4; p<0,001
Масса плаценты	422,8 (62,4)	432,5 (59,1)	T=-1,340; p=0,18
Плацентарно-плодовый показатель	0,12 (0,02)	0,13 (0,01)	T=-0,155; p=0,87

Воспалительные изменения, характерные для плода (фуникулит, флебит, васкулит), наблюдались в 2 раза чаще в основной группе ($p=0,021$), также в 2 раза чаще наблюдался базальный децидуит, причем если выделять диффузный базальный децидуит, то его частота превышала таковую в группе сравнения в 6 раз.

Еще одним маркером воспалительного процесса является стеноз (васкулит) сосудов пуповины и опорных ворсин, его частота в основной группе 5 раз была выше, чем в группе контроля (78 (21,8 %) и 5 (4,7 %), $p<0,001$). Значимых различий по характеру предполагаемого возбудителя (лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация) нами выявлено не было. Частота виллузита/интервиллузита в основной группе составила 24 случая (8,7 %) и в контрольной группе 4 случая (3,8), однако разница была статистически не значима. Основными прогностически неблагоприятными показателями патологоанатомического исследования плаценты для плода является наличие фуникулита, флебита, васкулита.

Особенности патогистологических изменений плаценты и плодных оболочек при ПРПО в подгруппах

Для оценки особенностей морфологических изменений в зависимости от особенностей ведения родов нами был проведен анализ состояния плаценты по подгруппам, подразделение на которые происходило в соответствии с исходным состоянием шейки матки и особенностями ведения родов (подразделение на подгруппы представлено в Главе 2) (Таблица 62).

Таблица 62 – Особенности патогистологических изменений плаценты и плодных оболочек при ПРПО в подгруппах

Признак	Подгруппа 1 (n=96)	Подгруппа 2А (n=129)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечания
Соответствие плаценты сроку	52 (54,2)	61 (47,3)	21 (42,0)	$X^2=2,150$; $df=2$; $p=0,341$
Гипоплазия	11 (11,5)	8 (6,2)	7 (14,0)	$X^2=3,252$; $df=2$; $p=0,197$
нарушение созревания ворсин				$X^2=5,781$; $df=4$; $p=0,216$
– нет	42 (43,8)	75 (58,1)	30 (60,0)	
– 1-я степень	44 (45,8)	45 (34,9)	17 (34,0)	
– 2-я степень	10 (10,4)	9 (7,0)	3 (6,0)	

Продолжение Таблицы 62

Признак	Подгруппа 1 (n=96)	Подгруппа 2А (n=129)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечания
патологическая незрелость – нет – промежуточные – незрелые	41 (42,7) 55 (57,3) 0	78 (60,5) 50 (38,8) 1 (0,8)	30 (60,0) 19 (38,0) 1 (2,0)	$X^2=10,274$; df=4; p=0,036
диссоциированное развитие	9 (9,4)	12 (9,4)	3 (6,0)	$X^2=0,595$; df=2; p=0,743
нарушение ветвления	24 (25,0)	25 (19,7)	8 (16,0)	$X^2=1,817$; df=2; p=0,403
стеноз сосудов (пуповина/опорные ворсины)	9 (9,4)	42 (32,6)	27 (54,0)	$X^2=34,326$; df=2; p<0,001
инволютивно-дистрофические изменения – 1-й степени – 2-й степени – 3-й степени	25 (26,0) 39 (40,6) 32 (33,3)	46 (35,7) 43 (33,3) 40 (31,0)	23 (46,0) 14 (28,0) 13 (26,0)	$X^2=6,233$; df=4; p=0,182
Кальцинаты	3 (3,1)	0	1 (2,0)	$X^2=3,877$; df=2; p=0,144
компенсаторные реакции – 1-й степени – 2-й степени – 3-й степени	8 (8,3) 45 (46,9) 43 (44,8)	15 (11,6) 64 (49,6) 50 (38,8)	7 (14,0) 30 (60,0) 13 (26,0)	$X^2=5,260$; df=4; p=0,262
фуникулит, флебит, васкулит	20 (20,8)	18 (14,0)	8 (16,0)	$X^2=1,893$; df=2; p=0,388
плацент ХА/децидуит – очаговый – диффузный	14 (14,6) 5 (5,2)	8 (6,2) 8 (6,2)	2 (4,0) 5 (10,0)	$X^2=7,559$; df=4; p=0,109
париетал ХА/децидуит – очаговый – диффузный	49 (51,0) 15 (15,6)	75 (58,1) 16 (12,4)	27 (54,0) 9 (18,0)	$X^2=1,809$; df=4; p=0,771
базальный децидуит очаговый диффузный	29 (30,2) 3 (3,1)	34 (26,4) 9 (7,0)	16 (32,0) 6 (12,0)	$X^2=5,257$; df=4; p=0,262
Виллузит/Интервиллузит	7 (7,3)	12 (9,3)	5 (10,0)	$X^2=0,404$; df=2; p=0,817
недостаточность плаценты: – нет – 1-й степени – 2–3-й степени	26 (27,1) 41 (42,7) 29 (30,2)	24 (18,6) 78 (60,5) 27 (21,0)	7 (14,0) 22 (44,0) 21 (42,0)	$X^2=13,228$; df=4; p=0,011
Лимфоцитарная инфильтрация	57 (59,0)	39 (30,2)	18 (36,0)	$X^2=20,010$; df=2; p<0,001
Лейкоцитарная инфильтрация	20 (20,8)	49 (37,9)	25 (50,0)	$X^2=13,993$; df=2; p=0,004
Особенности пуповины: – без особенностей – извитая – краевое – отек – варикоз пуповины	52 (70,3) 8 (10,8) 12 (16,2) 2 (2,7)	64 (75,3) 8 (9,4) 12 (14,1) 1 (1,2)	21 (80,8) 3 (11,5) 0 2 (7,7)	$X^2=7,628$; df=6; p=0,267
Масса плаценты	422,4 (64,2)	427,8 (61,1)	432,5 (59,1)	H =1,65; df=2; p=0,439
Плацентарно-плодовый показатель	0,13 (0,01)	0,13 (0,02)	0,12 (0,01)	H =0,56; df=2; p =0,751

Анализ морфологического исследования плацент по подгруппам показал более высокую частоту стеноза сосудов пуповины и опорных ворсин в подгруппе 2Б (где выжидательная тактика составила 24 часа), а также более высокую частоту лейкоцитарной инфильтрации, что свидетельствует в пользу восходящей инфекции и бактериального компонента, однако значимых различий в частоте развития фуникулита, виллузита, интервиллузита и других воспалительных изменений плаценты и плодных оболочек выявлено не было, соответственно, можно сделать вывод, что тактика ведения, а именно выжидание до 24 часов безводного периода, значимой роли в развитии гистологического хориоамнионита и плацентита не играет.

Частота воспалительных изменений в плаценте и плодных оболочках в зависимости от продолжительности безводного периода

Нами была проведена оценка влияния продолжительности безводного периода в градации: до 6 часов, 6–12 часов, 12–18 часов, 18–24 часа и более 24 часов на развитие воспалительных изменений в плаценте и плодных оболочках (Таблица 63).

Таблица 63 – Частота воспалительных изменений в плаценте и плодных оболочках в зависимости от продолжительности безводного периода

Показатель	До 6 часов (n=90)	6-12 часов (n=94)	12-18 часов (n=99)	18-24 часа (n=64)	Более 24 часов (n=33)	Значение критерия χ^2
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Воспалительные изменения в плаценте, пуповине и плодных оболочках	75 (83,3)	69 (73,4)	73 (73,7)	53 (82,8)	26 (78,8)	$X^2=4,555$; df=4; p=0,336
Фуникулит/флебит/васкулит	8 (8,9)	12 (12,8)	9 (9,1)	20 (31,2)	5 (15,2)	$X^2=19,646$; df=4; p=0,001
Плацентарный ХА/децидуит – очаговый	13 (14,4)	8 (8,5)	6 (6,1)	10 (15,6)	1 (3,0)	$X^2=33,682$; df=8; p<0,001
– диффузный	0	3 (3,2)	2 (2,0)	9 (14,1)	5 (15,2)	
Париетальный ХА/децидуит – очаговый	59 (65,6)	54 (57,4)	58 (58,6)	35 (54,7)	17 (51,5)	$X^2=11,701$; df=8; p=0,165
– диффузный	10 (11,1)	9 (9,6)	11 (11,1)	15 (23,4)	7 (21,2)	
Базальный децидуит – очаговый	18 (20,0)	24 (25,5)	24 (24,2)	19 (29,7)	10 (30,3)	$X^2=26,821$; df=8; p=0,001
– диффузный	1 (1,1)	3 (3,2)	2 (2,0)	7 (10,9)	6 (18,2)	
Виллузит/Интервиллузит	4 (4,4)	3 (3,2)	5 (5,1)	13 (20,3)	3 (9,1)	$X^2=20,163$; df=4; p<0,001

Из Таблицы 63 видно, что с увеличением безводного периода более 18 часов возрастает частота распространенных форм поражения плаценты и плодных оболочек, а также возрастает частота фуникулита, флебита, васкулита в пуповине.

Нами оценивалась частота развития клинического и гистологического ХА. При сопоставлении изменений в плаценте и плодных оболочках при клиническом хориоамнионите и гистологическом были получены следующие результаты (Таблица 64).

Таблица 64 – Соотношение пациенток с клиническим ХА и гистологическим

Показатель	ХА есть (n=9)	ХА нет (n=372)	Примечания
Воспалительные изменения в плаценте, пуповине и плодных оболочках	8 (88,9)	288 (77,4)	$X^2=0,17$; df=1; p=0,680
Фуникулит/флебит/васкулит	6 (66,7)	48 (12,9)	$X^2=20,881$; df=1; p<0,001
Плацентарный ХА/децидуит – очаговый – диффузный	0 5 (55,6)	38 (10,2) 14 (3,8)	$X^2=49,973$; df=2; p<0,001
Паритетальный ХА/децидуит -очаговый – диффузный	5 (55,6) 3 (33,3)	218 (58,6) 49 (13,2)	$X^2=3,556$; df=2; p=0,169
базальный децидуит – очаговый – диффузный	1 (11,1) 3 (33,3)	94 (25,3) 16 (4,3)	$X^2=15,8361$; df=2; p<0,001
Виллузит/Интервиллузит	2 (22,2)	26 (7,0)	$X^2=2,995$; df=1; p=0,084

У пациенток с клиническим хориоамнионитом преобладают диффузные изменения на всех «этажах» фетоплацентарного комплекса, только у 1 из указанных пациенток не было в плаценте никаких признаков воспалительного процесса. Так как диагноз ставился преимущественно по клиническим данным и основным критерием была гипертермия в сочетании с длительным безводным периодом (около 11 часов 30 минут), то не исключено что данной пациентке диагноз был поставлен необоснованно, т. к. гипертермия может возникать в родах не только по причине ХА. Одной из причин, согласно данным литературы, является применение нейроаксиальной анестезии, что имело место в данном случае.

В целом, как видно из предыдущей Таблицы 64, частота гистологического ХА в 37 раз превышает частоту клинического ХА. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие воспалительных изменений в плаценте и плодных оболочках при доношенной беременности достаточно редко будет являться маркером реализации воспалительного процесса в матке, но следует учитывать, что пациентки с продолжительностью безводного периода свыше 18 часов все получали антибиотикопрофилактику в родах.

Соотношение признаков внутриутробного инфицирования у новорожденных и гистологического хориоамнионита

Нами проанализирована частота развития изменений в плаценте и плодных оболочках при наличии признаков внутриутробного инфицирования новорожденных. Из 381 новорожденного у 33 (8,7 %) были признаки внутриутробного инфицирования (Таблица 65).

Таблица 65 – Соотношение частоты признаков внутриутробного инфицирования у новорожденных и гистологического хориоамнионита

Признак	ВУИ есть (n=33)	ВУИ нет (n=348)	Критерий χ^2
	N (%)	N (%)	
Воспалительные изменения в плаценте, пуповине и плодных оболочках	27 (81,8)	269 (77,3)	$\chi^2=0,355$; df=1; p=0,551
Фуникулит/флебит/васкулит	8 (24,2)	46 (13,2)	$\chi^2=3,011$; df=1; p=0,083
Плацентарный ХА/децидуит – очаговый – диффузный	6 (18,2) 4 (12,1)	32 (9,2) 15 (4,3)	$\chi^2=7,128$; df=2; p=0,028
Париетальный ХА/децидуит – очаговый – диффузный	15 (45,5) 9 (27,3)	208 (59,8) 43 (12,4)	$\chi^2=5,973$; df=2; p=0,050
Базальный децидуит – очаговый – диффузный	13 (39,4) 4 (12,1)	82 (23,6) 15 (4,3)	$\chi^2=9,121$; df=2; p=0,010
Виллузит/Интервиллузит	6 (18,2)	22 (6,3)	$\chi^2=6,227$; df=1; p=0,013

Диффузные воспалительные изменения плаценты и плодных оболочек значимо чаще наблюдались в подгруппе с реализацией ВУИ у новорожденных: плацентарный ХА (p=0,028), базальный децидуит (p=0,010), виллузит/интервиллузит (p=0,013). Признаки фуникулита/флебита/васкулита

наблюдались в 2 раза чаще при признаках ВУИ у новорожденных, однако значимая разница получена не была ($p=0,083$). У 6 (19 %) новорожденных при наличии признаков ВУИ воспалительных изменений в плаценте и плодных оболочках стандартными методиками выявлено не было.

3.5.2 Анализ гистологических изменений в плодных оболочках и плаценте при операции кесарева сечение

Для оценки частоты выявления признаков гистологического ХА у беременных, не имевших родовой деятельности, был выполнен морфологический анализ плацент и плодных оболочек в элитных группах. Отличие от предыдущих групп состояло в том, что все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения в основной группе с ПРПО и в группе контроля в плановом порядке без признаков начала родовой деятельности.

При сравнении с Таблицей 61 видно, что у пациенток основной группы (ПРПО и планировались роды через естественные родовые пути) чаще наблюдался плацентарный ХА/децидуит 42 из 275 (из них с диффузными изменениями – 18), тогда как в основной группе (элитной) – только 1 случай очагового плацентарного ХА из 26 обследованных ($p=0,146$), флебит/фуникулит – 46 из 275 и 2 из 26 ($p=0,397$); виллузит/интервиллузит – 24 из 275 и ни одного случая в элитных группах ($p=0,244$). У пациенток элитной контрольной группы самой низкой была частота париетального ХА и инфильтрации плодных оболочек, что подтверждает теорию об асептическом воспалении плодных оболочек в родах, т. к. только у пациенток этой группы плаценты и плодные оболочки находились в состоянии беременности и еще не участвовали в запуске родовой деятельности (Таблица 66).

При ПРПО были меньше выражены инволютивно-дистрофические изменения в плаценте: 1-й степени – 9 случаев (34,6 %), так в контрольной группе было по 8 случаев (50 %) 2-й степени и 3-й степени инволютивно-дистрофических изменений, также чаще было отмечено нарушение ветвления – 8 случаев (30,8 %),

тогда как в контрольной группе такой картины в последе не наблюдалось. Наличие инволютивно-дистрофических изменений в плаценте не взаимосвязано с ПРПО и наблюдалось реже по сравнению с группой контроля.

Таблица 66 – Патолого-анатомические изменения плаценты и плодных оболочек в элитных группах

Признак	Основная группа (n=26)	Контроль (n=19)	Критерий χ^2
	N (%)	N (%)	
Соответствие плаценты сроку	8 (30,8)	5 (26,3)	$X^2=0,106$; df=1; p=0,745
Нарушение созревания ворсин			$X^2=2,589$; df=1; p=0,275
– нет	8 (30,8)	8 (42,1)	
– 1-я степень	15 (57,6)	11 (68,7)	
– 2-я степень	3 (11,5)	0 (0)	
Патологическая незрелость			$X^2=0,020$; df=2; p=0,887
– нет	9 (34,6)	6 (31,6)	
– промежуточные	17 (65,4)	13 (68,4)	
– незрелые	0	0	
Диссоциированное развитие	1 (3,8)	1 (5,3)	$X^2=0,052$; df=1; p=0,820
Нарушение ветвления	8 (30,8)	0	$X^2=7,110$; df=1; p=0,008
Стеноз сосудов (пуповина/опорные ворсины)	4 (15,4)	2 (10,5)	$X^2=0,224$; df=1; p=0,636
Инволютивно-дистрофические изменения в плаценте			$X^2=7,822$; df=2; p=0,020
– 1-й степени	9 (34,6)	3 (15,8)	
– 2-й степени	11 (42,3)	8 (42,1)	
– 3-й степени	6 (23,1)	8 (42,1)	
Кальцинаты	0	1 (5,3)	$X^2=1,400$; df=1; p=0,237
Компенсаторные реакции			$X^2=4,510$; df=2; p=0,105
– 1-й степени	3 (11,5)	0	
– 2-й степени	16 (61,5)	9 (47,4)	
– 3-й степени	7 (26,9)	10 (52,6)	
Фуникулит/флебит/васкулит	2 (7,7)	1 (5,3)	$X^2=0,104$; df=1; p=0,747
Плацентарный ХА/децидуит			$X^2=0,787$; df=2; p=0,375
– очаговый	1 (3,8)	2 (10,5)	
– диффузный	0	0	
Базальный децидуит			$X^2=0,073$; df=2; p=0,788
– очаговый	12 (46,1)	8 (42,1)	
– диффузный	0	0	
Париетальный ХА/децидуит			$X^2=26,781$; df=2; p=0,000
– очаговый	24 (92,3 %)	3 (15,8)	
– диффузный	0	0	
Виллузит/Интервиллузит	0	0	-
Недостаточность плаценты			$X^2=0,807$; df=2; p=0,668
– нет	4 (15,4)	3 (15,8)	
– 1-й степени	18 (69,2)	14 (73,7)	
– 2–3-й степени	4 (15,4)	2 (10,5)	
Отек оболочек	25 (96,1)	8 (42,1)	$X^2=16,399$; df=1; p=0,000
Инволютивно-дистрофические изменения в плодных оболочках	24 (92,3)	8 (42,1)	$X^2=13,468$; df=1; p=0,000

Продолжение Таблицы 66

Признак	Основная группа (n=26)	Контроль (n=19)	Критерий χ^2
	N (%)	N (%)	
Лимфоцитарная инфильтрация	8 (57,7)	7 (36,8)	$\chi^2=0,182$; df=1; p=0,670
Лейкоцитарная инфильтрация	9 (34,6)	2 (10,5)	$\chi^2=3,449$; df=1; p=0,064
Зоны асептического некроза	10 (38,5)	2 (10,5)	$\chi^2=4,380$; df=1; p=0,036
Особенности пуповины	20 (76,9)	15 (78,9)	$\chi^2=2,564$; df=3; p=0,464
– без особенностей	4 (15,4)	1 (6,2)	
– извитая	2 (7,7)	2 (12,5)	
– краевое – тромбоз	0	1 (6,2)	
Масса плаценты	401,92 (62,22)	416,25 (78,81)	T=-0,654; p=0,516
Плацентарно-плодовый показатель	0,12 (0,02)	0,11 (0,01)	T=-1,256; p=0,201
Соответствие размеров плаценты	5 (19,2)	8 (42,1)	$\chi^2=4,888$; P=0,087
– гипоплазия	14 (53,8)	10 (52,6)	
– норма – гиперплазия	7 (26,9)	1 (5,3)	

В области разрыва у пациенток с ПРПО чаще возникали отек – 25 случаев (96,1 %, p<0,001), инволютивно-дистрофические изменения в плодных оболочках (92,3 %, p<0,001) и зоны асептических некрозов (38,5 %; p=0,036). Наличие очагового базального децидуита достаточно часто встречалось в обеих группах: 46,1 и 42,1 %, а частота париетального ХА была значимо выше в группе с ПРПО 92,3 и 15,8 % (p<0,001), но во всех случаях изменения носили очаговый характер. В 2 случаях (7,7 %) в основной группе и 1 случае (6,2 %) в контрольной выявлены признаки воспаления в пуповине (фуникулит/флебит/васкулит), однако негативных последствий у плода не наблюдалось. Не было получено значимых различий по наличию воспалительного компонента, особенностям пуповины, массе плаценты и плацентарно-плодового показателя.

Согласно Амстердамским критериям, для оценки воспалительной реакции следует использовать только стадии 2 и 3, представляющие собой гистологически развитый хориоамнионит [444]. В нашем исследовании за гистологический ХА мы принимали 2-ю стадию. В элитных группах в основной группе их было 19/26 (73,1 %) и в контрольной группе – 9/19 (47,3 %, p=0,003), пациенток с признаками 3-й стадии в нашем исследовании выявлено не было.

Данным критериям соответствовали 190 пациенток основной группы (69,2 %) и 66 пациенток (62,5 %) группы сравнения ($p=0,224$).

Со стороны плода в воспалительном ответе также выделяют 3 стадии: стадия 1 – острый хорионический васкулит / пупочный флебит / хорионический васкулит): нейтрофилы идентифицируются в стенке любого сосуда хориона или в пупочной вене (незначительное количество нейтрофилов обычно присутствует в желе Уортона, но без агрегатов или концентрических полос воспалительных инфильтратов); стадия 2 (пупочный артериит): – нейтрофилы видны в одном или обеих пупочных артериях и / или в пупочной вене; стадия 3 (некротический фунизит): присутствие нейтрофилов, клеточного мусора и / или минерализации в концентрических полосах, кольцо или ореол нейтрофилов вокруг одного или нескольких пупочных сосудов (Рисунок 15) [167].

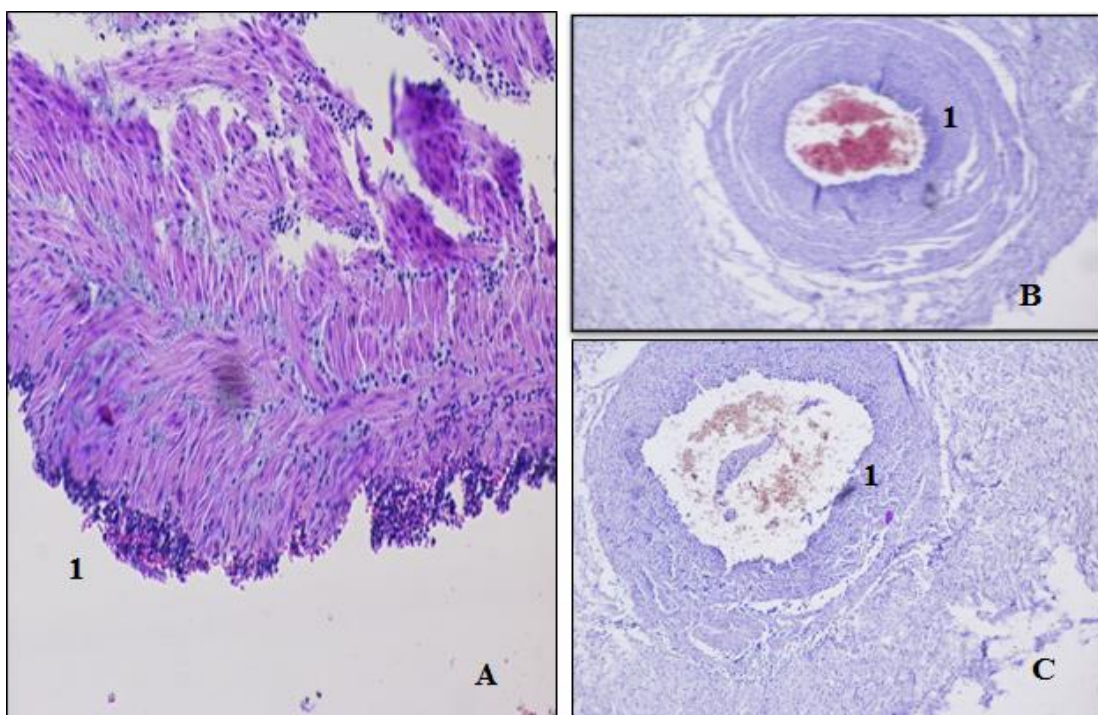


Рисунок 15 – Микрофотография фуникулита/флебита (Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X 160): А – присутствие нейтрофилов в Вартоновом студне, В – пупочный артериит; С – пупочный флебит (1 – очаги скопления нейтрофилов)

Ниже представлена морфологическая картина лимфоцитарной инфильтрации плодных оболочек (Рисунок 16) и лейкоцитарной инфильтрации (Рисунок 17).

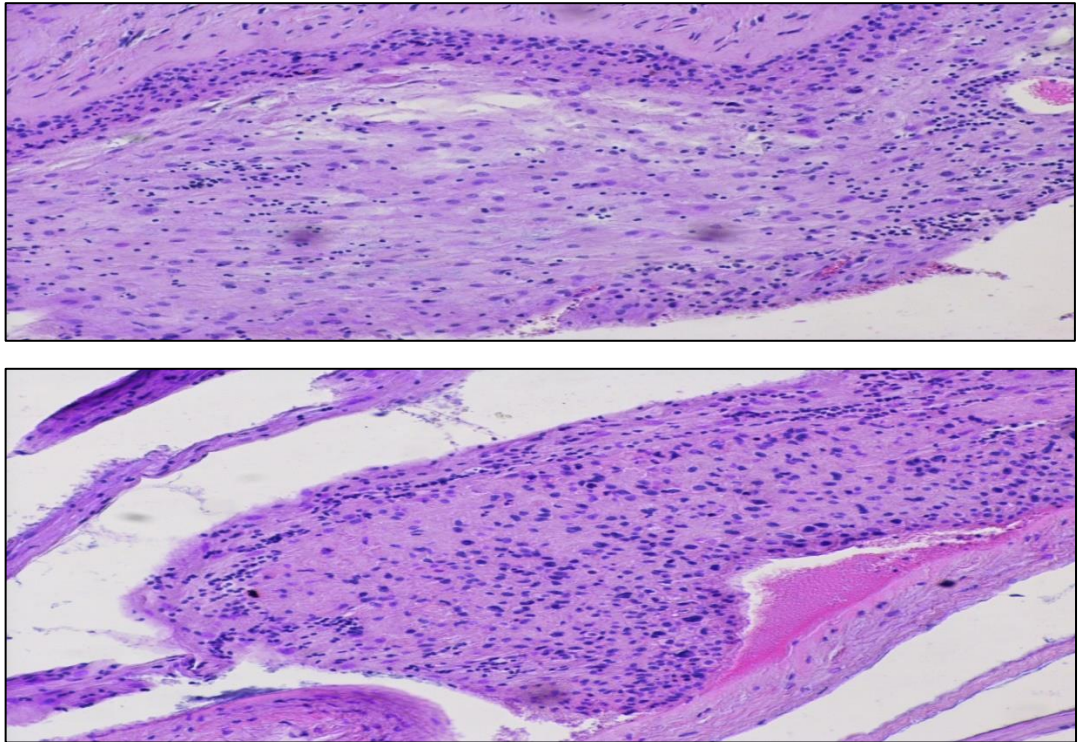


Рисунок 16 – Микрофотография лимфоцитарной инфильтрации плодных оболочек (окраска гематоксилином и эозином, увеличение X 160)

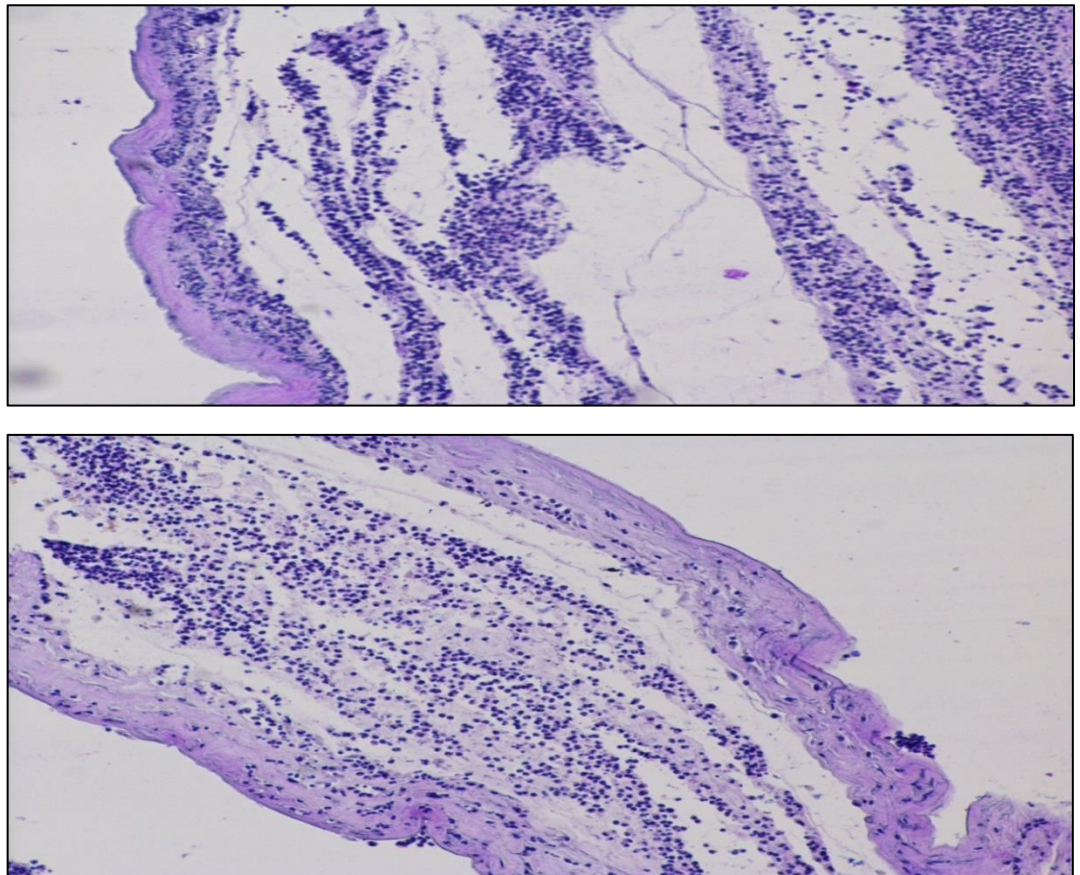


Рисунок 17 – Микрофотография лимфоцитарной инфильтрации плодных оболочек (окраска гематоксилином и эозином, увеличение X 160)

Таким образом, в первые 2 часа с момента преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности в плаценте преобладают нарушение ветвления ворсин (30,8 %, $p=0,008$), очаговый париеальный ХА (92,3 %), инволютивно-дистрофические изменения (92,3 %, $p<0,001$) и отек в плодных оболочках (96,1 %, $p<0,001$), в процессе родов увеличивается частота стеноза сосудов пуповины (21,8 %; $p<0,001$), фуникулита/флебита/васкулита (16,7 %, $p=0,021$), плацентарного ХА (очаговый 8,7 % и диффузный 6,5 %, $p=0,041$) и базального децидуита (очаговый 28,7 % и диффузный 6,5 %, $p=0,001$).

Частота воспалительных изменений значимо увеличивалась при безводном промежутке более 18 часов. С клиническим ХА ассоциированы следующие изменения: фуникулит/флебит/васкулит (66,7 %, $p<0,001$), диффузный плацентарный ХА (55,6 %, $p<0,001$), диффузный базальный децидуит (33,3 %, $p<0,001$). Значимыми предикторами ВУИ при патологоанатомическом исследовании последа необходимо считать: плацентарный ХА (30,3 %, $p=0,018$), базальный децидуит (51,5 %, $p=0,008$), виллузит/интервиллузит (18,2 %, $p=0,013$).

3.5.3 Взаимосвязь микробного пейзажа цервикального канала, околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты и морфологических изменений последа

Нами проанализированы воспалительные изменения в плаценте и плодных оболочках в зависимости от данных микробиологического исследования посевов цервикального канала. При анализе результатов посевов цервикального канала, взятых перед родами, из воспалительных явлений последа было определено, что из 123 пациенток с воспалительными явлениями в последе посевы были положительными у 113 (91,9 %), однако различия были не значимы, т. к. без каких-либо признаков инфекции было только 12 человек и у 10 (83,3 %) посевы также были положительны ($X^2=0,984$; $df=1$; $p=0,321$). Из всех проанализированных микроорганизмов, выявленных в посевах, можно выделить *Streptococcus spp.* – 28 случаев, и во всех наблюдались признаки воспаления в

последее. При чем основные различия получены не для структур, характеризующих риск ВУИ для плода, а это были плацентарный ХА/децидуит: 6 из 28 с положительными посевами на *Streptococcus spp.*, при отрицательном *Streptococcus spp.* – 7 случаев из 111 ($p=0,032$), при диффузном базальном децидуите – у 8 из 28, тогда как при отрицательном *Streptococcus spp.* – у 13 беременных из 111 ($p=0,058$).

Также в посевах в 6 случаях была выделена *Klebsiella spp.*, и во всех этих случаях тоже обнаружены воспалительные изменения плаценты, во всех случаях выявления *Klebsiella spp.* наблюдался базальный децидуит, однако различия были статистически не значимы, возможно, за счет редкого выявления *Klebsiella spp.* в посевах в принципе. При этом результаты исследования посевов с плацент у пациенток, роды которых закончились операцией кесарева сечения, все были отрицательны независимо от наличия клинического либо гистологического ХА.

В элитных группах помимо стандартного патологоанатомического исследования плацент было проведено дополнительное исследование плодных оболочек, а также исследование микробиоты с помощью ПЦР-РВ и экспрессии мРНК иммунологических показателей.

Нами проанализированы особенности микробиоты цервикального канала при различных гистологических изменениях плодных оболочек и плаценты. В Таблице 67 приведены только статистически значимо различающиеся параметры.

Мы выявили, что при отеке плодных оболочек наблюдалась более низкая ОБМ ($p=0,019$) и снижение количества *Lactobacillus spp.* ($p=0,033$), однако отек плодных оболочек чаще определялся у пациенток с ПРПО, у них же отмечалось снижение числа лактобацилл, в абсолютном и процентном соотношении и ОБМ (Таблица 67).

Плацентарный ХА выявлен только в 3 случаях в обследованных группах, но у этих пациенток наблюдалось значимое увеличение ОБМ, увеличение абсолютного количества *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.* ($p=0,026$) и *Eubacterium spp.* ($p=0,012$). В тех случаях, когда плацентарный ХА

отсутствовал, в цервикальном канале данные микроорганизмы не определялись. Не было получено значимых различий при выявлении *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* и *Mycoplasma hominis*. При анализе бактериологических посевов связи также не выявлены.

Таблица 67 – Особенности микробиоты цервикального канала (ОБМ) при различных гистологических изменениях плаценты

Признак	Диссоциированное развитие		Z	p
	Есть (n=2) Me (Q1;Q3)	Нет (n=40) Me (Q1;Q3)		
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	0	0,28 (0,011;10,0)	1,98	0,047
	Плацентарный хориоамнионит			
	Есть (n=3)	Нет (n=39)		
ОБМ	10 ⁹ (10 ⁸ ;10 ⁹)	10 ⁷ (10 ⁶ ;10 ⁷)	-2,54	0,011
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	10 ⁷ (10 ⁵ ;10 ⁸)	10 ⁴ (10 ³ ;10 ⁵)	-2,22	0,026
<i>Eubacterium spp.</i>	10 ⁶ (10 ⁶ ;10 ⁸)	10 ⁴ (0;10 ⁵)	-2,49	0,012
	Отек плодных оболочек			
	Есть (n=33)	Нет (n=9)		
ОБМ	10 ⁷ (10 ⁶ ;10 ⁷)	10 ⁸ (10 ⁷ ;10 ⁸)	2,34	0,019
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁷)	10 ⁷ (10 ⁷ ;10 ⁸)	2,13	0,033
	Инволютивно-дистрофические процессы в оболочках			
	Есть (n=30)	Нет (n=12)		
ОБМ	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁷)	10 ⁸ (10 ⁷ ;10 ⁸)	2,69	0,007
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁷)	10 ⁷ (10 ⁷ ;10 ⁸)	2,64	0,008
<i>Eubacterium spp.</i>	10 ⁴ (0;10 ⁵)	10 ⁵ (10 ⁴ ;10 ⁶)	2,02	0,043
	Париетальный хориоамнионит			
	Есть (n=26)	Нет (n=16)		
ОБМ	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁷)	10 ⁷ (10 ⁷ ;10 ⁸)	2,02	0,043
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁶ (10 ⁵ ;10 ⁷)	10 ⁷ (10 ⁷ ;10 ⁸)	2,90	0,003
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	0	10 ^{2,7} (0;10 ^{3,4})	2,03	0,042

Флебит/фуникулит были выявлены только в 3 случаях, и значимых различий по микроорганизмам выявлено не было. Хочется отметить, что при выраженном дисбиозе (*Lactobacillus spp.* менее 20 %) и преобладании анаэробов флебит/фуникулит наблюдался в 2 случаях из 3, однако полученные различия статистически не значимы. Во всех случаях флебита/фуникулита результаты посевов были положительны (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.*), однако они были положительны и у 33/38 пациенток (86,8 %) без признаков флебита/фуникулита, соответственно, различия были статистически не значимы.

Наличие базального децидуита от микробного пейзажа цервикального канала не зависело ни при исследовании тестом «Фемофлор-16», ни при бактериологическом исследовании.

При париетальном ХА отмечалось снижение содержания ОБМ ($p=0,043$), *Lactobacillus spp.* ($p=0,003$), *Enterobacteriaceae spp.* ($p=0,042$) в цервикальном канале. У пациенток без париетального ХА *Enterobacteriaceae spp.* наблюдалась в 5 раз чаще – 8/16 (50 %) – в сравнении с группой париетального ХА – 4/26 (15,4 %, $p=0,032$). По отдельно взятым другим микроорганизмам из теста «Фемофлор-16» значимых различий для ХА получено не было. В целом при анализе частоты париетального ХА в зависимости от преобладания анаэробов или аэробов также значимых различий не наблюдалось ($p=0,280$).

Нами проанализирована микробиота в зависимости от наличия лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации и отсутствия изменений (таблица 69). При инфильтрации плодных оболочек значимые различия получены для ОБМ, *Lactobacillus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* (Таблица 68).

Таблица 68 – Особенности микробиоты цервикального канала при инфильтрации плодных оболочек

Признак	Лейкоцитарная инфильтрация ($n=11$)	Лимфоцитарная инфильтрация ($n=15$)	Инфильтрации нет ($n=16$)	Критерий Краскела–Уоллиса	Р(Критерий Манна–Уитни)
	Me(Q1;Q3)	Me(Q1;Q3)	Me(Q1;Q3)		
ОБМл	$10^{6,3}$ ($10^{5,2};10^{7,6}$)	$10^{6,0}$ ($10^{5,1};10^{7,0}$)	$10^{7,4}$ ($10^{6,9};10^{7,9}$)	H=10,35; $p=0,005$	$p_{1-2}=0,22$ $p_{1-3}=0,15$ $p_{2-3}=0,001$
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^6 ($10^5;10^8$)	10^6 ($10^5;10^6$)	10^7 ($10^7;10^8$)	H=10,35; $p=0,005$	$p_{1-2}=0,22$ $p_{1-3}=0,15$ $p_{2-3}=0,001$
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	0 (0;0)	0 (0;0)	10^3 (0; 10^3)	H=6,82; $p=0,033$	$p_{1-2}=0,53$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,05$

При отсутствии инфильтрации плодных оболочек наблюдалось значимо более высокое содержание *Lactobacillus spp.* ($p=0,001$), *Enterobacteriaceae spp.* ($p=0,03$), что позволяет отнести *Enterobacteriaceae spp.* к комменсалам и протективному фактору в отношении ХА и ПРПО.

Сопоставление гистологических изменений и особенностей микробиоты околоплодных вод

Согласно данным литературы, гистологический ХА преимущественно ассоциирован с микробной инвазией амниотической полости. В нашем исследовании частота выявления микробной ДНК в околоплодных водах составила 19 случаев из 39 обследованных (48,7 %). Нами проанализированы изменения в плодных оболочках и плаценте в зависимости от наличия микробной ДНК, они представлены в Таблице 69.

Таблица 69 – Патолого-анатомические изменения плаценты и плодных оболочек в зависимости от наличия и отсутствия микробной ДНК в околоплодных водах

Признак	ОБМ выявлена (n=19)	ОБМ не выявлена (n=20)	Критерий χ^2
	N (%)	N (%)	
Несоответствие плаценты сроку	6 (31,6)	7 (35,0)	$X^2=0,051$; df=1; p=0,821
Нарушение созревания ворсин – нет – 1-я степень – 2-я степень	6 (31,6) 11 (57,9) 2 (10,5)	5 (25,0) 14 (70,0) 1 (5,0)	$X^2=0,759$; df=1; p=0,685
Патологическая незрелость – нет – промежуточные – незрелые	7 (36,8) 12 (63,1) 0	8 (40,0) 12 (60,0) 0	$X^2=0,990$; df=2; p=1,00
Диссоциированное развитие	0	2 (10,0)	$X^2=0,385$; df=1; p=0,535
Нарушение ветвления	3 (15,8)	2 (10,0)	$X^2=0,292$; df=1; p=0,589
Стеноз сосудов (пуповина/опорные ворсины)	1 (5,3)	5 (25,0)	$X^2=2,916$; df=1; p=0,088
Инволютивно-дистрофические изменения – 1-й степени – 2-й степени – 3-й степени	3 (15,8) 12 (63,1) 4 (21,0)	4 (20,0) 6 (30,0) 10 (50,0)	$X^2=4,692$; df=2; p=0,096
Кальцинаты	0	1 (5,0)	$X^2=0,975$; df=1; p=0,324
Компенсаторные реакции – 1-й степени – 2-й степени – 3-й степени	2 (10,5) 13 (68,4) 4 (21,0)	0 9 (45,0) 11 (55,0)	$X^2=5,972$; df=2; p=0,051
Фуникулит/флебит/васкулит	2 (10,5)	1 (5,0)	$X^2=0,419$; df=1; p=0,518
Плацентарный ХА/децидуит – очаговый	4 (21,0)	0	$X^2=4,692$; df=2; p=0,031
Базальный децидуит – очаговый	12 (63,1)	8 (40,0)	$X^2=2,092$; df=2; p=0,149
Париетальный ХА/децидуит – очаговый/	12 (63,1)	11 (55,0)	$X^2=0,268$; df=2; p=0,605
Виллузит/Интервиллузит	0	0	-
недостаточность плаценты – нет – 1-й степени – 2–3-й степени	4 (21,0) 14 (73,6) 1 (5,3)	3 (15,0) 16 (80,0) 1 (5,0)	$X^2=0,251$; df=2; p=0,883
Воспалительный компонент	15 (78,9)	17 (85,0)	$X^2=0,242$; df=1; p=0,623

Продолжение Таблицы 69

Признак	ОБМ выявлена (n=19)	ОБМ не выявлена (n=20)	Критерий χ^2
	N (%)	N (%)	
Отек оболочек	14 (73,7)	15 (75,0)	$\chi^2=0,009$; df=1; p=0,926
Инволютивно-дистрофические изменения плодных оболочек	14 (73,7)	15 (75,0)	$\chi^2=0,009$; df=1; p=0,926
Лимфоцитарная инфильтрация	7 (36,8)	5 (25,0)	$\chi^2=0,641$; df=1; p=0,424
Лейкоцитарная инфильтрация	5 (26,3)	6 (30,0)	$\chi^2=0,065$; df=1; p=0,799
Зоны асептического некроза	5 (26,3)	6 (30,0)	$\chi^2=0,065$; df=1; p=0,799
Особенности пуповины			$\chi^2=2,393$; df=3; p=0,495
– без особенностей	12 (63,1)	16 (80,0)	
– извитая	3 (15,7)	2 (10,0)	
– краевое	3 (15,7)	2 (10,0)	
– тромбоз	1 (5,3)	0	
Соответствие размеров плаценты:			$\chi^2=0,689$ P=0,709
– гипоплазия	6 (31,6)	6 (30,0)	
– норма	11 (57,9)	10 (50,0)	
– гиперплазия	2 (10,5)	4 (20,0)	

Ранее в Таблице 65 нами установлено, что значимые различия при ПРПО были характерны для структурных изменений плодных оболочек, а именно отек плодных оболочек, инволютивно-дистрофические изменения в плодных оболочках, и плаценты (нарушения ветвления в плаценте), однако они не зависели от выявления ДНК микроорганизмов в околоплодных водах. При анализе взаимосвязи наличия или отсутствия микробной ДНК в околоплодных водах связь выявлена только с плацентарным ХА (p=0,031). Связи положительной ОБМ в околоплодных водах с другими изменениями плаценты и плодных оболочек выявлено не было.

Сопоставление гистологических изменений и особенностей микробиоты плаценты и плодных оболочек

Гистологические изменения последа и плодных оболочек не зависели от наличия в них ОБМл, ОБМр и неидентифицированных видов.

При наличии уреоплазм (2 случая) признаков воспаления не наблюдалось, но отмечалось диссоциированное развитие ворсин и их стеноз в обоих случаях.

Нами были отдельно проанализированы гистологические изменения плаценты и плодных оболочек при выявлении в них анаэробов, которые были

выявлены только в основной группе на плодных оболочках (6 случаев) и в плаценте (4 случая) (Таблица 70).

Таблица 70 – Особенности изменений в плаценте и плодных оболочках при наличии анаэробов на плодных оболочках

Признак	Анаэробы на плодных оболочках		Анаэробы на плодных оболочках отсутствуют		Р*
	n= 6	%	n=36	%	
Отек плодных оболочек	6	100	27	75,0	0,309
Инволютивно-дистрофические процессы	6	100	25	69,4	0,172
Зоны асептических некрозов	4	66,7	8	22,2	0,042
Очаги кровоизлияний	4	66,7	27	75,0	0,643
Диссоциированное развитие	0	0	2	5,5	1,000
Нарушение ветвления	0	0	7	19,4	0,567
Стеноз сосудов	1	16,7	5	13,9	1,000
Инфекция последа	6	100	31	86,1	1,000
Флебит/Фуникулит	1	16,7	2	5,5	0,378
Плацентарный ХА	1	16,7	3	8,3	0,437
Париетальный ХА	6	100	0	0	0,000
Базальный децидуит	3	50,0	19	52,8	1,000

Р* – двусторонний точный критерий Фишера.

При наличии анаэробов в плаценте или на плодных оболочках во всех случаях наблюдался париетальный ХА, тогда как у пациенток без анаэробов признаки париетального ХА отсутствовали ($p<0,001$) и чаще в 3 раза отмечались зоны асептических некрозов ($p=0,042$). Других значимых различий гистологических изменений последа в зависимости от выявления анаэробов в плаценте или плодных оболочках выявлено не было.

3.5.4 Взаимосвязь гистологических изменений в плаценте и плодных оболочках и экспрессии мРНК цитокинов, транскрипционных факторов, Toll-подобных рецепторов и металлопротеиназ в плаценте и плодных оболочках

Учитывая отсутствие значимых различий в группах по частоте выявления воспалительных изменений в плаценте, плодных оболочках, пуповине, для дальнейшего расчета группы были объединены, проведен анализ в зависимости от

выявления воспалительных изменений особенностей экспрессии мРНК цитокинов, ТФ, TLRs (Таблица 71).

Таблица 71 – Особенности экспрессии иммунологических показателей в плаценте при наличии морфологических признаков фуникулита/флебита

Показатель	Фуникулит/флебит есть (N=3)			Фуникулит/флебит нет (N=38)			Z	p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
ИЛ-1	153,89	70,00	390,00	70,00	22,10	116,63	-1,20	0,23
ИЛ-4	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	-0,15	0,88
ИЛ-6	0,26	0,00	6,30	0,19	0,00	0,35	-0,59	0,56
ИЛ-8	180,00	50,77	930,00	11,05	3,40	40,00	-2,30	0,02
ИЛ-10	1,40	1,38	5,60	0,98	0,50	1,70	-1,39	0,16
ИЛ-17A	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,98
ИЛ-18	14,40	3,65	14,40	4,80	2,80	7,81	-1,03	0,31
ИЛ-23	0,00	0,00	0,21	0,00	0,00	0,20	0,39	0,70
IFN-g	0,00	0,00	1,48	0,69	0,00	3,17	1,25	0,21
TNF α	4,19	2,20	94,70	2,80	1,60	9,00	-0,83	0,41
TGF β	1900,00	1148,70	13000,00	435,28	200,00	800,00	-2,25	0,02
FOXP3	5,92	1,20	27,20	0,69	0,24	1,95	-1,81	0,07
RORC2	0,00	0,00	0,35	0,46	0,10	1,38	1,59	0,11
TLR2	5,15	0,00	20,00	5,92	2,20	10,00	0,24	0,81
TLR4	8,97	7,10	14,40	7,10	3,90	9,00	-1,27	0,20
TLR7	4,19	0,00	4,80	4,19	2,40	6,35	0,68	0,49
PTGS2	30,00	14,58	290,00	6,35	1,05	20,00	-1,78	0,07
MMP8	2,40	0,00	120,00	8,37	0,90	16,00	0,12	0,90
MMP9	20,00	10,31	60,00	10,00	4,81	30,00	-1,10	0,27
CD68	307,80	82,47	389,60	105,10	79,70	189,50	-1,20	0,23
GATA3	2027,90	378,93	2566,90	267,94	153,89	790,00	-2,10	0,04

При выявлении гистологических признаков фуникулита/флебита отмечалось повышение экспрессии в плаценте генов мРНК ИЛ-8 (в 16,3 раз, $p=0,02$), TGF β (в 4,3 раза, $p=0,02$), GATA3 (в 7,6 раз, $p=0,04$), тогда как в плодных оболочках наблюдалось повышение PTGS2 – 80,0 (38,5;180,0) OE и 11,04 (2,6;35,9) OE ($Z=-2,026$; $p=0,042$) и снижение GATA3 – 20,6 (7,1;23,0) OE и 74,3 (27,2;378,9) OE ($Z=2,026$; $p=0,042$) (Таблица 72).

При выявлении гистологических признаков плацентарного ХА отмечалось значимое повышение экспрессии в плаценте генов мРНК ИЛ-10 (в 2,2 раз, $p=0,03$) и снижение TGF β (в 3,7 раза, $p=0,02$).

Таблица 72 – Особенности экспрессии мРНК генов иммунологических показателей в плаценте при наличии патолого-анатомических признаков плацентарного хориоамнионита

Показатель	Плацентарный хориоамнионит есть (n=3)			Плацентарный хориоамнионит нет (n=38)			Z	p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
ИЛ-1	90,00	27,20	101,50	70,00	22,10	153,89	-0,12	0,90
ИЛ-4	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
ИЛ-6	0,20	0,00	0,20	0,19	0,00	0,40	0,44	0,66
ИЛ8	3,20	1,20	12,70	19,24	6,80	50,77	1,47	0,14
ИЛ-10	2,20	1,70	12,70	0,98	0,50	1,70	-2,20	0,03
ИЛ-17A	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,98
ИЛ-18	11,00	3,00	23,00	4,80	2,80	7,81	-0,98	0,33
ИЛ-23	0,10	0,00	0,10	0,00	0,00	0,21	0,12	0,90
IFN-g	0,00	0,00	4,50	0,69	0,00	2,76	0,73	0,46
TNF α	9,00	1,60	18,20	2,80	1,70	7,81	-0,78	0,43
TGF β	125,00	94,70	143,60	466,52	217,60	1071,80	2,39	0,02
FOXP3	0,85	0,49	2,20	0,69	0,24	1,95	-0,32	0,75
RORC2	0,40	0,00	0,50	0,35	0,10	1,38	0,51	0,61
TLR2	1,40	0,90	7,30	5,92	2,20	10,00	1,32	0,19
TLR4	3,40	1,00	5,60	7,80	4,40	9,00	1,81	0,07
TLR7	2,40	2,20	4,80	4,19	2,60	6,35	0,88	0,38
PTGS2	2,40	0,00	3,20	10,00	1,10	27,20	1,49	0,14
MMP8	1,80	0,90	11,80	8,37	0,40	17,90	0,44	0,66
MMP9	7,80	2,10	16,70	10,00	5,52	31,25	0,73	0,46
CD68	243,20	138,70	366,00	101,53	79,70	189,50	-1,76	0,08
GATA3	353,60	74,80	965,90	297,30	164,94	790,00	-0,10	0,92

При выявлении гистологических признаков базального децидуита отмечалось значимое снижение экспрессии в плаценте генов мРНК RORC2 (в 3,5 раза, $p=0,03$), MMP8 (в 6,25 раза, $p=0,04$).

Таблица 73 – Особенности экспрессии мРНК генов иммунологических показателей в плаценте при наличии патолого-анатомических признаков базального децидуита

Показатель	Базальный децидуит есть (n=20)			Базальный децидуит нет (n=21)			Z	p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
ИЛ-1	70,00	20,30	90,00	91,56	54,41	176,78	-1,26	0,21
ИЛ-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,06	0,95
ИЛ-6	0,20	0,00	0,40	0,14	0,00	0,28	0,23	0,82
ИЛ-8	10,00	2,00	50,00	19,93	10,00	50,00	-1,27	0,20
ИЛ-10	1,15	0,45	2,08	0,99	0,64	1,59	0,40	0,69

Продолжение Таблицы 73

Показатель	Базальный децидуит есть (n=20)			Базальный децидуит нет (n=21)			Z	p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
ИЛ-17A	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,99
ИЛ-18	4,44	2,90	10,00	5,20	3,60	7,81	-0,47	0,64
ИЛ-23	0,00	0,00	0,10	0,17	0,00	0,23	-1,98	0,05
IFN-g	0,23	0,00	2,36	1,26	0,43	3,17	-1,32	0,19
TNF α	2,52	1,25	9,00	3,78	1,95	5,15	-0,47	0,64
TGF β	330,68	171,80	750,00	450,91	378,93	1148,70	-1,30	0,19
FOXP3	0,71	0,17	1,84	0,77	0,32	1,95	-0,59	0,55
RORC2	0,14	0,00	0,62	0,49	0,30	2,09	-2,13	0,03
TLR2	2,79	1,15	10,00	6,32	4,19	10,00	-1,45	0,15
TLR4	7,10	3,90	8,99	7,46	4,40	9,00	-0,40	0,69
TLR7	4,35	2,40	6,00	4,19	3,00	6,35	-0,08	0,94
PTGS2	4,00	0,35	25,00	9,49	1,95	20,00	-0,78	0,43
MMP8	1,60	0,05	13,19	10,00	2,24	20,62	-2,01	0,04
MMP9	8,90	1,55	20,00	11,42	6,80	31,25	-1,57	0,12
CD68	110,72	78,30	196,28	106,96	82,47	243,20	-0,05	0,96
GATA3	341,74	199,12	877,95	246,60	153,89	790,00	0,83	0,41

При выявлении гистологических признаков базального децидуита отмечалось значимое снижение экспрессии в плаценте генов мРНК RORC2 (в 3,5 раза, $p=0,03$), MMP8 (в 6,25 раз, $p=0,04$).

В Таблице 74 представлены только статистически значимые различия для экспрессии мРНК генов иммунологических показателей при наличии инфильтрации плодных оболочек. При наличии лейкоцитарной инфильтрации плодных оболочек наблюдалось статистически значимое повышение ИЛ-4 в плаценте по сравнению с наличием лимфоцитарной ($p=0,043$) и ее отсутствием ($p=0,003$). При лейкоцитарной инфильтрации ИЛ-6 повышался как в плаценте ($p=0,027$), так и в плодных оболочках ($p=0,037$) по сравнению с неизмененными оболочками, уровень экспрессии при лимфоцитарной инфильтрации занимал промежуточное значение, и статистически значимых отличий мы не получили.

При гипоплазии плаценты наблюдалось значимое снижение TLR7 (2,10 (0;3,40) OE) в плаценте по сравнению с нормальными размерами плаценты – 4,49 (3,0;6,3) OE, ($Z=2,312$; $p=0,021$). При стенозе ворсин пуповины/опорных ворсин отмечалось повышение RORC2 – 2,02 (0,52;2,96) OE в плаценте по сравнению с нормой – 0,33 (0,0; 0,715) OE ($Z=-2,175$; $p=0,029$). При выявлении зон

асептического некроза – повышение FOXP3 – 1,29 (0,85;3,17) ОЕ в плаценте, тогда как в норме 0,60 (0,11;1,48) ОЕ ($Z=-2,074$; $p=0,038$).

Таблица 74 – Особенности экспрессии мРНК генов иммунологических показателей при наличии патолого-анатомических признаков инфильтрации плодных оболочек

Показатель	Лейкоцитарная инфильтрация (n=11)			Лимфоцитарная инфильтрация (n=15)			Инфильтрации нет (n=16)			P*	P**
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
Плацента											
ИЛ-4	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,009	P ₁₋₂ =0,145; p ₁₋₃ =0,003 P ₂₋₃ =0,043
ИЛ-6	0,26	0,19	0,40	0,20	0,00	0,40	0,05	0,00	0,16	0,058	P ₁₋₂ =0,385; p ₁₋₃ =0,027 P ₂₋₃ =0,168
Плодные оболочки											
ИЛ6-	0,9	0	5,1	0,2	0,0	0,52	0	0	0,27	0,03	P ₁₋₂ =0,182; p ₁₋₃ =0,037 P ₂₋₃ =0,279

P* – критерий Краскела–Уоллиса;

P** – критерий Манна–Уитни (расчитывался при наличии статистически значимых различий p_1).

Нами была также оценена экспрессия цитокинов плодными оболочками в зависимости от гистологических изменений плодных оболочек и плаценты, в Таблице 75 представлены только статистически значимые различия, полученные в группах. С отеком плодных оболочек было ассоциировано повышение ИЛ-8 на плодных оболочках в 8,8 раза ($p<0,001$), с инволютивно-дистрофическими изменениями – повышение ИЛ-8 в 7,1 раза ($p=0,012$) и ММР-8 в 4,3 раза ($p=0,043$).

Таблица 75 – Особенности экспрессии мРНК на плодных оболочках в зависимости от их гистологических изменений

Показатель	Признак есть			Признака нет			Z	p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
Отек плодных оболочек								
IL8	N=33			N=9			-2,90	0,00
	88,4	67,0	390,0	10,0	4,50	20,0		
Инволютивно-дистрофические изменения								
IL8	N=30			N=12			-2,51	0,012
	106,7	22,10	500,00	15,1	4,65	35,99		
MMP8	17,43	1,95	45,61	4,05	0	16,20	2,484	0,043

Продолжение Таблицы 75

Показатель	Признак есть			Признака нет			Z	p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
Зоны асептического некроза								
IL6	N=11			N=31			-2,146	0,032
	0,90	0,00	19,20	0,00	0,00	3,60		
IL8	133,97	22,10	1870,00	30,00	0,00	4590,00	-2,203	0,028
TNF α	9,00	3,00	233,26	3,50	0,00	101,53	-2,417	0,016
TGF β	267,90	25,38	25992,08	133,97	0,00	1500,00	-2,031	0,042
FOXP3	0,46	0,00	176,78	0,06	0,00	6,80	-2,012	0,044

При наличии зон асептического некроза наблюдалось статистически значимое повышение на плодных оболочках ИЛ-6 в 9 раз ($p=0,032$), ИЛ-8 в 4,4 раза ($p=0,028$), TNF α в 2,6 раза ($p=0,016$), TGF β в 2 раза ($p=0,042$), FOXP3 в 7,7 раза ($p=0,044$).

3.6 Особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности

С целью оценки результатов ведения родов и оценки частоты осложнений нами был проведен сравнительный анализ особенностей течения родов при ПРПО – основная группа и при своевременном излитии околоплодных вод – группа сравнения. В критерии оценки течения родов входили: продолжительность периода от момента отхождения околоплодных вод до начала родовой деятельности, общая продолжительность безводного периода, частота оперативных вмешательств в группах (Таблицы 76, 77, 78).

По объективным причинам продолжительность безводного периода в основной группе была в 4,7 раза выше ($p<0,001$), первого периода в группа – сопоставима, а второго периода была также выше в основной группе в среднем на 7 минут ($p=0,008$).

Таблица 76 – Особенности течения родов в основной группе и группе сравнения

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	М	SD	М	SD	
Продолжительность от момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности (часы)	8,52	5,71	-	-	-
Безводный период (часы)	16,19	6,330	3,49	2,74	T=-20,76; p<0,001
Продолжительность 1-го периода (часы)	6,95	3,15	6,60	2,34	T=-1,06; p=0,289
Продолжительность 2-го периода (минуты)	44,60	22,89	37,43	24,60	T=-2,67; p=0,008

Первоначально нами проанализированы особенности течения родов в целом у пациенток с ПРПО (основная группа) по сравнению с группой сравнения (Таблица 77) для общего понимания, действительно ли ПРПО – это ситуация, ассоциированная с высоким процентом осложнений в родах и послеродовом периоде как для матери, так и для плода.

Таблица 77 – Особенности ведения родов в основной группе и группе сравнения

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	n	%	n	%	
Мифепристон 200 мг	99	31,9	-	-	-
Мифепристон 400мг	52	16,8	-	-	-
Частота родовозбуждения окситоцином	43	13,8	-	-	-
Частота родоусиления окситоцином	122	39,3	22	19,1	Хи=15,3; Df=1; p<0,001
Частота применения окситоцина	165	53,2	25	21,7	Хи=33,6; Df=1; p<0,001
Аномалии родовой деятельности	154	49,7	23	20,0	Хи=29,2; Df=1; p<0,001
Слабость родовой деятельности	127	40,9	23	20	Хи=33,1; Df=2; p<0,001
Дистоция шейки матки	27	8,7	0	0	

Частота аномалий родовой деятельности в основной группе, а именно слабости родовой деятельности (первичной и вторичной), в 2 раза превышала таковую в группе сравнения. Диагноз «дистоция шейки матки» был выставлен в 25 случаях (8,7 %) исключительно в группе с ПРПО. Соответственно, отсутствие

эффекта от преиндукции и слабость родовой деятельности послужили показаниями к оперативному родоразрешению у 22 пациенток (41,5 %). Тогда как в группе сравнения диагноз «Слабость родовой деятельности» выставлен только у 23 пациенток (20,0 %), а отсутствие эффекта от лечения слабости родовой деятельности послужило показанием к оперативному родоразрешению только в 1 случае.

Таблица 78 – Особенности применения окситоцина в родах у пациенток в группах в зависимости от способа родоразрешения

Показатель	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Критерий Манна–Уитни
	М (SD)	М(SD)	
Средняя скорость введения окситоцина (мЕД/минуту)	21,71 (0,72)	30,81 (2,98)	Z=-2,10; p=0,03
Роды через естественные родовые пути (мЕД/минуту)	22,19 (0,72)	24,13 (1,68)	Z=-1,50; p=0,13
Роды путем операции кесарево сечение (мЕД/минуту)	21,24 (1,26)	37,50 (5,71)	Z=-1,97; p=0,04
Средняя продолжительность введения окситоцина (часы)	5,13 (0,24)	2,53 (0,91)	Z=12,18; p=0,000
Роды через естественные родовые пути (часы)	5,69 (0,23)	0,73 (0,24)	Z=11,77; p=0,000
Роды путем операции кесарево сечение (часы)	4,57 (0,40)	4,33 (1,82)	Z=-0,05; p=0,951
Общее количество введенного окситоцина, ОДО (ЕД)	7,41 (0,44)	5,78 (1,77)	Z=11,51; p=0,000
Роды через естественные родовые пути, ОДО (ЕД)	8,06 (0,44)	1,06 (0,46)	Z=11,16; p=0,000
Роды путем операции кесарево сечение, ОДО (ЕД)	6,75 (0,77)	10,50 (3,51)	Z=-1,03; p=0,299

Индукция родов осуществлялась по схеме (протокол НИИ Кулакова, неудачная попытка ведения родов): начало с 3 мЕД/минуту с шагом в 3 мЕД/минуту за 30 минут, увеличение скорости введения происходит до тех пор, пока не появятся регулярные схватки с частотой 3–4 за 10 минут либо не будет достигнута максимальная безопасная скорость введения окситоцина. Данные схемы учитывают продолжительность введения окситоцина и скорость введения линеоматом при определенном разведении, в нашем случае разведение выполняется 5 ЕД окситоцина на 500 мл физиологического раствора (Таблица 78). Для того чтобы рассчитать суммарный показатель введенного окситоцина пациентке, нами введено понятие

общая доза окситоцина (ОДО), который характеризует не только скорость введения окситоцина, но и продолжительность введения:

$$\text{ОДО (ЕД)} = \text{доза в мЕД/минуту} \times \text{время введения (в минутах)} / 1000. \quad (7)$$

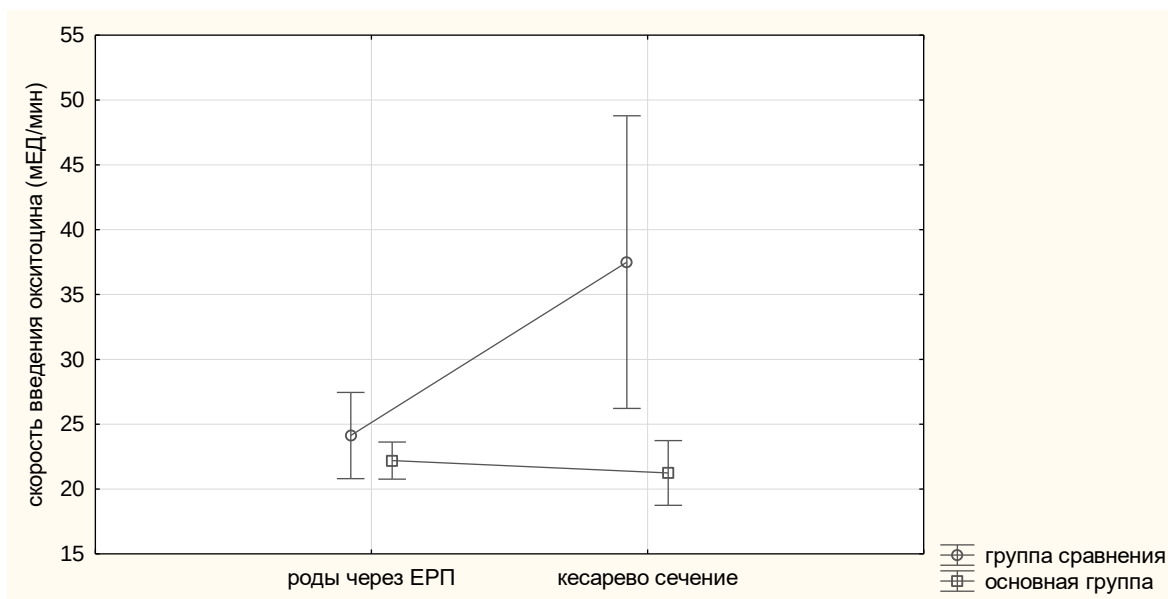


Рисунок 18 – Средняя скорость введения окситоцина в группах в зависимости от способа родоразрешения

Частота использования окситоцина в основной группе – 165 (53,2 %) была более чем в 2 раза выше по сравнению с группой сравнения – 25 (21,7 %, $p < 0,001$). Средняя скорость введения окситоцина была значимо выше в группе сравнения, особенно у пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения (Рисунок 18). Средняя продолжительность введения окситоцина была значимо выше у пациенток основной группы ($p < 0,001$) (Рисунок 19).

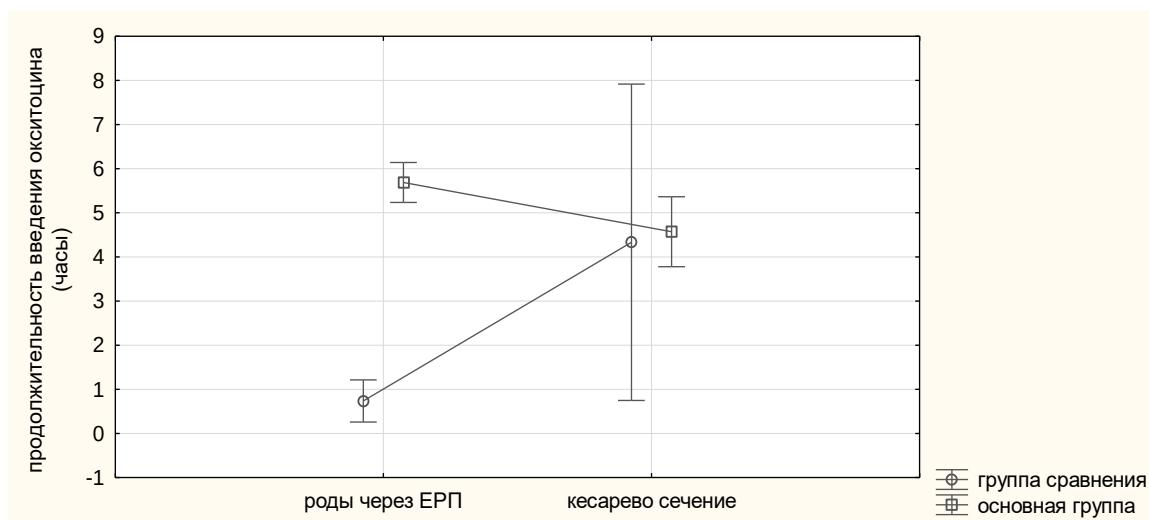


Рисунок 19 – Средняя продолжительность введения окситоцина в родах

Соответственно, общая доза окситоцина (ОДО), использованного в родах, составила 7,41 (0,44) ЕД, тогда как в группе сравнения – 5,78 (1,77) ЕД ($p < 0,001$).

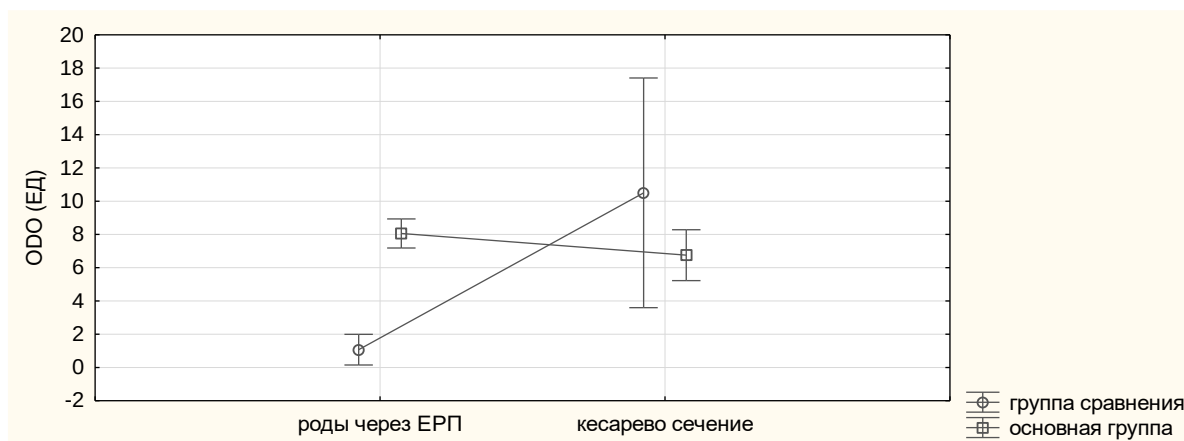


Рисунок 20 – Среднее общее количество введенного окситоцина, ОДО (ЕД)

Мы склонны связывать данные результаты с тем, что в случае группы сравнения мы имели дело с истинной слабостью родовой деятельности, для коррекции которой требуются более высокие дозы окситоцина, отсутствие факторов предрасполагающих в неудачному родоразрешению, психологически позволяет врачам применять более высокие дозировки для достижения эффекта по сравнению с основной группой, где индукция родов в большинстве случаев начинается еще в латентной фазе и большая продолжительность родов и мнимая «неперспективность» шейки способствуют более раннему принятию решения об оперативном завершении родов. А также, в случае ПРПО при исходно менее перспективной шейке матки, открытие идет с меньшей скоростью и не укладывается в общепринятые нормативы, соответственно, приводит к дополнительному родоусилению окситоцином, не всегда обоснованному.

Ведение родов при ПРПО чаще требует обезболивания. С учетом более продолжительной латентной фазы, которая при ПРПО сопровождается более болезненными схватками, чем при своевременном отхождении околоплодных вод, необходимо применение анестетиков длительного действия, что должно учитываться при ведении родов у пациенток основной группы.

Из Таблицы 79 видно, что обезболивание родов в основной группе требовалось в 2 раза чаще, чем в группе контроля (83,5 и 43,5 %). В силу организационных моментов предпочтение отдавалось наркотическим

анальгетикам (50,0 и 28,7 %), у 30,0 % пациенток основной группы была выполнена эпидуральная анестезия, а в контрольной – только в 13,0 % случаев.

Таблица 79 – Особенности медикаментозных методов обезболивания родов в основной группе и группе сравнения

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	n	%	n	%	
Обезболивание не требовалось	51	16,5	65	56,5	Хи=71,52 Df=4 P<0,001
Наркотические анальгетики (триметоприм)	155	50,0	33	28,7	
Эпидуральная анестезия	93	30,0	15	13,0	
Комбинация наркотических анальгетиков и эпидуральной анестезии	11	3,5	2	1,7	

В 11 случаях (3,5 %) основной группы и 2 (1,7 %) группы сравнения потребовалась после обезболивания наркотическими анальгетиками эпидуральная анестезия.

Особенности родоразрешения пациенток основной группы и группы сравнения представлены в Таблице 80.

Таблица 80 – Частота оперативного родоразрешения в группах

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		примечания
	n	%	n	%	
Частота кесарева сечения	54	17,4	2	1,7	Хи ² =21,88 Df=2 P=0,000
Частота родов через ЕРП	256	82,6	113	98,3	
Из них с помощью ВЭ	20	6,5	3	2,6	

Проблема ПРПО при доношенной беременности состоит в более высоком проценте оперативных родоразрешений. Так, в нашем исследовании частота кесарева сечения составила 54 случая (17,4 %) по сравнению с контрольной группой – 2 случая (1,8 %), влагалищных оперативных родов – 20 случаев (6,5 %) и 3 (2,6 %) соответственно (Хи=21,88; Df=2; p<0,001).

Анализ частоты материнских и перинатальных осложнений в послеродовом периоде при преждевременном разрыве плодных оболочек

Согласно данным литературы [18, 116, 122, 391], роды, осложнившиеся ПРПО при доношенной беременности, ассоциированы с более высокой частотой

послеродовых осложнений, особенно гнойно-воспалительного характера (Таблица 81).

Таблица 81 – Частота осложнений в послеродовом периоде в группах

Признак	Основная группа (n=310)		Группа сравнения (n=115)		Примечания
	n	%	n	%	
Гематометра - консервативное лечение - вакуум аспирация	36 0	11,6 0	14 2	12,2 1,7	$\chi^2=5,46; Df=2; P=0,065$
Лейкоцитоз свыше 15×10^9 в позднем послеродовом периоде	49	15,8	4	3,5	$\chi^2=11,68; Df=1; P=0,001$
Послеродовое кровотечение	2	0,6	5	4,3	$\chi^2=0,008; Df=1; P=0,928$
Субинволюция	2	2,9	1	0,9	$\chi^2=3,85; Df=2; P=0,146$
Метрозэндометрит	10	0,6	0	0,0	
Анестезиологические осложнения	3	1,0	1	0,9	$\chi^2=0,009; Df=1; P=0,926$
Клинический ХА	10	3,2	0	0	$\chi^2=3,79; Df=3; P=0,051$
Назначение антибиотикопрофилактики	137	44,3	3	2,6	$\chi^2=65,98; Df=1; P<0,001$
Назначение антибактериальной терапии	139	44,8	2	1,7	$\chi^2=70,28; Df=1; P<0,001$
Признак	N=254	%	N=113	%	Примечания
Разрывы шейки	37	14,8	4	3,54	$\chi^2=9,92; Df=1; P=0,002$
Эпизиотомия	75	29,5	24	21,2	$\chi^2=2,73; Df=1; P=0,099$

Нами был проведен анализ особенностей ведения родов у пациенток с ПРПО по сравнению с пациентками со своевременным излитием околоплодных вод, а также материнских и перинатальных осложнений. В результате проведенного анализа выявлено, что лейкоцитоз наблюдался в основной группе в 3 раза чаще после родов. Это, в сочетании с длительным безводным периодом, послужило показанием к антибиотикопрофилактике ($P<0,001$) и антибиотикотерапии ($P<0,001$), различия были статистически значимы. Клинически хориоамнионит наблюдался только в основной группе в 10 случаях, что составило 3,2 %. Во всех остальных случаях применение антибиотиков основывалось на изменениях в анализах крови (повышение лейкоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$ и СРБ свыше 5 мг/л) и продолжительности безводного периода более 18 часов, таких пациенток в нашем исследовании было 139 человек (44,8 %). Нами не

выявлено статистически значимых различий в группах по частоте таких осложнений, как гематометра, послеродовые кровотечения. Значимо чаще в основной группе в родах на основании данных КТГ был выставлен диагноз: «Интранатальный дистресс» плода в 41 случае (13,2 %) против 4 пациенток группы сравнения (3,4 %), что в последствии послужило показанием к оперативному родоразрешению: экстренное кесарево сечение – 28 случаев (9,0 %) либо вакуум-экстракция плода – 13 случаев (4,2 %), а также эпизиотомия – 75 случаев (29,5 %). Тогда как в группе сравнения частота эпизиотомий составила лишь 24 случая (21,2 %, $p=0,099$). Также частота разрывов шейки матки была практически в 3 раза выше: в основной группе – 40 случаев из 256 самопроизвольных родов (15,6 %), в группе сравнения – 4 случая (3,54 %, $p=0,021$).

Нами были проанализированы показания к оперативному родоразрешению путем операции кесарево сечение. В структуре показаний преобладал интранатальный дистресс – 28 пациенток из 54, родоразрешенных путем операции кесарево сечение (51,9 %) (Рисунок 21).



Рисунок 21 – Структура показаний к кесареву сечению в родах в исследуемых группах

На втором месте – слабость родовой деятельности – 12 пациенток (22,2 %), на третьем – отсутствие эффекта от родовозбуждения 11 пациенток (20,4 %),

редким показанием служила плодово-тазовая диспропорция – 3 пациентки (5,5 %). В группе сравнения одна пациентка была прооперирована по поводу интранатального дистресса, вторая – слабости родовой деятельности.

Анализ перинатальных исходов при доношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Важную роль в оценке выбора тактики ведения родов играет оценка перинатальных исходов, анализ которых представлен в Таблице 82.

Таблица 82 – Антропометрические показатели у новорожденных

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	примечания
Пол, n (%)			$X^2=0,088$; df=2; p=0,957
Мужской	166 (53,5 %)	52 (45,2 %)	
женский	144 (46,5 %)	63 (54,8 %)	
Вес (г), Me (Q1;Q3)	3337,7 (3050;3650)	3364,1 (3070;3620)	Z=-0,448; p =0,654
Рост (см), Me (Q1;Q3)	52,4 (50;55)	52,5 (51;54)	Z=-0,093; p =0,925

Группы были сопоставимы между собой по антропометрическим показателям новорожденных (Таблица 83).

Таблица 83 – Показатели, характеризующие состояние новорожденных детей в основной и контрольной группах

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечания
Перевод на второй этап выхаживания (n, %)			$X^2=9,242$; df=1; p=0,010
– ОПН	33 (10,6)	4 (8,0)	
– ОРИТ	9 (2,9)	0 (0,0)	
Койко-день, сутки (M, SD)	4,59 (1,12)	4,15 (1,39)	Z=-4,972; p =0,000
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (n, %)			$X^2=0,743$; df=2; p=0,690
– 3 и ниже	1 (0,3)	0	
– 4–6 баллов	15 (4,8)	2 (4,0)	
– 7 и более	294 (94,8)	48 (96,0)	
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (n, %)			$X^2=2,258$; df=1; p=0,133
– 6 и менее баллов	6 (1,9)	0 (0)	
– 7 и более баллов	304 (98,1)	115 (100,0)	
ИВЛ (n, %)	7 (2,3)	0	$X^2=2,640$; df=1; p=0,197
Грудное вскармливание (n, %)	294 (94,8)	110 (95,7)	$X^2=0,118$; df=1; p=0,731

Из Таблицы 83 видно, что количество детей, рожденных в тяжелой и средней степени асфиксии выше в основной группе, но т. к. это было крайне редкое событие – 16 случаев (5,1 %), статистически значимой разницы получено не было, однако каждый такой случай не должен быть оставлен без внимания, и необходимо четко и поэтапно разобрать причины подобного состояния в родах. Значимые различия были получены по частоте пребывания новорожденных в ОРИТ (только в основной группе – 2,9 %) и переводу на второй этап выхаживания (10,6 и 8,0 % соответственно).

Распределение перинатальной заболеваемости в группах выглядело следующим образом (Таблица 84).

Таблица 84 – Перинатальная заболеваемость в группах (МКБ-10)

Признак	Основная группа (n=310)	Группа сравнения (n=115)	Примечания
	N (%)	N (%)	
Кефалогематома при родовой травме (P12.0)	20 (6,5)	1 (0,9)	$X^2=5,565$; df=1; p=0,018
Замедленный рост и недостаточность питания плода (P05.0)	15 (4,8)	8 (7,0)	$X^2=0,735$; df=2; p=0,391
Неонатальная желтуха неуточненная за исключением ГБН (P59.9)	35 (11,3)	7 (6,1)	$X^2=2,550$; df=1 p=0,110
Средняя и умеренная асфиксия при рождении (P21.1)	9 (2,9)	5 (4,3)	$X^2=2,015$; df=2; p=0,365
Тяжелая асфиксия при рождении (P21.0)	4 (1,3)	0	
Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P39.9)	29 (9,4)	6 (5,2)	$X^2=1,9$; df=2; p=0,169

По каждой в отдельности нозологии значимых различий выявить не удалось. В группе сравнения не было ни одного случая тяжелой асфиксии при рождении, тогда как в основной группе таких было 4 случая (1,3 %), в 7 случаях новорожденные нуждались в ИВЛ (2,3 %). Частота неонатальной желтухи и признаков ВУИ была выше в основной группе. Но поскольку эти осложнения были достаточно редкими, статистически значимых различий нам выявить не удалось. Таким образом, суммарная перинатальная заболеваемость в основной

группе была значимо выше, что показывает процент перевода новорожденных на следующий этап выхаживания в отделение патологии новорожденных (ОПН): 33 случая (10,6 %) и 4 (3,5 %) соответственно; и в отделение реанимации новорожденных (ОРИТ): 9 случаев (2,9 %), в контрольной группе в реанимацию новорожденные не переводились. В исследуемой группе был один случай раннего неонатального сепсиса (0,3 %), но различия были также статистически не значимы.

Таким образом, можно сделать вывод, что роды, осложнившиеся ПРПО, являются испытанием как для матери, так и для плода и выбор наиболее оптимальной тактики ведения данной группы пациенток является актуальной задачей современного акушерства. Обращает на себя внимание относительно низкий процент гнойно-септических осложнений как у родильниц, так и у новорожденных, из чего можно сделать вывод, что влияние длительности безводного периода на частоту септических осложнений преувеличено.

3.6.1 Факторы, влияющие на продолжительность латентного периода при преждевременном разрыве плодных оболочек

Продолжительность безводного промежутка во многом зависит от продолжительности латентного периода, который представляет собой время от момента отхождения околоплодных вод до начала регулярной родовой деятельности. Анализ факторов, влияющих на длительность латентного периода, и поиск вариантов модификации этих факторов является актуальной задачей современного акушерства.

С целью выявления факторов, наиболее значимо влияющих на продолжительность латентного периода от момента отхождения околоплодных вод до начала родовой деятельности, нами была построена корреляционная матрица (Таблица 85).

Таблица 85 – Корреляционная матрица основных клинико-анамнестических показателей и времени от момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности

Признак	Возраст	Рост мамы	Вес мамы	Паритет родов	Вес плода	Шейка матки (баллы по Бишопу)	Срок беременности
	г (p)	г (p)	г (p)	г (p)	г (p)	г (p)	г (p)
Время отхождения вод/ начала РД	0,04 (0,322)	0,19 (0,014)	0,00 (0,482)	-0,02 (0,431)	-0,22 (0,006)	-0,48 (<0,001)	-0,23 (0,08)
Возраст	1,00	-0,03 (0,374)	0,03 (0,375)	0,55 (<0,001)	0,08 (0,175)	-0,09 (0,147)	-0,0980 0,256
Рост женщины	-0,03 (0,374)	1,00	0,26 (0,001)	0,03 (0,355)	-0,07 (0,225)	-0,31 (<0,001)	-0,0608 0,482
Вес женщины	0,03 (0,375)	0,26 (0,001)	1,00	-0,03 (0,378)	0,29 (<0,001)	-0,17 (0,027)	0,1223 0,156
Паритет родов	0,55 (<0,001)	0,03 (0,355)	-0,03 (0,378)	1,00	-0,03 (0,383)	0,02 (0,390)	-0,2376 (0,005)
Вес плода	0,08 (0,175)	-0,07 (0,225)	0,29 (<0,001)	-0,0 3(0,383)	1,00	0,08 (0,184)	0,5700 (<0,001)
Шейка матки (баллы по Бишопу)	-0,09 (0,147)	-0,31 (<0,001)	-0,17 (0,027)	0,02 (0,390)	0,08 (0,184)	1,00	0,1004 (0,245)
Срок беременности	-0,0980 0,256	-0,0608 0,482	0,1223 0,156	-0,2376 (0,005)	0,5700 (<0,001)	0,1004 (0,245)	1,00

Соотношение времени отхождения околоплодных вод к началу родовой деятельности образует корреляции на первом месте по силе связи и значимости с оценкой шейки матки по шкале Бишоп на момент отхождения околоплодных вод ($r=-0,48$; $p<0,001$) с обратно пропорциональной зависимостью. На втором месте – вес плода ($r=-0,22$; $p=0,006$): чем больше вес плода, тем меньше продолжительность латентного периода, что можно объяснить более интенсивным давлением плода с большей массой на нижний сегмент и шейку матки, т. е. в процессе запуска родовой деятельности крайне важен механический компонент давления предлежащей части. Имелась обратная зависимость со сроком беременности – чем больше срок, тем выше вероятность того, что шейка будет иметь большую оценку по шкале Бишоп. От общего количества

беременностей и паритета родов продолжительность от момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности не зависела. Также имелась значимая положительная корреляция с ростом женщины ($r=0,19$; $p=0,014$). Степень зрелости шейки матки по Бишопу не только обратно коррелировала со временем отхождения околоплодных вод/началом родовой деятельности, но и имела обратную корреляцию с ростом ($r=-0,31$; $p<0,001$) и весом женщины ($r=-0,17$; $p=0,027$). Закономерно было установлено, что вес женщины коррелировал с ростом ($r=0,26$; $p=0,001$) и весом плода ($r=0,29$; $p<0,001$).

С целью построения прогностической модели продолжительности латентного периода от момента ПРПО до начала схваток, который был принят за зависимую переменную, нами был проведен регрессионный анализ. Вышеуказанные переменные были включены в регрессионную модель в качестве предикторов. Прием мифепристона был исключен из регрессионного анализа из-за сильной корреляционной ($r=-0,74$; $p<0,001$) и логической связи с оценкой шейки матки.

В результате пошагового анализа с исключением наиболее значимыми предикторами являлись оценка шейки матки по шкале Бишоп (в баллах) и срок беременности на момент отхождения околоплодных вод (Таблица 86).

Таблица 86 – Коэффициенты регрессионной модели, отражающей зависимость продолжительности латентного периода от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности во всей когорте

Предикторы*	b	beta	t	p	R ²	SE regr
Константа	1013,27		6,48	<0,001	0,27	222,5
Оценка шейки матки по Бишопу (баллы) – X ₁	-43,92	-0,47	-6,24	<0,001		
Срок беременности (недели) – X ₂	-37,32	-0,18	-2,40	0,017		

* b – коэффициенты уравнения; beta – стандартизованные коэффициенты;

t – статистика, по которой оценивается статистическая значимость коэффициентов регрессионного уравнения; p – статистической значимости коэффициентов уравнения; R² – коэффициент детерминации модели; SE regr – стандартная ошибка регрессии (минутах).

Соответственно, уравнение регрессии имеет вид:

$$y = 1013,27 - 44,31X_1 - 0,11X_2 \quad (8)$$

где y – латентный период (время от момента ПРПО до начала родовой деятельности в минутах).

После стратификации по особенностям приема мифепристона был также проведен корреляционный и регрессионный анализ (Таблица 87).

Таблица 87 – Коэффициенты корреляции продолжительности периода от момента ПРПО до начала родовой деятельности у пациенток, не получавших мифепристон (подгруппа 1), получивших 1 таблетку (подгруппа 2А) и получивших 2 таблетки (подгруппа 2А+) с клинико-анамнестическими факторами

Признак	Подгруппа 1	Подгруппа 2А	Подгруппа 2А+
	$r(p)$	$r(p)$	$r(p)$
Возраст	-0,18 (0,11)	0,36 (0,04)	0,26 (0,26)
Рост	0,05 (0,66)	-0,11 (0,52)	0,32 (0,17)
Вес мамы	-0,16 (0,89)	-0,42 (0,01)	-0,23 (0,33)
Паритет родов	-0,06 (0,61)	-0,73 (0,68)	-0,33 (0,16)
Вес плода	-0,31 (0,004)	0,04 (0,81)	-0,08 (0,75)
Шейка матки (баллы по Бишопу)	-0,153 (0,169)	-0,48 (0,004)	-0,24 (0,32)
Срок беременности	-0,29 (0,008)	-0,03 (0,87)	-0,39 (0,09)

У пациенток, не получавших мифепристон (подгруппа 1), основными факторами, влияющими на продолжительность латентного промежутка, являлись вес плода и срок беременности, увеличение этих параметров приводило к сокращению латентного промежутка. Роженицы, получившие мифепристон 200 мг (подгруппа 2А), имели значимую положительную корреляцию с возрастом матери и отрицательную с весом матери и оценкой шейки матки по Бишопу. Что касается группы с максимально длительным латентным промежутком – эти пациентки получили мифепристон в суточной дозировке 400 мг (подгруппа 2А+), выявлена тенденция к обратной корреляции для срока беременности при уровне значимости $p=0,09$.

Таким образом, основными предикторами, влияющими на продолжительность латентного периода при ПРПО и доношенной беременности, являлись: степень зрелости шейки матки по Бишопу и срок беременности. При

стратификации по признаку: индукция родов мифепристоном – для пациенток, получивших курсовую дозу мифепристона 400 мг, связи со степенью зрелости шейки матки, возрастом, конституциональными особенностями, сроком гестации выявлено не было.

3.6.2 Особенности течения родов с преждевременным разрывом плодных оболочек, материнские и перинатальные осложнения

На момент ПРПО пациентки имели разную степень зрелости шейки матки. Распределение пациенток по степени созревания шейки матки представлено на графике (Рисунок 22).

В зависимости от исходного состояния шейки матки и пожеланий пациенток была выбрана выжидательная либо активно-выжидательная тактика [116].

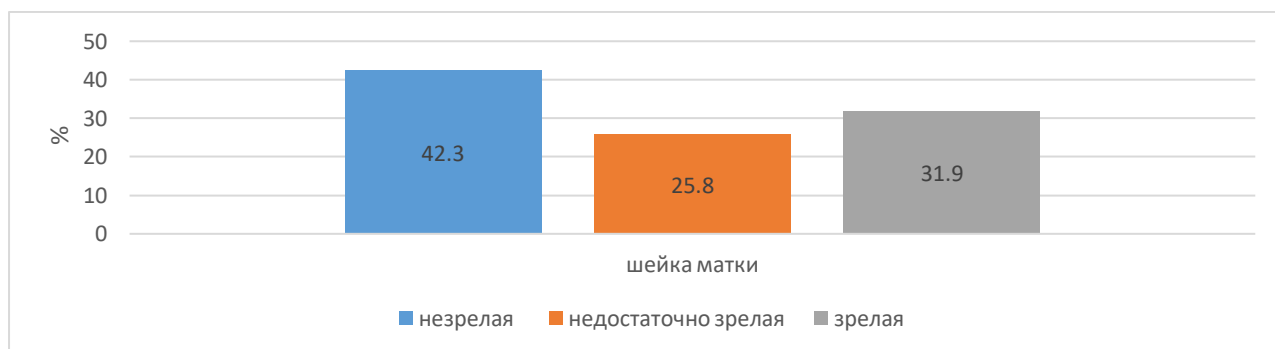


Рисунок 22 – Распределение пациенток по степени зрелости шейки матки, оцененной по Бишопу на момент отхождения околоплодных вод

Разделение на «зрелую» шейку матки и «недостаточно зрелую» шейку матки согласно классификации Бишоп, выполняется на уровне 8 баллов [217]. В зарубежных руководствах градация происходит на уровне 6 баллов на благоприятную (favourable) и неблагоприятную (unfavourable) для индукции [391]. Так как в Российских клинических рекомендациях градация на уровне 8 баллов влияет на выбор тактики, нами проводилось разделение на подгруппы именно на уровне 8 баллов [116]. Около 1/2 пациенток на момент отхождения околоплодных вод имели незрелую шейку матки, недостаточно зрелая и зрелая шейки матки распределились практически поровну.

3.6.3 Анализ течения родов по подгруппам в зависимости от степени зрелости шейки матки, материнские и перинатальные осложнения

К особенностям ведения родов при ПРПО и доношенной беременности можно отнести необходимость дополнительных медикаментозных воздействий. На данный момент вопрос о наиболее адекватной тактике ведения родов при ПРПО и доношенной беременности остается открытым. Зарубежная практика использует широкий арсенал средств для преиндукции и индукции родов у пациенток с ПРПО, который рассмотрен в обзоре литературы [391, 418]. Анализ особенностей течения родов по подгруппам и исходы родов представлены на Рисунке 23.

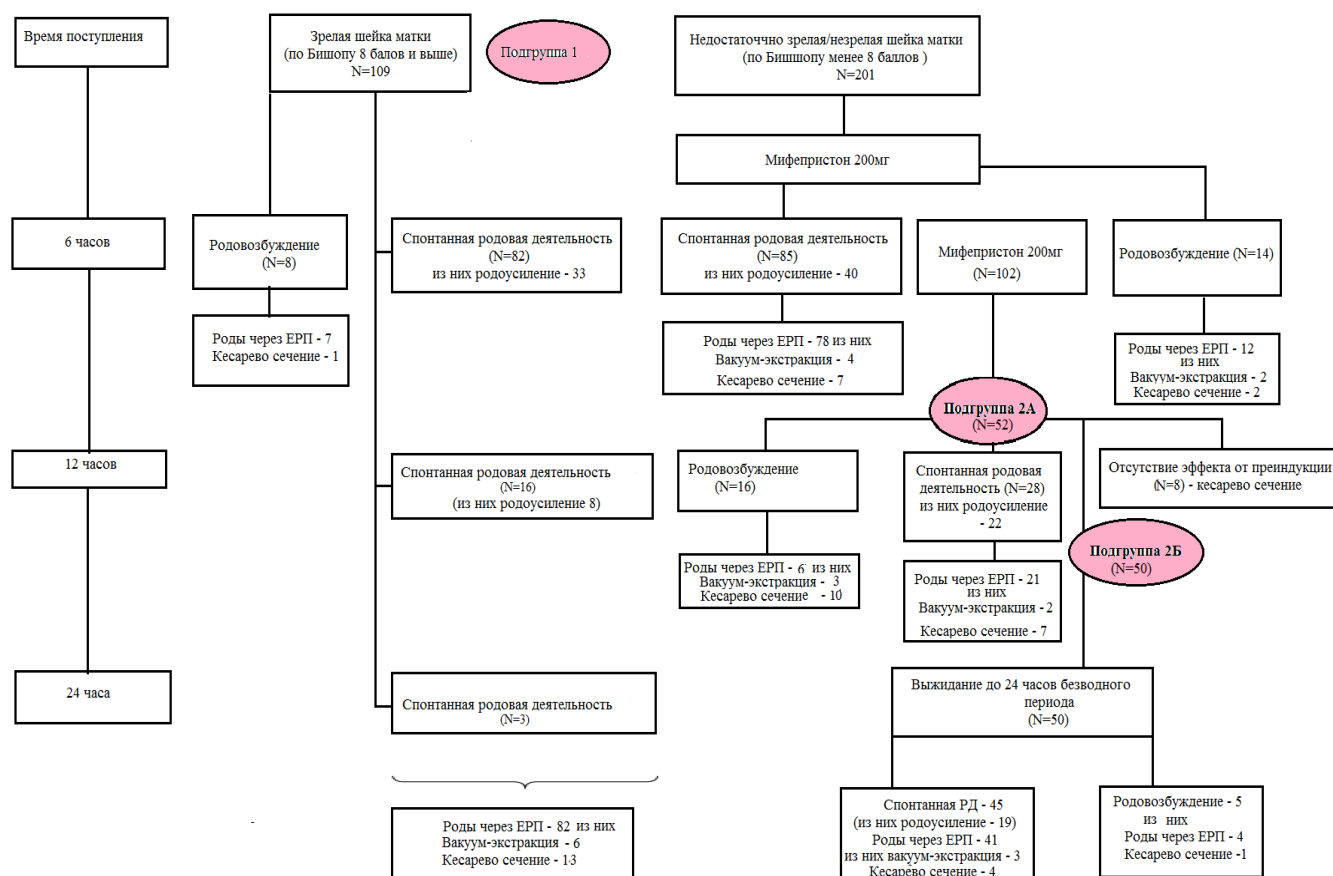


Рисунок 23 – Особенности родоразрешения в подгруппах в зависимости от степени зрелости шейки матки и выбранной тактики

С учетом современных действующих клинических рекомендаций и инструкций к применению препаратов нами изучены следующие варианты ведения родов, в качестве исходов проанализированы: отсутствие регулярной

родовой деятельности при родовозбуждении окситоцином, процент оперативного родоразрешения, частота родоусиления окситоцином, перинатальная и материнская заболеваемость.

Подгруппа 1 – с преждевременным разрывом плодных оболочек и зрелой шейкой матки ($n=109$).

Подгруппа 2 – ПРПО при незрелой и недостаточно зрелой шейке матке ($n=201$) были подразделены на подгруппы:

Подгруппа 2А – преиндукция мифепристоном ($n=151$). Если после 12 часов выжидательной тактики на фоне приема мифепристона не начиналась родовая деятельность пациенткам выполнялось родовозбуждение (143 человека), если не наблюдалось положительной динамики в процессе созревания шейки матки, выполнялось кесарево сечение, показанием к которому было отсутствие эффекта от преиндукции родов. Таких пациенток из группы было 8 случаев.

Подгруппа 2Б – до момента 12 часов выжидательной тактики не отличалась от подгруппы 2А, но у пациенток этой группы выжидательная тактика от момента приема мифепристона составила 24 часа ($n=50$).

Исходные антропометрические данные, такие как возраст, масса тела, рост пациенток, срок беременности на момент отхождения околоплодных вод, представлены в Таблице 88.

Таблица 88 – Антропометрические данные пациенток в подгруппах

Показатель	Подгруппа 1 ($n=109$)	Подгруппа 2А ($n=151$)	Подгруппа 2Б ($n=50$)	Примечание
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	
Возраст (годы)	28,0 (26,0;33,0)	27,7 (25,31)	28,0 (25,0;32,0)	$H=3,427$; $df=3$; $p=0,180$
Масса тела (г)	73,0 (66,0;82,0)	76 (68,87)	73 (67;78)	$H=2,801$; $df=3$; $p=0,423$
Рост (см)	163,6 (158;168)	165,0 (162;170)	164,0 (157,0;167,0)	$H=9,234$; $df=3$; $p=0,009$
ИМТ ($кг/м^2$)	27,7 (24,9;29,7,0)	27,2(24,8;30,6)	27,3 (25,1;31,2)	$H=6,404$; $df=3$; $p=0,041$
Срок беременности (неделя)	39,3 (38,3;40,0)	39,3 (38,0;40,0)	39,2 (38,3;40,0)	$H=0,148$; $df=3$; $p=0,928$

Подгруппы были сопоставимы между собой по сроку беременности, возрасту и массе тела. Значимые различия наблюдались для роста пациенток, из данных получается, что низкорослые пациентки имели большую вероятность к моменту ПРПО иметь зрелые родовые пути.

Во всех группах преобладали первородящие, достаточно высокий процент женщин имели в анамнезе аборт и выкидыши, в группе 1 у пациенток также больше приходилось в среднем беременностей на 1 женщину, что может быть связано с более оптимальным процессом созревания шейки у женщин, имеющих в анамнезе большее число беременностей (Таблица 89).

Таблица 89 – Паритет беременности и родов

Показатель	Подгруппа 1 (n=109)	Подгруппа 2А (n=151)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечание
	n (%)	n (%)	n (%)	
Первобеременные	51 (46,8)	92 (60,9)	27 (54,0)	$X^2=5,126$; $df=2$; $p=0,078$
Аборт в анамнезе	21 (19,2)	43 (28,5)	7 (14,0)	$X^2=5,718$; $df=2$; $p=0,058$
Выкидыш в анамнезе	22 (20,1)	18 (11,9)	8 (16,0)	$X^2=3,315$; $df=2$; $p=0,191$
Первородящие	73 (67,0)	115 (76,2)	32 (64,0)	$X^2=3,998$; $df=2$; $p=0,1363$
Повторнородящие	36 (33,0)	36 (23,8)	18 (36,0)	
Среднее количество беременностей на 1 женщину	2,09 (1,30)	1,58 (0,91)	1,84 (1,37)	$H=5,126$; $df=2$; $p=0,077$

У всех пациенток со зрелой шейкой матки выжидательная тактика была до 6 часов (109 пациенток). Затем 8 пациенткам (7,3 %) через 6 часов безводного периода, согласно плану ведения родов, было начато родовозбуждение окситоцином (Таблица 90).

Таблица 90 – Продолжительность латентного периода от момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности у пациенток без применения родовозбуждения окситоцином

Показатель	Зрелая шейка матки (n=109)	Незрелая шейка матки (n=201)	Примечание
	N (%)	N (%)	
Менее 6 часов	82 (75,2)	47 (23,4)	$X^2=74,053$; $df=3$; $p<0,001$
6–12 часов	16 (14,7)	57 (28,3)	
12–18 часов	2 (1,8)	50 (24,8)	
18–24 часа	1 (0,9)	11 (5,4)	

Остальные пациентки отказались от родовозбуждения и выбрали выжидательную тактику (Рисунок 23).

У 82 человек (75,2 %) в течение 6 часов началась спонтанная родовая деятельность, у 49 пациенток из них (59,7 %) применение окситоцина не потребовалось, оставшимся 33 пациенткам проводилось родоусиление окситоцином. У 18 рожениц спонтанная родовая деятельность развивалась в промежуток до 18 часов, и только у 8 из них потребовалось родоусиление. У 1 пациентки родовая деятельность развивалась в промежутке 18–24 часов и родоусиление не потребовалось. Таким образом, у всех пациенток, избравших выжидательную тактику, во временной промежуток до 24 часов развивалась спонтанная регулярная родовая деятельность, и только у 41 пациентки (39,6 %) из 101 пациентки со спонтанной родовой деятельностью потребовалось родоусиление окситоцином.

У пациенток с недостаточно зрелой и незрелой шейкой матки (по Бишопу менее 8 баллов) на фоне приема первой таблетки мифепристона ($n=201$) развивалась регулярная родовая деятельность в течение последующих 6 часов в 85 случаях (42,3 %), впоследствии из них родоусиление потребовалось у 40 женщин. У 14 пациенток после первой таблетки мифепристона через 6 часов была диагностирована зрелая шейка матки и начато родовозбуждение окситоцином. После приема второй таблетки мифепристона в течение еще 6 часов родовая деятельность развивалась у 28 пациенток, из них родоусиление выполнено в 22 случаях. У 16 было начато родовозбуждение (спустя 12 часов после 1 таблетки мифепристона). 8 пациенток было прооперировано в связи с отсутствием эффекта от подготовки шейки матки к родам. 50 пациенток продолжили выжидательную тактику в течение еще 12 часов. В течение 24 часов от начала преиндукции еще 26 пациенток самостоятельно вступили в роды, родоусиление выполнено 19 из них, а в 5 случаях было выполнено родовозбуждение.

Для оценки распределения продолжительности латентного периода от момента отхождения околоплодных вод до развития спонтанной родовой

деятельности нами были построены кривые Каплана–Майера, где начало родовозбуждения оценивалось как цензурированные данные (т. к. мы не знаем, через сколько бы времени спонтанно начала рожать данная пациентка и начала ли вообще), данные представлены на Рисунке 27.

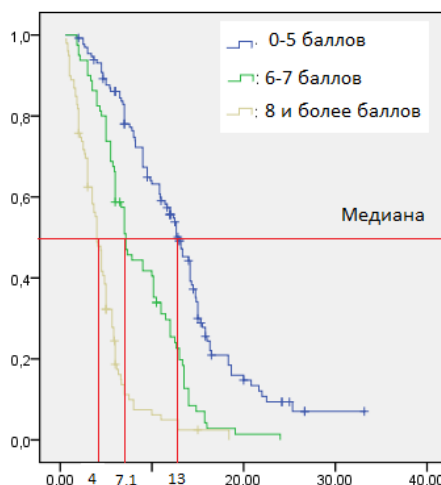


Рисунок 24 – Время начала родовой деятельности (часы) в зависимости от степени зрелости шейки матки

По данным кривых Каплана–Майера, у 25 % беременных с оценкой шейки матки по шкале Бишопа 8 и более баллов роды начинаются через 2 часа, у 50 % – через 4 часа и у 95 % – через 11 часов (Таблица 91). Тогда как у пациенток с шейкой матки 6-7 баллов у 25 % родовая деятельность начинается через 6 часов, у 50 % – 7,1 часа, а у 95 % – через 15,7 часа. При незрелой шейке матки (менее 6 баллов) у 25 % родовая деятельность начинается через 8 часов, у 50 % – 13 часов, а у 95 % – через 25,3 часа. Все три кривые значительно различались между собой ($p < 0,001$).

Таблица 91 – Перцентильная шкала начала регулярной родовой деятельности в зависимости от степени зрелости шейки матки

Оценка шейки матки (по Бишопу)	Перцентили (часы)			
	25	50	75	95
Менее 6 баллов (1)	8,0	13,0	15,8	25,3
6-7 баллов (2)	5,0	7,1	12,0	15,7
8 и более баллов (3)	2,0	4,0	5,8	11,0
Log-Rank Test statistic (1-2)=-4,94; $p_{1-2} < 0,001$; Log-Rank Test statistic (1-3)=-8,37; $p_{1-3} < 0,001$; Log-Rank Test statistic (2-3)=-5,59; $p_{2-3} < 0,001$				

При анализе частоты начала самопроизвольных родов группа с «недостаточно зрелой» шейкой матки (6–7 баллов) – 68 из 72 (94,4 %) значительно отличалась от пациенток с незрелой (менее 6 баллов) шейкой матки – 98 из 129 (75,9 %, $p<0,001$) – и была сопоставима с пациентками, имеющими зрелую шейку матки (8 и более баллов) – 101 из 109 (92,7 %, $p=0,637$) на момент отхождения околоплодных вод (Рисунок 25). Таким образом, учитывая сопоставимую частоту самопроизвольного начала родов при зрелой и недостаточно зрелой шейке матки, в качестве границы, подразделяющей на перспективную и неперспективную для ведения родов шейку матки, можно можно определить уровень 6 баллов, что соответствует современным зарубежным рекомендациям [179, 180].

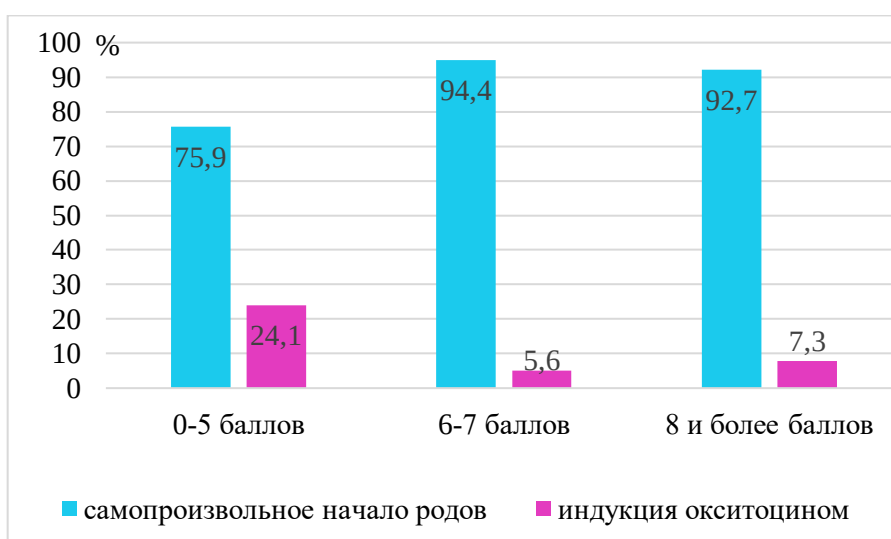


Рисунок 25 – Частота самопроизвольного начала родов в зависимости от степени зрелости шейки матки

Нами проведен анализ особенностей течения родов у пациенток в подгруппах (Таблица 92).

Таблица 92 – Особенности течения родов у пациенток в подгруппах

Показатель	Подгруппа 1 (n=109)	Подгруппа 2А (n=151)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечания
	N (%)	N (%)	N (%)	
Самопроизвольное начало родов	60 (55,0)	59 (39,1)	26 (52,0)	$\chi^2=11,827$; $df=3$; $p=0,019$
Родовозбуждение	8 (7,3)	30 (19,9)	5 (10,0)	
Родоусиление окситоцином	41 (37,6)	62 (41,1)	19 (38,0)	

Продолжение Таблицы 92

Показатель	Подгруппа 1 (n=109)	Подгруппа 2А (n=151)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечания
	N (%)	N (%)	N (%)	
Самопроизвольные роды	89 (81,7)	105 (69,5)	42 (84,0)	$\chi^2=7,801$; df=6; p=0,099
Кесарево сечение	14 (12,8)	35 (23,2)	5 (10,0)	
Вакуум-экстракция плода	6 (5,5)	11 (7,3)	3 (6,0)	
Показатель	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Примечания
Продолжительность безводного периода (часы)	11,8 (9,7;16,0)	14,0 (9,3;17,2)	24,2 (21,8;28,3)	H =106,04;df=2; p <0,001; p1-2=0,389; p1-3<0,001; p2-3<0,001;
Средняя продолжительность первого периода (часы)	6,7 (5,3;9,0)	5,7 (5,3;7,0)	8,25 (6,29;9,1)	H =31,219;df=2;p <0,001; p1-2<0,001; p1-3=0,093; p2-3<0,001;
Средняя продолжительность второго периода (минуты)	40 (30;55)	30 (20;50)	32,5 (30;60)	H =8,606;df=2; p =0,013 p1-2=0,009; p1-3=0,973; p2-3=0,040;
Средняя продолжительность первого периода с применением окситоцина (часы)	9,0 (6,0;12,0)	6,7 (5,3;9,7)	8,9 (7,8;11)	H =8,12;df=2; p =0,017 p1-2=0,024; p1-3=0,973; p2-3=0,014;
Средняя продолжительность второго периода с применением окситоцина (минуты)	60 (40;60)	50,0 (40;70)	55,0 (40;60)	H =0,08;df=2; p =0,956
Средняя продолжительность первого периода без применения окситоцина (часы)	6,1 (5,2;7,1)	4,2 (3,0;6,1)	6,9 (5,5;8,3)	H =36,028;df=2; p <0,001; p1-2<0,001; p1-3=0,091; p2-3<0,001;
Средняя продолжительность второго периода без применения окситоцина (минуты)	30 (30;40)	30 (25;40)	30 (30;50)	H =0,08;df=2; p =0,956
Средняя продолжительность введения окситоцина (часы)	5,0(3,5;7,0)	6,0(3,0;6,0)	6,0 (4,0;8,3)	H =2,536;df=2; p =0,281
Средняя скорость введения окситоцина (мЕД/мин)	20 (18;24)	20(15;30)	25,0 (15;30)	H =1,341;df=2; p =0,511
Общая доза введенного окситоцина (ЕД=скорость*время/100)	102,0 (60;180)	90,0 (45;180)	124,57 (75;250)	H =3,063;df=2; p =0,216
Количество влагищных исследований	4 (4,5)	5 (5;7)	5 (4,5)	H =48,632;df=2; p<0,001 p1-2<0,001; p1-3=0,011; p2-3=0,001;

Максимальная частота самопроизвольного начала и завершения родов без применения окситоцина наблюдалась в подгруппе 1 – 60 (55 %), на втором месте подгруппа 2Б – 26 (52 %), реже всего наблюдалось самопроизвольное начало родов в подгруппе 2А – 59 (39,1 %, $X^2=11,827$; $df=3$; $p=0,019$). По-видимому, это связано с тем, что по условиям формирования групп у пациенток подгруппы 2А выжидательная тактика составляла 12 часов, после чего приступали к родовозбуждению окситоцином – в этой группе частота его применения максимальна – 30 (19,9 %), в группах с выжидательной тактикой эти цифры сопоставимы. Мы объясняем это тем, что при начале родовозбуждения спустя 12 часов при ПРПО и доношенной беременности пациенткам не даются возможность и время развиваться самостоятельно спонтанной родовой деятельностью.

Минимальная продолжительность первого периода наблюдалась в подгруппе 2А, значимые различия получены при сравнении с подгруппой 1 и подгруппой 2Б. Это объясняется тем, что на период выжидания в подгруппе 2А закладывалось минимальное количество времени и был наиболее высокий процент оперативных родоразрешений и применения окситоцина. Применение окситоцина ставит врача акушера-гинеколога в жесткие временные рамки по темпам открытия шейки матки и достижению второго периода.

При анализе продолжительности родов отдельно для пациенток, получавших окситоцин и не получавших, мы увидели парадоксальные результаты: у пациенток, получавших окситоцин, продолжительность первого периода родов значимо выше, чем у пациенток без окситоцина, причем максимальные его показатели были в группе со зрелой шейкой матки. Мы склонны считать, что в этой группе окситоцин применялся при наличии действительно существующей слабости родовой деятельности и решение о начале родоусиления принималось позже, чем в остальных группах, т. к. динамика в латентную фазу у пациенток со зрелой шейкой матки более наглядна, нежели у пациенток с исходно неперспективной шейкой матки. Эту мысль подтверждает достаточно однотипная продолжительность первого и второго периода в группах

без применения окситоцина: у пациенток была хорошая родовая деятельность, адекватная скорость открытия маточного зева, и, соответственно, они укладывались в общепринятые стандарты партограммы, при замедлении скорости открытия принималось решение о применении окситоцина.

Затем мы проанализировали отдельно параметры родов у пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути (Таблица 93).

Таблица 93 – Параметры родов у родоразрешенных через естественные родовые пути

Показатель	Подгруппа 1 (n=95)	Подгруппа 2А (n=116)	Подгруппа 2Б (n=45)	Примечания
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	
Продолжительность безводного периода	12,1 (10,3;16,0)	14,7 (12,3;18,3)	24,2 (21,8;28,3)	H =97,320;df=2; p <0,001; p1-2<0,001; p1-3<0,001; p2-3<0,001;
Средняя продолжительность первого периода	6,7 (5,3;9,0)	6,2 (5,3;8,7,0)	8,25 (6,1;9,1)	H =8,8;df=2; p =0,012; p1-2=0,098; p1-3=0,137; p2-3=0,003;
Средняя продолжительность второго периода	40 (30;55)	40 (30;60)	30 (30;55)	H =0,941;df=2; p =0,624
Средняя продолжительность первого периода с применением окситоцина	9,0 (6,0;12,0)	6,7 (5,3;9,7)	8,9 (7,8;11)	H =8,12;df=2; p =0,017 p1-2=0,024; p1-3=0,973; p2-3=0,014;
Средняя продолжительность второго периода с применением окситоцина	60 (40;60)	50,0 (40;70)	55,0 (40;60)	H =0,08;df=2; p =0,956
Средняя продолжительность первого периода без применения окситоцина	6,1 (5,2;7,1)	4,2 (3,0;6,1)	6,9 (5,5;8,3)	H =36,028;df=2; p <0,001 p1-2<0,001; p1-3=0,091; p2-3<0,001;
Средняя продолжительность второго периода без применения окситоцина	30 (30;40)	30 (25;40)	30 (30;50)	H =0,08;df=2; p =0,956

Продолжение Таблицы 93

Показатель	Подгруппа 1 (n =95)	Подгруппа 2А (n =116)	Подгруппа 2Б (n =45)	Примечания
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	
Средняя продолжительность введения окситоцина (часы)	6,0(4,0;8,0)	4,0(3,0;6,0)	6,0 (5,0;8,3)	H =11,146;df=2; p =0,003 p1-2=0,004; p1-3=0,918; p2-3=0,014;
Средняя скорость введения окситоцина (мЕД/мин)	21,2 (18;24)	20(12;30)	30,0 (16,5;30)	H =3,001;df=2; p =0,223
Общая доза введенного окситоцина (ЕД=скорость*время/100)	113,2 (72;240)	90,0 (45;120)	150,0 (80;260)	H =9,328;df=2; p =0,009 p1-2=0,028; p1-3=0,291; p2-3=0,009;
Количество влагалищных исследований	4 (4;5)	5 (5; 6,5)	5 (4;5)	H =43,584;df=2; p <0,001 p1-2<0,001; p1-3=0,015; p2-3=0,001;

Самый короткий промежуток времени окситоцин вводился в подгруппе 2А, в остальных подгруппах время введения окситоцина было сопоставимо. Также общее количество введенного окситоцина (ОДО) было значимо меньше в подгруппе 2А. Подобные результаты мы склонны связывать с тем, что в подгруппе 2А принимались «жесткие» границы нормальной скорости открытия шейки матки и, соответственно, раньше принималось решение о необходимости родоусиления окситоцином, это же подтверждает самая короткая продолжительность первого периода в подгруппах.

По сути дела, пациентки подгруппы 2Б наиболее сложные в плане ведения родов, т. к. у них не развилась спонтанная родовая деятельность в первые 12 часов с момента отхождения вод, соответственно, им потребовались большая частота и количество окситоцина для завершения родов, более длительный период раскрытия шейки матки, но при этом оптимизация тактики ведения этих пациенток позволила сократить частоту кесаревых сечений до 5 (10 %), что значимо было ниже, чем в подгруппе 2А – 35 (23,2 %), а также влагалищных исследований, несмотря на большую продолжительность первого периода.

Средняя скорость введения окситоцина в группах практически не различалась. Согласно данным литературы (ACOG, 2009), 6 мЕД/минуту окситоцина приближено к физиологической концентрации в крови, пациенток, у которых роды происходили на этой скорости введения окситоцина, было всего две (Таблица 94), у большинства адекватная родовая деятельность развивалась на скорости 12–29 мЕД/минуту, что также соответствует данным литературы. Введение 30 мЕД/минуту и выше опасно в плане высокого риска развития осложнений, у пациенток с незрелой и недостаточно зрелой шейкой матки максимальные скорости были достигнуты у 31 (33,3 %) и 9 (39,2 %), тогда как в группе 2Б – у 11 рожениц (22,0 %), однако различия были статистически не значимы. Более высокие дозировки окситоцина у пациенток с исходно неперспективной шейкой матки связаны с неготовностью миометрия к родам в целом и воздействию окситоцина извне.

Таблица 94 – Распределение родильниц по скорости введения окситоцина

Показатель	Подгруппа 1 (n =49)	Подгруппа 2А (n =92)	Подгруппа 2Б (n =24)	Примечание
	N (%)	N (%)	N (%)	
6–11 мЕД	2 (4,0)	0	0	$X^2=9,028$; $df=6$; $p=0,540$
12–19 мЕД	21 (42,0)	43 (46,2)	10 (43,5)	
20–29 мЕД	16 (32,0)	19 (20,4)	4 (17,4)	
30 и выше мЕД	11 (22,0)	31 (33,3)	9 (39,2)	

Значимых различий по скорости и продолжительности введения окситоцина нами выявлено не было у пациенток в группах.

Важным вопросом в ведении пациенток с ПРПО является обезболивание родов. В нашем исследовании применялись следующие варианты обезболивания: наркотические анальгетики, эпидуральная анестезия лидокаином, эпидуральная анестезия анестетиками более длительного действия и с меньшей токсичностью (ропивакаин, бупивакаин), комбинация наркотических анальгетиков с эпидуральной анестезией лидокаином. Анализ обезболивания родов показал следующее (Таблица 95).

Таблица 95 – Частота различных методов обезболивания родов в подгруппах в зависимости от продолжительности безводного периода

Показатель	Подгруппа 1 (n=109)	Подгруппа 2А (n=151)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечание
	N (%)	N (%)	N (%)	
Нет обезболивания	20 (18,3)	25 (16,7)	6 (12)	$\chi^2=92,820$; df=8; p=0,000
Промедол	66 (60,6)	74 (49,3)	15 (30)	
Эпидуральная анестезия лидокаином	20 (18,3)	41 (27,1)	8 (16)	
Комбинация ЭА+промедол	3 (2,8)	8 (5,3)	0	
Эпидуральная анестезия бупивакаином	0	3 (2,0)	21 (42)	

Потребность в обезболивании в подгруппе 1 была меньше – 20 (18,3 %), тогда как в подгруппах 2А и 2Б – 25 (16,7 %) и 7 (14 %) соответственно. В силу различных организационных особенностей и предпочтений пациенток и врачей во всех группах преобладали наркотические анальгетики, только в подгруппе 2Б предпочтение отдавалось эпидуральной анестезии с применением анестетиков длительного действия. В единичных случаях выполнялись последовательно либо наркотические анальгетики, затем эпидуральная анестезия, либо наоборот. Как правило, подобная комбинация была связана с недостаточным эффектом от выполнения первого обезболивания. Применение эпидуральной анестезии с анестетиками длительного действия позволяет избежать комбинации двух методов обезболивания, а также за счет более длительного действия позволяет значительно сократить количество влагалищных исследований. Так, в подгруппе 1 медиана количества влагалищных исследований составила 4 (4;5) максимум – 9, подгруппе 2А – их было больше всего – 5 (5;7), максимум достигало 12, в подгруппе 2Б – 5 (4;5), максимум – 10. Столь высокое количество влагалищных исследований обусловлено действующими клиническими протоколами «Нормальные роды», «Неудачная попытка индукции родов» и установками в отделении (при передаче пациенток по сменам выполняется дополнительное влагалищное исследование) (Таблица 96).

Таблица 96 – Количество влагалищных исследований в зависимости от метода обезболивания

Показатель	N	pV* (Me;Q1;Q3)	Критерий Краскела-Уоллиса	Критерий Манна-Уитни
Обезболивания нет (1)	31	5 (4;6)	H =48,632; df=2; p <0,001	p1-2=0,860; p1-3=0,372; p1-4=0,005; p1-5=0,567
Промедол (2)	155	4 (4;6)		p2-3=0,365; p2-4=0,001 p2-5=0,793
ЭА (лидокаин) (3)	69	5 (4;6)		p3-4=0,014 p3-5=0,829
Комбинированная (4)	11	7 (6;10)		p4-5=0,012
ЭА (бупивакаин) (5)	24	5 (4;5,5)		

*pV – количество влагалищных исследований.

У пациенток с ПРПО предпочтительнее использовать анестетики длительного действия, с меньшим токсическим эффектом и селективным воздействием на сенсорное нервное волокно.

Нами были проанализированы показания к оперативным родам у пациенток в группах (Таблица 97).

Таблица 97 – Анализ показаний к кесареву сечению в подгруппах

Показатель	Подгруппа 1 (n=14)	Подгруппа 2А (n=35)	Подгруппа 2Б (n=5)	Примечание
	N (%)	N (%)	N (%)	
Отсутствие эффекта от преиндукции и индукции	0	10 (28,5)	2 (40,0)	X ² =12,096; df=6; p=0,176
Аномалии родовой деятельности	2 (14,2)	8 (22,8)	1 (20,0)	
Интранатальный дистресс	12 (85,7)	15 (42,8)	1 (20,0)	
Плодово-тазовая диспропорция	0	2 (5,7)	1 (20,0)	

Значимых различий в показаниях к оперативному родоразрешению в группах получено не было. Наиболее распространенным показанием к оперативному родоразрешению был интранатальный дистресс, выставленный на основании данных кардиотокографии, особенно это касалось подгруппы 2А: из 35 оперативных родоразрешений 15 было по поводу интранатального дистресса. В обеих группах с мифепристоном частота отсутствия эффекта от индукции и преиндукции была сопоставимой (28,5 % и 40,0 %). Максимальный процент

оперативных родоразрешений по причине слабости родовой деятельности был в подгруппе 2А – как правило, кесарево сечение было выполнено еще до окончания латентной фазы. То есть к скорости открытия шейки матки изначально предъявлялись завышенные требования, что привело к более высокой частоте кесаревых сечений в этой группе.

Для выявления факторов, наиболее значимо влияющих на вид родоразрешения: через естественные родовые пути или кесарево сечение, – был проведен анализ с помощью логистической регрессии сначала для каждого предиктора отдельно (Таблица 98).

Таблица 98 – Однофакторный анализ значимых характеристик беременных, ассоциированных с кесаревым сечением при ПРПО и доношенной беременности

Признак	Влагалищное родоразрешение (n=256)	Кесарево сечение (n=54)	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
	N (%)	N (%)			
Особенности анамнеза					
Паритет родов	17 (69,1)	43 (79,6)	0,217	0,065–0,725	0,055
Первородящие	57 (22,3)	3 (5,6)	1,441	0,572–3,626	0,438
Вторые роды	22 (8,6)	8 (14,8)	2,058	0,182–23,226	0,559
3 и более родов					
Хронический сальпингоофорит	21 (8,2)	10 (18,5)	2,543	1,121–5,769	0,025
Оперативные вмешательства на шейке матки (ДЭК)	6 (2,3)	15 (27,8)	13,553	4,946–37,136	0,000
Гипофункция щитовидной железы	19 (7,4)	11(20,4)	3,191	1,419–7,177	0,005
Прием антибиотиков во втором триместре	39 (15,2)	14 (25,9)	1,947	0,969–3,912	0,061
Особенности течения родов					
Время от момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности	6,55 (4,0;12,5)	9,75 (5;13)	1,042	0,993–1,094	0,096
Родовозбуждение	29 (11,3)	14 (25,9)	4,902	2,084–11,529	0,000
Родоусиление	95 (37,1)	27 (50,0)	2,886	1,416–5,883	0,004

Продолжение Таблицы 98

Признак	Влагалищное родоразрешение (n=256)	Кесарево сечение (n=54)	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
	N (%)	N (%)			
Слабость родовой деятельности Дистоция шейки матки	99 (38,7) 13 (5,1)	28 (57,1) 13 (26,5)	5,818 20,571	2,445–13,844 6,986–60,578	0,000 0,000
Применение 2 таблеток мифепристона	79 (30,9)	23 (42,6)	1,844	0,901–3,772	0,094
Дополнительные методы обследования					
Предполагаемая масса плода по УЗИ 3000-4000	196 (76,6)	27 (50,0)	0,276	0,145–0,524	0,000
Оценка шейки матки по Бишопу	6,0 (4,0;8,0)	4,0 (3,0;7,0)	0,830	0,736–0,937	0,003

Многофакторный анализ был выполнен с помощью пошаговой бинарной логистической регрессии. Все переменные из одномерного анализа со значением $p < 0,1$ были включены в последующую логистическую регрессию. Результаты были выражены как отношения шансов (OR) и их 95 % доверительные интервалы (ДИ).

В результате многофакторного анализа выявлено, что первое место по значимости вероятности родоразрешения путем операции кесарева сечения занимает операция на шейке матки (ДЭК), на втором месте по значимости стоят аномалии родовой деятельности, во всех случаях постановки этого диагноза применялся окситоцин. Нормальная масса плода (3000–4000 г) является протекторным фактором, присутствие которого снижает вероятность кесарева сечения (Таблица 99).

Отдельно нами проведен анализ факторов, влияющих на метод родоразрешения у пациенток с применением окситоцина (Таблица 100).

В результате многофакторного анализа к предыдущим факторам добавилась продолжительность введения окситоцина, который отрицательно коррелирует с вероятностью кесарева сечения.

Таблица 99 – Многофакторный анализ переменных, ассоциированных с оперативным родоразрешением путем операции кесарево сечение при доношенной беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек

Признак	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
Паритет родов Повторные роды	0,147	0,036-0,600	0,008
Оперативные вмешательства на шейке матки (ДЭК)	45,681	9,780-213,358	0,000
Аномалии родовой деятельности	6,928	2,491-19,272	0,000
Слабость родовой деятельности	30,765	8,283-114,268	0,000
Дистоция шейки матки			
Предполагаемая масса плода по УЗИ 3000-4000	0,229	0,093-0,564	0,001

У пациенток, получавших окситоцин продолжительность 1-го периода была значимо выше 8,62 (2,87) часа и 6,81 (3,36) часа ($p=0,003$), тогда как продолжительность введения окситоцина, наоборот, меньше 4,57 (3,23) часа и 5,75 (3,03) часа ($p=0,036$), это связано с тем, что наиболее частым показанием к кесареву сечению был интранатальный дистресс плода – 28 (52,8 %), соответственно, продолжительность введения окситоцина у таких пациенток была значимо ниже – 3,9 (1,2) часа, тогда как для остальных случаев – 5,9 (2,4) часа ($p=0,034$). Скорость и общая доза окситоцина (ОДО) не повлияли на исход родоразрешения.

Таблица 100 – Многофакторный анализ переменных, ассоциированных с оперативным родоразрешением путем операции кесарево сечение у пациенток, получавших окситоцин

Признак	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
Паритет родов: повторные роды	0,227	0,048-1,078	0,062
Оперативные вмешательства на шейке матки (ДЭК)	22,296	3,508-141,694	0,001
Продолжительность введения окситоцина	0,815	0,675-0,983	0,032
Предполагаемая масса плода по УЗИ 3000-4000	0,115	0,036-0,368	0,000

Анализ послеродовых осложнений в подгруппах в зависимости от степени зрелости шейки матки

Опасность септических осложнений для матери и новорожденного и, соответственно, желание сократить продолжительность безводного периода

заставляют акушера-гинеколога отступить от выжидательной тактики и вмешиваться в естественное течение родов достаточно агрессивно у пациенток с ПРПО. С неперспективной шейкой матки за короткий промежуток времени пациентка должна пройти все этапы преобразования шейки матки от процесса ее созревания и размягчения, далее сглаживания и открытия до второго периода.

В соответствии с группами нами проведен анализ особенностей течения послеродового периода по группам (Таблица 101).

Таблица 101 – Анализ частоты послеродовых осложнений в подгруппах

Показатель	Подгруппа 1 (n=109)	Подгруппа 2А (n=151)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечания
Гематометра	11 (10,1)	19 (12,6)	6 (12,0)	$X^2=0,391$; df=2; p=0,822
Лейкоцитоз в первые сутки после родов	70 (64,2)	107 (70,9)	38 (76)	$X^2=0,154$; df=2; p=0,926
Лейкоцитоз 3 сутки после родов	5 (6,2)	6 (5,2)	3 (6,7)	
Послеродовое кровотечение	2 (1,8)	3 (2,0)	0	$X^2=0,987$; df=2; p=0,611
Субинволюция	2 (1,8)	7 (4,6)	1 (2,0)	$X^2=5,533$; df=4; p=0,237
Метроэндометрит	2 (1,8)	0	0	
Анестезиологические осложнения	0	2 (1,3)	1 (2,0)	$X^2=1,822$; df=3; p=0,402
Клинический ХА	2(1,8)	7 (4,6)	1 (2,0)	$X^2=1,878$; df=3; p=0,391
Антибиотикопрофилактика	32 (29,4)	58 (38,7)	47 (94,0)	$X^2=61,834$; df=2; p<0,001
Антибиотикотерапия	29 (26,6)	61 (40,4)	49 (98,0)	$X^2=76,113$; df=4; p<0,001
Родившие через ЕРП	N=95	N=116	N=45	-
Разрывы шейки	14 (14,7)	20 (17,2)	5 (11,1)	$\chi^2=2,659$ Df=2 P=0,265
Эпизиотомия	28 (29,5)	35 (30,2)	12 (26,7)	$\chi^2=0,195$ Df=2 P=0,908

Значимых различий по количеству септических осложнений, анестезиологических осложнений, а также родовому травматизму в подгруппах получено не было, соответственно, увеличение продолжительности безводного периода и выжидательная тактика до 24 часов у пациенток с мифепристоном не приводит к увеличению частоты септических осложнений. Почти все пациентки

получали антибиотикопрофилактику и антибактериальную терапию, что связано с регламентирующими документами, где 18 часов безводного периода при доношенной беременности являются показанием к назначению антибиотикопрофилактики, а затем, учитывая длительный безводный период, пациенткам группы 2Б была назначена антибактериальная терапия.

Ведущим симптомом при постановке диагноза клинического хориоамнионита в родах являлась лихорадка в родах и появление мутных выделений с ихорозным запахом из половых путей, сопутствующим критерием была тахикардия у матери и плода, в этом случае выполнялся пересмотр тактики ведения родов. Случаев клинического ХА в нашем исследовании было 10 (3,2 %). Был начата антибактериальная терапия, родовозбуждение окситоцином (если оно еще не было начато), в 1 случае роды завершились путем операции кесарево сечение, в 4 случаях выполнением вакуум-экстракции плода, в оставшихся 5 случаях роды произошли самопроизвольно.

Для выявления факторов, влияющих на развитие хориоамнионита в родах, был проведен анализ с помощью логистической регрессии. Многофакторный анализ был выполнен с помощью пошаговой бинарной логистической регрессии. Все переменные из одномерного анализа со значением $p < 0,1$ были включены в последующую логистическую регрессию. Результаты были выражены как отношения шансов (OR) с их 95 % доверительными интервалами (ДИ) (Таблица 102).

Согласно результатам проведенного анализа, применение мифепристона, окситоцина в родах не влияло на развитие ХА.

Важными лабораторными показателями развития клинического ХА является уровень лейкоцитов в общем анализе крови и СРБ. Как видно из проведенного анализа, уровень лейкоцитов не вошел в значимые предикторы развития ХА, и при построении ROC-кривых для оценки оптимальной точки отсечения уровня лейкоцитов на момент поступления в плане прогноза развития клинического ХА данные кривые обладали низкой устойчивостью, что подтверждают результаты, представленные в таблицах 103–105, и демонстрирует площадь под ROC-кривой

0,68 ($p=0,051$). Учитывая высокую вариабельность уровня лейкоцитов в родах, данный показатель не может использоваться в качестве прогностического и диагностического критерия развития клинического ХА.

Таблица 102 – Однофакторный анализ значимых характеристик беременных ассоциированных с хориоамнионитом в родах при ПРПО и доношенной беременности

Признак	Хориоамнионита нет (n=300)	Хориоамнионит есть (n=10)	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	p
	N(%)	N(%)			
Особенности анамнеза					
Наличие образований в области придатков	21 (7,0)	3 (30,0)	5,694	1,372- 23,636	0,01 7
Хронический гепатит В,С	58 (19,3)	5 (50,0)	4,172	1,169- 14,891	0,02 8
Особенности течения беременности					
ОРЗ, бронхит пневмония 1 триместр беременности	43 (14,3)	4 (40,0)	3,984	1,080- 14,704	0,03 8
ОРЗ, бронхит пневмония III триместр беременности	52 (17,3)	4 (40,0)	3,179	0,867- 11,666	0,08 1
Особенности течения родов					
Безводный период (часы)	16,1 (6,3)	20,5 (2,8)	1,099	1,007- 1,201	0,03 5
Продолжительность 1 периода	6,8 (3,1)	9,3 (3,2)	1,280	1,041- 1,573	0,01 9
Общая доза введенного окситоцина (ЕД=скорость*время/100)	12,75 (10,11)	22,32 (12,43)	1,007	1,000- 1,014	0,03 8
Оценка шейки матки по Бишопу	5,8 (2,5)	4,3 (2,5)	0,787	0,605- 1,025	0,07 5
посев из цервикального канала					
Посев из цервикального канала			0,165	0,032-	0,03
Staphylococcus spp.			3,500	0,851	1
непатогенные	85 (64,9)	2 (20,0)	5,122	0,523-	0,19
Патогенные	4 (3,1)	2 (20,0)		23,418	6
E. coli	41 (31,3)	7 (70,0)		1,261-	0,02
				20,812	2
Количество влагиалищных исследований	5,09 (1,51)	9,9 (1,37)	3,464	2,036- 5,894	0,00 0
Уровень СРБ при поступлении	2,0 (0,5;4,0)	6,3 (1,8;8,8)	1,269	1,113-	0,00
Через 18 часов безводного периода	8,5 (5,0;14,1)	25 (20,4;36,0)	1,064	1,446	0
				1,023-	0,00
				1,107	2

На момент поступления у всех пациенток клинические признаки ХА отсутствовали, и в плане прогноза ХА оптимальной точкой отсечения являлся уровень лейкоцитов $15,8 \times 10^9/\text{л}$ (чувствительность 70 %, специфичность 71,2 %, точность 72,9 %) (Таблица 103).

Таблица 103 – Показатели чувствительности и специфичности при разделении уровня лейкоцитов в общем анализе крови при ХА на момент поступления

Параметр	ХА есть	ХА нет	Показатель
Лейкоциты ниже $15,8 \times 10^9/\text{л}$	3	294	Чувствительность 70 %
Лейкоциты выше $15,8 \times 10^9/\text{л}$	7	119	Специфичность 71,2 %
Итого	10	413	Точность 72,9 %

При анализе уровня лейкоцитоза через 18 часов безводного периода нами были получены две оптимальные точки отсечения (Таблица 104).

Таблица 104 – Показатели чувствительности и специфичности при разделении уровня лейкоцитов в общем анализе крови при ХА через 18 часов безводного периода (точка отсечения $16,2 \times 10^9/\text{л}$)

Параметр	ХА есть	ХА нет	Показатель
Лейкоциты ниже $16,2 \times 10^9/\text{л}$	3	66	Чувствительность 70 %
Лейкоциты выше $16,2 \times 10^9/\text{л}$	7	34	Специфичность 66 %
Итого	10	100	Точность 66,3 %

При точке отсечения уровня лейкоцитов $16,2 \times 10^9/\text{л}$ чувствительность составила 70 %, а специфичность 66 %, точность 66,3 % (Таблица 105).

Таблица 105 – Показатели чувствительности и специфичности при разделении уровня лейкоцитов в общем анализе крови при ХА через 18 часов безводного периода (точка отсечения $19,8 \times 10^9/\text{л}$)

Параметр	ХА есть	ХА нет	Показатель
Лейкоциты ниже $19,8 \times 10^9/\text{л}$	5	84	Чувствительность 50 %
Лейкоциты выше $19,8 \times 10^9/\text{л}$	5	16	Специфичность 84 %
Итого	10	100	Точность 80,9 %

СРБ считается более специфичным маркером воспалительного процесса. С помощью ROC-кривых нами были определены точки оптимального разделения уровня СРБ при поступлении и на момент повторного анализа через 18 часов. Наиболее адекватной точкой разделения на момент поступления являлся уровень СРБ свыше 12,4 мг/л (чувствительность 90 %, специфичность 80 %, точность 82,5 %), т. к. у пациенток на момент взятия анализа еще не было клинических проявлений ХА, его можно использовать в качестве прогностического критерия (Таблица 106).

Таблица 106 – Показатели чувствительности и специфичности при разделении уровня СРБ при ХА

Параметр	ХА есть	ХА нет	Показатель
СРБ свыше 12,4 мг/л	9	72	Чувствительность 90 %
СРБ ниже 12,4 мг/л	1	289	Специфичность 80 %
Итого	10	361	Точность 82,5 %

Наиболее адекватной точкой разделения через 18 часов безводного периода являлся уровень СРБ свыше 20,15 мг/л (чувствительность 80 %, специфичность 80,4 %, точность 86,7 %). Через 18 часов у 6 пациенток уже появились клинические проявления ХА в виде гипертермии (Таблица 107).

Таблица 107 – Показатели чувствительности и специфичности при разделении уровня СРБ при ХА

Параметр	ХА есть	ХА нет	Показатель
СРБ свыше 20,15 мг/л	8	25	Чувствительность 80 %
СРБ ниже 20,15 мг/л	2	103	Специфичность 80,4 %
Итого	10	128	Точность 86,7 %

По результатам многофакторного анализа с пошаговым исключением методом Вальда значимыми факторами, влияющими на развитие хориоамнионита, являются количество влагалищных исследований и ОРЗ, ОРВИ с температурой в III триместре, остальные факторы в модель не вошли (Таблица 108).

Таблица 108 – Многофакторный анализ переменных, ассоциированных с клиническим хориоамнионитом в родах

Признак	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
Количество влагалищных исследований	5,365	1,635–17,600	0,006
ОРЗ, ОРВИ с температурой в III триместре	35,965	0,945–1368,0	0,054

С помощью ROC-кривых нами было определено максимальное количество влагалищных исследований, при которых риск развития ХА низкий – до 8 исследований (Таблица 109).

Таблица 109 – Координаты РОК-кривой для количества влагалищных исследований в качестве фактора риска развития клинического хориоамнионита

Количество влагалищных исследований	Чувствительность	1 – специфичность	Специфичность	Точность
1	1	1	0	1
2,5	1	0,996678	0,003322	1,003322
3,5	1	0,906977	0,093023	1,093023
4,5	1	0,594684	0,405316	1,405316
5,5	1	0,322259	0,677741	1,677741
6,5	1	0,13289	0,86711	1,86711
7,5	1	0,069767	0,930233	1,930233
8,5	0,8	0,039867	0,960133	1,760133
9,5	0,6	0,023256	0,976744	1,576744
10,5	0,4	0,003322	0,996678	1,396678
11,5	0,1	0	1	1,1
13	0	0	1	1

Количество влагалищных исследований 7–8 обладает наиболее высокой чувствительностью (80 %) и специфичностью (93–96 %) в плане прогноза рисков развития ХА (Таблица 110).

Таблица 110 – Параметры ROC-кривой количества влагалищных исследований в качестве фактора риска развития клинического хориоамнионита

Площадь под ROC-кривой	Стандартная ошибка	р	95 %ДИ
0,980	0,009	0,000	0,962-0,997

Площадь под ROC-кривой $0,98 \pm 0,00$ является хорошим показателем устойчивости диагностического признака.

С целью оценки влияния на плод и новорожденного различных тактик ведения родов нами был проведен анализ состояния новорожденных при рождении по подгруппам и осложнений в раннем неонатальном периоде (Таблица 111).

Таблица 111 – Антропометрические показатели новорожденных в группах

Показатель	Подгруппа 1 (n=109)	Подгруппа 2А (n=151)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечания
Пол, n (%)				$X^2=0,088$; $df=2$; $p=0,957$
Мужской	58 (53,2)	82 (54,3)	26 (52,0)	
Женский	51 (46,8)	69 (45,7)	24 (48,0)	
Вес (г), M(SD)	3307,7(534,1)	3286,8 (570,3)	3386 (482,9)	$H=0,223$; $df=2$; $p=0,889$
Рост (см), M(SD)	52,1 (5,70)	51,4 (6,69)	52,9 (3,7)	$H=2,296$; $df=2$; $p=0,317$

Исходно группы были сопоставимы между собой по полу и антропометрическим показателям (Таблица 112).

Таблица 112 – Показатели, характеризующие состояние новорожденных детей

Признак	Подгруппа 1 (n=109)	Подгруппа 2А (n=151)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечания
	N (%)	N (%)	N (%)	
Перевод на второй этап выхаживания – ОПН – ОРИТ	11 (10,1) 1 (0,9)	18 (11,9) 7 (4,6)	4 (8,0) 1 (2,0)	$X^2=4,085$; $df=2$; $p=0,395$
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 3 и ниже – 4–6 баллов – 7 и более	0 4 (3,7) 105 (96,3)	1 (0,7) 9 (6,0) 141 (93,4)	0 2 (4,0) 48 (96,0)	$X^2=1,893$; $df=4$; $p=0,755$
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте – 6 и менее баллов – 7 и более баллов	3 (2,8) 106 (97,2)	11 (7,3) 140 (92,7)	2 (4,0) 48 (96,0)	$X^2=2,821$; $df=2$; $p=0,244$
ИВЛ	1 (0,9)	6 (4,0)	0	$X^2=4,056$; $df=2$; $p=0,132$
Грудное вскармливание	105 (96,3)	141 (93,4)	48 (96)	$X^2=1,292$; $df=2$; $p=0,524$
Признак	M(SD)	M(SD)	M(SD)	Примечания
Койко-день, сутки	4,5 (1,2)	4,4 (1,2)	4,8 (1,2)	$H=2,296$; $df=2$; $p=0,317$

Из Таблицы 112 видно, что по исходам у новорожденных значимых различий в подгруппах выявлено не было, в подгруппе 2А – 3 новорожденных родилось в тяжелой асфиксии и 6 в асфиксии средней степени, что несколько выше, чем в других подгруппах, частота перевода в ОРИТ и ОПН была сопоставима в подгруппах (Таблица 113).

Таблица 113 – Перинатальная заболеваемость в группах (МКБ-10)

Признак	Подгруппа 1 (n=109)	Подгруппа 2А (n=151)	Подгруппа 2Б (n=50)	Примечания
	N (%)	N (%)	N (%)	
Кефалогематома при родовой травме (P12.0)	2 (1,8)	15 (9,9)	3 (6,0)	$X^2=6,900$; $df=2$; $p=0,032$
Замедленный рост и недостаточность питания плода (P05.0)	4 (3,7)	7 (4,6)	4 (8,0)	$X^2=1,422$; $df=2$; $p=0,495$
Неонатальная желтуха неуточненная за исключением ГБН (P59.9)	6 (5,5)	24 (15,9)	5 (10,0)	$X^2=6,922$; $df=2$; $p=0,031$
Средняя и умеренная асфиксия при рождении (P21.1) Тяжелая асфиксия при рождении (P21.0)	1 (0,9) 1(0,9)	6 (4,0) 3 (2,0)	2 (4,0) 0	$X^2=3,726$; $df=4$; $p=0,444$
Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P39.9)	9 (8,3)	15 (9,9)	5 (10,0)	$X^2=0,239$; $df=2$; $p=0,887$

Из перинатальных исходов, связанных с особенностями течения родов, обращает на себя внимание более высокий процент кефалогематом в подгруппе 2А – 9,9 % ($p=0,03$) и неонатальной желтухи – 15,9 % ($p=0,03$) по сравнению с другими подгруппами.

Для выявления факторов, влияющих на развитие асфиксии, была построена модель логистической регрессии по тому же принципу, что выполнялось выше (Таблица 114).

Затем из вышеперечисленных предикторов была построена модель, в результате пошагового исключения методом Вальда, включающая в себя следующие наиболее значимые предикторы: повторный паритет родов, прием 2 таблеток мифепристона, продолжительность 1-го периода.

Таблица 114 – Однофакторный анализ значимых характеристик, ассоциированных с асфиксией в родах при ПРПО и доношенной беременности

Признак	Асфиксии нет (n=297)	Асфиксия есть (n=13)	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень p
Особенности анамнеза					
Паритет родов Повторные роды	83 (27,9)	7 (53,8)	3,008	0,982-9,214	0,054
Особенности течения беременности					
Анемия в III триместре	78 (26,3)	7 (53,8)	3,276	1,068-10,046	0,038
Хроническая плацентарная недостаточность в III триместре	47 (15,8)	4 (30,8)	2,364	0,699-7,994	0,166
Особенности течения родов					
Применение 2 таблеток мифепристона	95 (32,0)	7 (53,8)	3,979	0,807-19,619	0,090
Продолжительность 1 периода	6,8 (3,1)	9,3 (3,2)	1,226	1,030-1,459	0,022
Скорость введения окситоцина (мЕД/минуту)	21,4 (7,89)	31,3(9,73)	1,129	1,048-1,217	0,002
Продолжительность введения окситоцина	5,3 (3,1)	6,3 (3,2)	1,003	0,999-1,006	0,127
ОДО	125,5 (98,2)	239 (140,7)	1,140	1,039-1,250	0,006
Обезболивание родов: комбинация эпидуральной анестезии и наркотических анальгетиков	9 (3,0)	2 (15,4)	11,111	0,909-135,790	0,059
Дополнительные методы обследования					
Обвитие вокруг шеи плода дважды и более	13 (4,4)	2 (15,3)	8,776	2,293-33,587	0,002
ИР артерия пуповины	0,59 (0,55-0,61)	0,58 (0,48-0,60)	0,000	0,000	0,052
СДО артерия пуповины	2,5 (2,2-2,6)	2,4 (2,2-2,5)	0,130	0,013-1,286	0,081
Количество влагалищных исследований	5,2 (1,7)	7 (2,04)	1,525	1,197-1,943	0,001

Что касается повторных родов – этот результат противоречит данным литературы и устойчивой точке зрения акушеров, однако данный факт мы связываем с тем, что при повторных родах ряд клинических факторов игнорируется в надежде на быстрое завершение родов, и, как следствие, тогда как в подобной ситуации у первородящих принимается решение об ускорении

родоразрешения, у повторнородящих данное решение откладывается по субъективным причинам (Таблица 115).

Таблица 115 – Многофакторный анализ переменных, ассоциированных с интранатальной асфиксией без учета применения окситоцина

Признак	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень p
Паритет родов – повторные	4,594	1,220–17,295	0,024
Прием двух таблеток мифепристона	4,169	0,764–22,734	0,099
Продолжительность 1-го периода	1,416	1,116–1,797	0,004

При добавлении переменных, связанных с применением окситоцина, наиболее значимыми факторами являлись скорость введения окситоцина, анемия в III триместре беременности и продолжительность 1-го периода. Значимым фактором риска развития асфиксии является продолжительность 1-го периода свыше 10 часов без учета паритета родов, безопасная скорость введения окситоцина – 27,5 мЕД/мин приближалась к данным литературы – 32 мЕД/минуту [180] (Таблица 116).

Таблица 116 – Многофакторный анализ переменных, ассоциированных с интранатальной асфиксией с учетом применения окситоцина

Признак	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень p
Анемия в III триместре беременности	12,153	2,071-71-318	0,006
Паритет родов – повторные	6,120	1,208-30,999	0,029
Скорость введения окситоцина (мЕД/минуту)	1,129	1,035-1,231	0,006

Значимыми факторами, влияющими на развитие асфиксии новорожденного в родах, в итоге являются: паритет родов, наличие анемии в III триместре беременности и скорость введения окситоцина. Как правило, повторные роды ассоциированы с меньшим риском для новорожденных, однако в нашем исследовании риск асфиксии в родах возрастал именно у повторнородящих.

При анализе риска развития ВУИ, а таких случаев было 29 из 310 новорожденных, в результате однофакторного анализа значимыми являлись: высокий индекс массы тела, большее количество беременностей в анамнезе, причем как за счет самопроизвольных прерываний беременности, так и за счет

родов в анамнезе, продолжительность дородовой госпитализации, наличие эндометриоза, наличие бессимптомной бактериурии (а точнее, энтерококков в посевах мочи), выявление гарднерелл в посевах из цервикального канала, маловодие во время беременности, гипотрофия у новорожденного. Таким образом, патогенез развития ВУИ плода зависел от присутствия очагов хронической инфекции не только во влагалище, но и в мочевыводящих путях. Согласно теории, жировая ткань и высокий ИМТ являются сами по себе источниками повышенной продукции провоспалительных цитокинов, сопряжены с нарушением углеводного обмена, что также становится фоном для развития ряда инфекционно-воспалительных осложнений. Репродуктивные потери в анамнезе, а также высокий паритет родов, согласно данным литературы, также являются факторами риска ВУИ [59]. Наличие маловодия и гипотрофии плода говорит о том, что для развития ВУИ необходимо достаточно много времени, и плод компрометирован еще до родов, возможно, микробной и вирусной инвазией в течение беременности. В нашем исследовании не было выявлено связи септических осложнений у новорожденного ни с продолжительностью безводного периода, ни с широко известными возбудителями раннего неонатального сепсиса: *E. coli*, *Streptococcus agalacticae* (не выявлены в посевах в изучаемых группах).

Из особенностей ведения родов можно выделить применение окситоцина, большая продолжительность 2-го периода и также увеличение количества влагалищных исследований (Таблица 117).

Таблица 117 – Однофакторный анализ значимых характеристик, ассоциированных с ВУИ в родах при ПРПО и доношенной беременности

Признак	Признаков ВУИ нет (n=281)	Признаки ВУИ есть (n=29)	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	p
Особенности анамнеза					
ИМТ	27,9 (4,3)	28,6 (4,3)	1,071	0,989-1,160	0,093
Количество беременностей	1,7 (1;2)	2,41 (1,74)	1,479	1,126-1,941	0,005
Количество самопроизвольных прерываний беременности	0,19 (0;0)	0,44 (1,3)	1,547	0,989-2,421	0,056

Продолжение Таблицы 117

Признак	Признаков ВУИ нет (n=281)	Признаки ВУИ есть (n=29)	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	p
Паритет родов – повторные роды	77 (27,4)	13 (44,8)	2,153	0,989–4,684	0,053
Количество дней дородовой госпитализации	1,37 (2,39)	2,48 (3,34)	1,140	1,012–1,284	0,031
Эндометриоз	3 (1,1)	2 (6,9)	6,864	1,099–42,889	0,039
Особенности течения беременности					
Бессимптомная бактериурия	94 (38,1)	15 (62,5)	2,713	1,142–6,445	0,024
Энтерококки в моче	35 (14,3)	7 (29,2)	2,471	0,955–6,389	0,062
Гарднереллы в цервикальном канале	1 (0,5)	2 (12,5)	27,571	2,353–323,039	0,008
Маловодие	3 (1,1)	7 (24,1)	22,034	5,987–81,087	0,000
Особенности течения родов					
Родовозбуждение	37 (13,2)	6 (20,7)	2,777	0,907–8,503	0,04
Родоусиление	107 (38,1)	15 (51,7)	2,401	0,981–5,873	0,055
Количество влагалищных исследований	5,1 (1,6)	6,2 (2,2)	1,328	1,104–1,597	0,003
Продолжительность 2-го периода	42,9 (23,1)	56,9 (30,4)	1,020	1,004–1,035	0,011
Дополнительные методы обследования					
Гипотрофия новорожденного	56 (19,9)	13 (44,8)	3,265	1,484–7,180	0,003
Мазок кокковая флора (n=277)	8 (3,2)	4 (14,8)	4,031	1,090–14,908	0,037

При многофакторном анализе значимыми факторами риска развития ВУИ остались высокий ИМТ, большее количество беременностей в анамнезе, применение окситоцина, маловодие, признаки гипотрофии плода, эндометриоз в анамнезе и бессимптомная бактериурия (Таблица 118).

Таблица 118 – Многофакторный анализ переменных, ассоциированных с внутриутробной инфекцией

Признак	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень p
ИМТ	1,107	0,987–1,242	0,083
Количество беременностей в анамнезе	1,726	1,154–2,586	0,008
Родовозбуждение	6,605	1,147–38,053	0,035
Родоусиление	4,046	0,961–17,029	0,057
Маловодие	258,892	16,954–3953,0	0,000
Эндометриоз	27,611	2,041–373,523	0,013
Гипотрофия новорожденного	4,050	1,281–12,806	0,017
Бессимптомная бактериурия	9,130	2,351–35,453	0,001

Общеизвестные факторы риска ВУИ, такие как продолжительность безводного промежутка, признаки ХА в родах не нашли своего отражения в факторах риска. Так, из 10 случаев клинического ХА признаки ВУИ наблюдались только в 1 случае.

Неонатальная желтуха являлась еще одним негативным перинатальным исходом, требующим оказания медицинской помощи (Таблица 119).

Таблица 119 – Однофакторный анализ значимых факторов, ассоциированных с неонатальной желтухой в родах при ПРПО и доношенной беременности

Признак	Признаков желтухи нет (n=275)	Признаки желтуха есть (n=35)	Отношени е шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
Особенности анамнеза					
НОМЦ	16 (5,8)	5 (14,3)	0,371	0,127–1,084	0,07
Заболевания печени, хронический гепатит В,С	61 (22,2)	2 (5,7)	0,213	0,050–0,911	0,037
ИМТ	27,8 (4,3)	29,2 (4,5)	1,074	0,998–1,157	0,057
Особенности течения беременности					
Угроза прерывания в 1 половине	75 (27,3)	16 (45,7)	2,246	1,097–4,595	0,027
ИЦН, лечение препаратами прогестерона	6 (2,2)	2 (5,7)	16,303	1,439–184,726	0,024
Особенности течения родов					
Лейкоцитоз в родах	39 (14,2)	10 (28,6)	2,421	1,079–5,429	0,032
Время от момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности более 24 часов	4 (1,5)	3 (8,6)	5,906	1,211–28,811	0,028
Безводный период	16,3 (6,2)	17,8 (6,4)	1,050	0,996–1,107	0,069
Подгруппа 2А	127 (46,2)	24 (68,6)	3,244	1,278–8,235	0,013
Мифепристон	172 (62,5)	28 (80,0)	2,395	1,010–5,680	0,047
Шейка матки по Бишопу	5,7 (2,6)	4,7 (2,2)	0,837	0,725–0,966	0,015
Количество влагалищных исследований	5,2 (1,7)	5,7 (1,9)	1,207	1,010–1,443	0,038
Продолжительность 1-го периода	6,7 (3,3)	7,9 (2,5)	1,141	1,018–1,1279	0,024
Время введения окситоцина	5,1 (3,1)	6,8 (2,4)	1,003	1,001–1,005	0,012
ОДО	124,3 (103,4)	171,9 (94,4)	1,073	1,006–1,143	0,031

Продолжение Таблицы 119

Признак	Признаков желтухи нет (n=275)	Признаки желтуха есть (n=35)	Отношени е шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
Дополнительные методы обследования					
Кандида в посеве из цервикального канала	9 (7,0)	3 (25)	4,444	1,020–19,365	0,047
Мазок кольпит	42 (16,9)	9 (31)	3,750	1,362–10,326	0,011
Бактериальный вагиноз	46 (18,5)	9 (31)	3,424	1,248–9,391	0,017
Уровень СРБ при поступлении	2,6 (1,2)	4,3 (2,5)	1,134	1,035–1,242	0,007

В целом на развитие неонатальной желтухи значимо влияли различные эндокринопатии (СПКЯ, гиперпролактинемия) и хронические заболевания печени, что, по всей видимости, связано с особенностями обмена билирубина и желчных кислот у данных пациенток. Как один из факторов риска неонатальной желтухи выступала угроза прерывания беременности и лечение препаратами прогестерона, что, видимо, связано с повышенной нагрузкой на ферментативные системы печени матери и плода. Из особенностей течения родов на развитие неонатальной желтухи, по сути, оказывали основное влияние факторы, ассоциированные с большой продолжительностью родов: безводный период, продолжительность 1-го периода родов, а самое главное – применение в родах окситоцина. Нарушение биоценоза влагалища (кандиды в посевах из цервикального канала, воспалительные изменения со стороны мазка) также выступали значимыми предикторами. Уровень СРБ, являющийся маркером неспецифического воспаления, при поступлении являлся предиктором неонатальной желтухи, что может говорить в пользу определенного вклада в патогенез неонатальной желтухи инфекционного фактора (Таблица 120).

Таблица 120 – Многофакторный анализ переменных, ассоциированных с неонатальной желтухой

Признак	Отношение шансов (OR)	95 %ДИ	Уровень р
Продолжительность латентного периода	1,062	0,994-1,135	0,073
Продолжительность введения окситоцина	1,167	1,020-1,335	0,024

С помощью ROC-кривой была рассчитана безопасная в плане развития неонатальной желтухи продолжительность латентного промежутка – 10 часов и введения окситоцина, которая составила менее 5 часов. Однако за такой короткий промежуток редко удается прийти к завершению родов, соответственно при взвешивании риск – польза побеждает более продолжительный промежуток индукции родов.

Из всех проанализированных факторов наиболее значимыми по результатам многофакторной модели оказались продолжительность введения окситоцина и продолжительность латентного периода. Чем больше латентный период и чем дольше вводится окситоцин, тем выше вероятность желтухи новорожденного.

3.7 Оптимизированный алгоритм прогнозирования ПРПО при доношенной беременности и ведения родов

Алгоритм прогнозирования ПРПО при доношенной беременности

На основании изучения клинико-анамнестических факторов риска ПРПО, анализа микроскопического исследования мазков из влагалища и результатов посевов с помощью построения модели суммы коэффициентов отношения шансов с последующим построением ROC-кривых для оценки чувствительности и специфичности модели разработаны алгоритмы ПРПО при доношенной беременности

Алгоритм № 1 основан на оценке анамнестических факторов риска, микроскопии влагалищного мазка и бактериологическом исследовании цервикального канала при доношенной беременности, выполнении анализа содержимого цервикального канала тестом «Фемофлор-16» и особенностей экспрессии генов мРНК TLR2 и ИЛ-18 в качестве предикторов ПРПО.

В Таблице 34 представлены основные факторы риска ПРПО при доношенной беременности и их коэффициенты, которые были включены в модель ЭВМ. Пример реализации программы ЭВМ расчета риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности представлен на Рисунке 29.

№ карты	ФИО	Дата рождения	Срок беременности	Рост (см)	Вес (кг)
221	Иванова Н.Н.	14.02.1998	37,5	165	84

Фактор	Клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани	Осложнения беременности	Заключения по мазкам
☒ Первые роды ☒ Гипофункция щитовидной железы Воспалительные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами (А63.8) в анамнезе ☐ Хронический эндометрит в анамнезе ☐ Диатермокоагуляция шейки матки в анамнезе	☒ Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет ☐ Уплотнение свода стопы Сколиоз, кифоз, кифосколиоз (оперативные вмешательства по поводу протрузии позвоночных дисков) ☐ Варикозная болезнь вен нижних конечностей ☐ Дискинезия желчевыводящих путей, нарушение эвакуационной функции ЖКТ ☐ Грыжи ☐ Гиперподвижность суставов	☐ Анемия в 1 триместре ☐ Анемия в 3 триместре ☐ ОРВИ в 3 триместре ☐ Профилактика СДР-плода во время настоящей беременности	☒ Кольпит ☐ Бактериальный вагиноз

Высокий уровень

Рисунок 26 – Пример реализации программы расчета риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности

Исследование содержимого цервикального канала методом ПЦР-РВ (тест «Фемофлор-16») позволяет выявить беременных с дисбиотическими изменениями цервикального канала и отнести их в группу высокого риска. С помощью построения деревьев классификации были выделены наиболее значимые показатели: *Lactobacillus spp.* менее 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 %; *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* более 0,06 % свидетельствуют о высоком риске ПРПО; при выявлении в мазке *Lactobacillus spp.* более или равном 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* менее или равном 0,08 %; *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* менее или равном 0,06 % риск ПРПО считают низким.

Из 43 женщин у 28 беременных было диагностировано ПРПО, а 19 вступили в роды с целым плодным пузырем.

При сравнении полученных данных у беременных с ПРПО и без него с помощью деревьев классификации были выявлены три наиболее значимых фактора риска ПРПО при доношенной беременности: *Lactobacillus spp.* менее 99,3 % (чувствительность 75 %, специфичность 68 %); *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 % (чувствительность 64,3 %, специфичность 73,7 %) и *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* более 0,06 (чувствительность 66,7 %, специфичность 52,6 %).

При выявлении хотя бы одного из вышеперечисленных критериев пациентки относятся в группу высокого риска по развитию ПРПО. При учете всех трех показателей распределения микроорганизмов чувствительность способа составляет 85,5 %, специфичность 68,4 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов диагностики и индекс точности равнялись 78,7 %. На основании результатов данного исследования был получен патент на изобретение: «Способ прогноза риска дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности» 2739123 С1, 21.12.2020.

Исследование иммунологических параметров цервикального канала позволяет также сформировать группы риска по ПРПО при доношенной беременности. Было проведено исследование мазка из цервикального канала с помощью ОТ-ПЦР уровней экспрессии мРНК генов ИЛ-18 и TLR2, PTGS, MMP9, CD68, GATA3 (имеющих статистически значимые изменения при ПРПО и доношенной беременности), нормализованных по референсному гену B2M, в результате построения логистической регрессии были выявлены наиболее значимые предикторы: ИЛ-18 и TLR2.

При сравнении полученных данных с применением методов математической статистики (логистическая регрессия) построена математическая модель, с помощью которой были выявлены наиболее значимые маркеры: уровень экспрессии мРНК генов ИЛ-18 (статистика Вальда=4,12; $p=0,042$), TLR2 (статистика Вальда=8,04; $p=0,005$), на основании которых были рассчитаны риски

ПРПО для каждого случая. Расчет риска ПРПО проводится с помощью бинарной логистической регрессии, что существенно повышает точность способа.

Вычисляют риск ПРПО P по формуле

$$P = 1 / 1 + e^{-(0,92 \times X1 + 88,2 \times X2)}, \quad (9)$$

где $X1$ – значение уровня экспрессии мРНК гена ИЛ-18 в относительных единицах; $X2$ – значение уровня экспрессии мРНК гена TLR-2 в относительных единицах; при значении P , большем или равном 0,5, риск оценивают как высокий; при значении P меньше 0,5 – как низкий.

Константы -0,92; 88,2 – коэффициенты уравнения бинарной логистической регрессии, полученные с применением пошагового исключения алгоритма Вальда на основе результатов исследования уровня экспрессии генов мРНК генов TLR-2 и ИЛ-18. Точность модели составляет 82,5 %, чувствительность (Se) – 88,0 %, специфичность (Sp) – 73,3 %.

На основании вышеперечисленных факторов риска и блоков обследования нами был разработан алгоритм ведения пациенток близко к доношенной беременности в плане выявления группы риска по ПРПО (Рисунок 27).

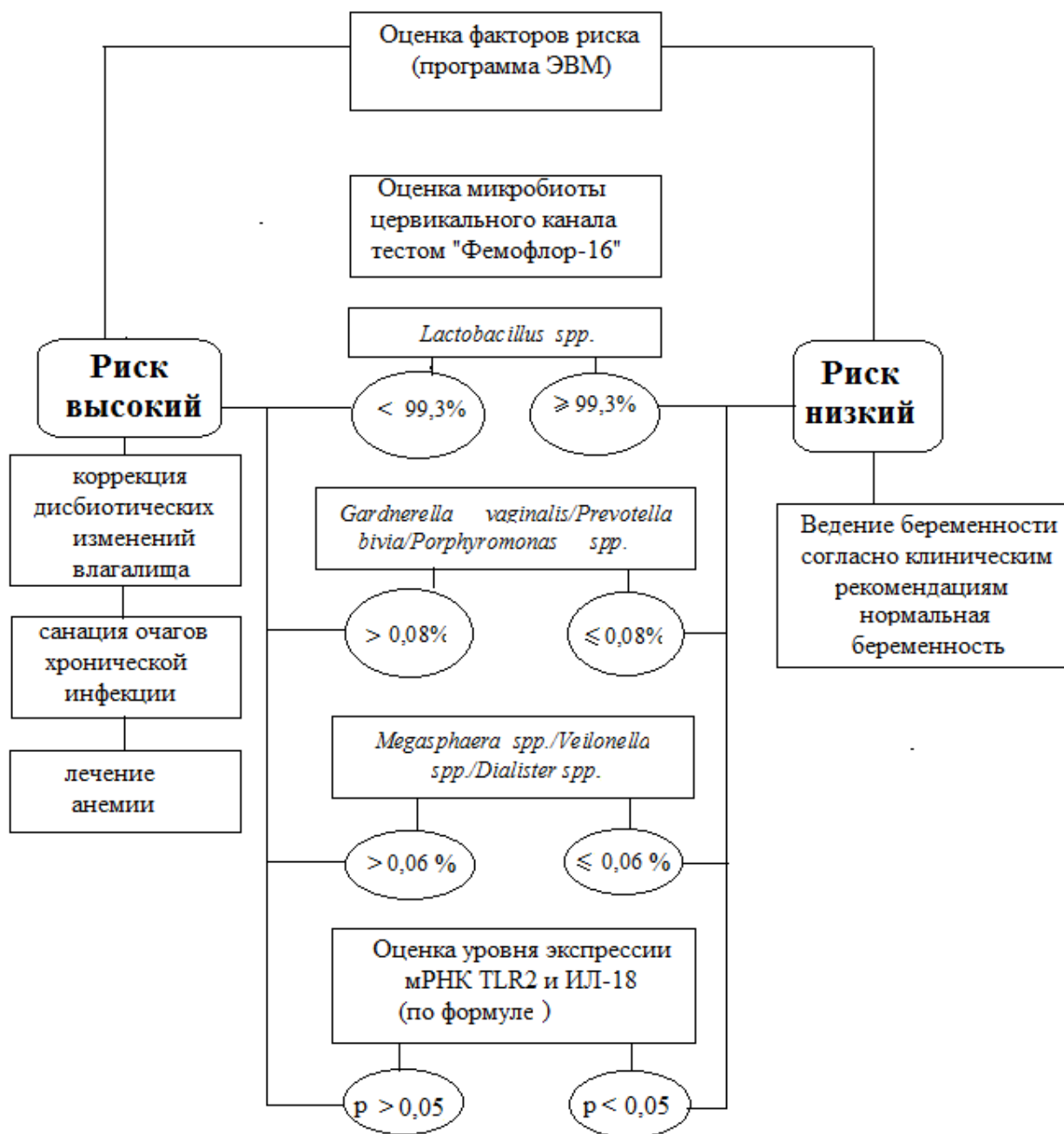


Рисунок 27 – Алгоритм ведения беременных на амбулаторном этапе (срок беременности 35–37 недель) в аспекте выявления риска ПРПО

Рекомендации по профилактике ПРПО при доношенной беременности на предгравидарном этапе и во время беременности с учетом выявленных факторов риска

1. Нормализация ИМТ, соблюдение здорового рациона питания, активный образ жизни.

2. Снижение частоты хирургических вмешательств на шейке матки.
3. Выявление, лечение гипofункции щитовидной железы с контролем эффективности во время беременности.
4. Санация хронических очагов инфекции: мочевыводящих путей, ЛОР-органов, ротовой полости.
5. Нормализация биоценоза влагалища, направленное на увеличение общего содержания *Lactobacillus spp.* во влагалище.
6. Лечение и профилактика анемии.

Алгоритм ведения родов у пациенток с ПРПО при доношенной беременности

Согласно изученным факторам риска неблагоприятного завершения родов у беременных с ПРПО, нами разработан алгоритм ведения родов (рисунок 28), направленный на снижение частоты оперативного родоразрешения, развитие ХА в родах, улучшение перинатальных исходов (снижение частоты ВУИ, неонатальной желтухи, асфиксии в родах и родового травматизма).

При поступлении пациентки в родовое отделение с жалобами на подтекание околоплодных вод убедиться в правильности диагноза: клинически. Если клинически установить диагноз затруднительно, необходимо использовать современные тест-системы на подтекание околоплодных вод, например Amnisure. Использование амниотестов, основанных на pH влагалища, часто дает ложноположительные результаты и обладает низкой специфичностью (76 % по сравнению с Amnisure 99 %). При постановке диагноза ПРПО необходимо оценить возможность ведения родов через естественные родовые пути с учетом показаний к кесареву сечению согласно клиническому протоколу «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» (2021 г.).

Наше исследование проводилось на группе беременных с одноплодной доношенной беременностью, в головном предлежании, с отсутствием рубца на матке, светлыми водами на момент излития. Возможно, при изменении клинического портрета пациентки будут необходимы дополнительные корректировки.

При поступлении оцениваются:

1. Возможность ведения родов через естественные родовые пути.
2. Состояние плода (УЗИ, УЗДГ, КТГ).
3. Состояние матери (пульс, АД, общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень СРБ, термометрия).
4. Выполняется влагалищное исследование №1, во время которого берутся необходимые анализы (микроскопия мазка, мазок на бактериологическое исследование, если нет данных – прикроватный ПЦР-тест на носительство ВГС) и разведение плодных оболочек (с учетом положительного эффекта Фергюсона), оценка предлежащей части (в своем исследовании мы имели дело только с головным предлежанием), оценка шейки матки по шкале Бишопа, прилегания предлежащей части, характера околоплодных вод, отсутствие петель пуповины.
5. Выполняется оценка риска развития инфекции: ВГС + и/или СРБ больше 2,5 нормы в сыворотке крови, или признаков клинического хориоамнионита (повышение температуры, мутные выделения (патологическое окрашивание вод) в сочетании с тахикардией плода и матери.

При выявлении вышеуказанных признаков инфекции (достаточно одного критерия) ВГС + и/или СРБ больше 2,5 нормы в сыворотке крови пациенткам показано начало антибиотикопрофилактики и решение вопроса об индукции родов. При постановке диагноза хориоамнионита при незрелой шейке матки (оценка по Бишопу менее 6 баллов) с учетом сопутствующих факторов ставится вопрос о родоразрешении путем кесареа сечения. При наличии

недостаточно зрелой/зрелой шейки матки – родовозбуждение окситоцином по высокодозированной схеме. Согласно данной схеме, регулярная родовая деятельность должна развиваться в течение 3-4 часов (за это время достигается максимально допустимая безопасная скорость введения окситоцина – 32 мЕД/мин), в случае отсутствия регулярной родовой деятельности за указанный промежуток времени ставится вопрос о родоразрешении путем операции кесарева сечения.

В случае отсутствия признаков инфекции и других отягощающих факторов при зрелой шейке матки предусмотрена выжидательная тактика в течение 12 часов. В течение этого промежутка порядка 95 % женщин вступает в самопроизвольные роды. Эта продолжительность безводного промежутка признана безопасной большинством зарубежных сообществ акушеров-гинекологов. В случае отсутствия регулярной родовой деятельности у данной группы пациенток показана индукция родов окситоцином по низкодозированной схеме, максимальный промежуток выжидания до развития адекватной регулярной родовой деятельности считается около 6 часов. Согласно данной схеме, за это время достигается максимально допустимая безопасная скорость введения окситоцина (32 мЕД/мин).

При исходно недостаточно зрелой/незрелой шейке матки пациентке может быть предложена преиндукция мифепристоном 200 мг с последующей повторной дозой мифепристона 200 мг через 6 часов. В случае отсутствия родовой деятельности дальше продолжается выжидательная тактика до 24 часов безводного периода. В случае наличия противопоказаний к мифепристону или отказа пациентки от преиндукции может быть предложена выжидательная тактика продолжительностью до 24 часов безводного периода. После чего принимается решение о дальнейшей тактике ведения родов. К этому моменту, согласно данным литературы, 90 % и, по нашим данным, 95 % пациенток даже с неперспективной шейкой матки вступают в роды.

Важно отметить, что всем группам через 18 часов безводного периода выполняется повторное обследование на признаки развития ХА. Критериями развития ХА является уровень СРБ выше 20,15 мг/л (свыше 4 норм), а также общепринятые клинические критерии развития ХА (гипертермия, мутные выделения, тахикардия у матери и плода). При установлении диагноза ХА начинаются антибактериальная терапия, санация влагалища, и, если у пациентки еще не началась родовая деятельность, показана индукция родов окситоцином по высокодозированной схеме, согласно вышеуказанным рекомендациям. Те пациентки, которые не имеют признаков высокого риска развития инфекционно-воспалительного процесса, продолжают ведение родов согласно плану, но 18 часов безводного периода являются моментом начала антибиотикопрофилактики всем пациенткам.

Мы считаем, что при отсутствии каких-либо изменений акушерской ситуации показаний к влагалищному исследованию на этапах выжидательной тактики и приема мифепристона нет. Следующее влагалищное исследование выполняется по общим показаниям после начала регулярной родовой деятельности. Причем с самого начала схваток также нет необходимости в выполнении влагалищного исследования. Повторное влагалищное исследование мы предлагаем выполнять при возникновении у роженицы болезненных ощущений, требующих обезболивания. В данном случае методом выбора является эпидуральная анестезия, рассчитанная на продолжительные роды.

Также всем пациенткам во время выжидательной тактики выполняются динамическое наблюдение за витальными функциями матери, термометрия каждые 4 часа, КТГ каждые 2 часа. С момента выполнения индукции родов контроль за состоянием плода с помощью КТГ выполняется непрерывно.

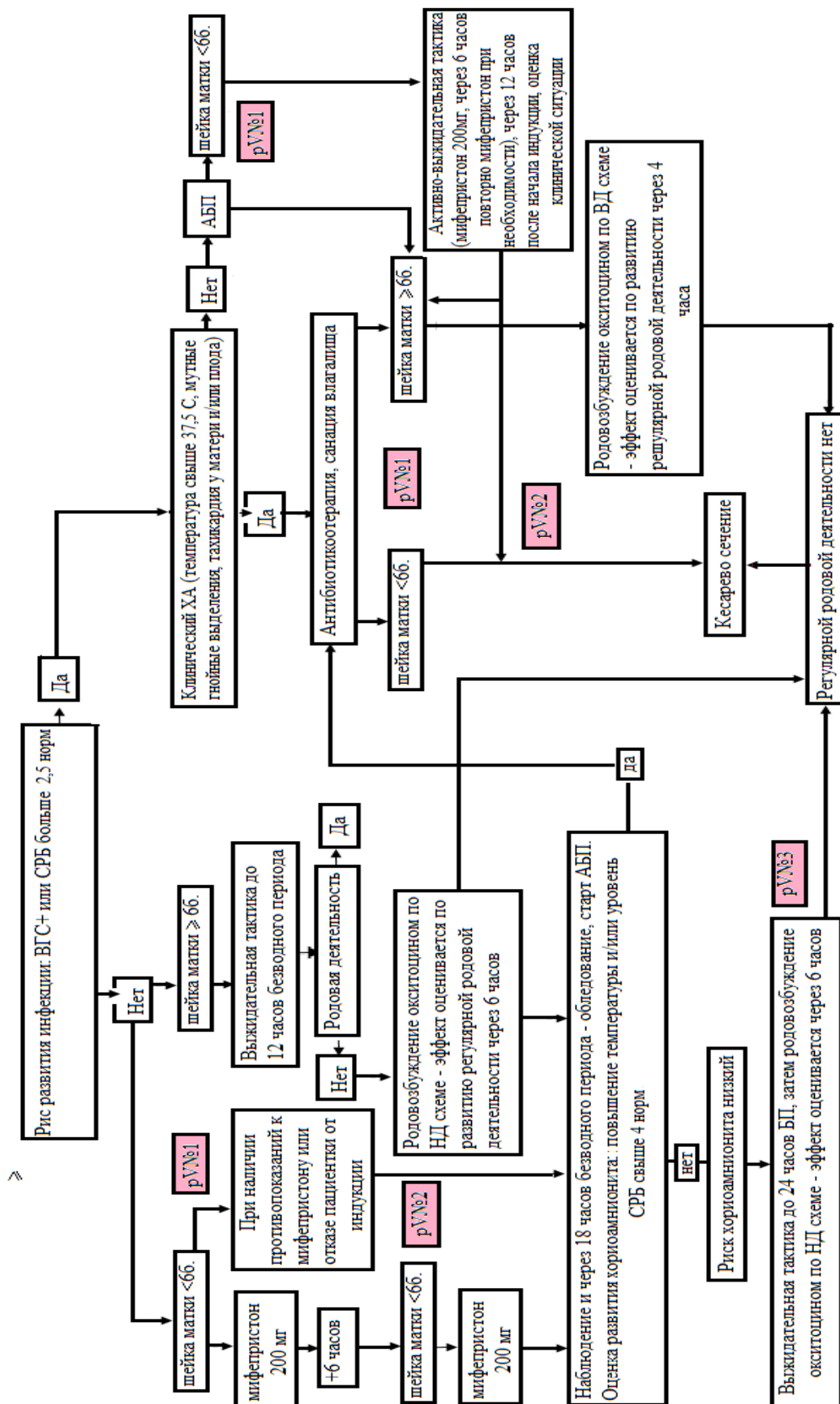
С момента наступления родовой деятельности роды ведутся согласно клиническому протоколу «Нормальные роды» (2021 г.), однако хочется

отметить, что в плане минимизации количества влагалищных исследований в латентной фазе нет необходимости в частой оценке динамики шейки матки, промежуток может быть увеличен в зависимости от исходной шейки матки и характера родовой деятельности, в активной фазе родов промежуток между влагалищными исследованиями с целью оценки динамики родовой деятельности составляет 4 часа, что мы также считаем целесообразным.

Согласно данной схеме ведения родов, только 5 рожениц (10 %), у которых выжидательная тактика составила 24 часа, были родоразрешены путем операции кесарева сечения, 24 часа выжидательной тактики достигли только 5 из 50 наблюдаемых, и только у 1 из них индукция родов окситоцином оказалась неэффективной.

Согласно клиническим рекомендациям «Неудачная попытка индукции родов», отсутствие эффекта от введения окситоцина ставится при отсутствии родовой деятельности и динамики раскрытия шейки матки в течение 3-5 ч или невозможности достичь активной фазы родов в течение 5–15 часов, вот тогда решается вопрос о родоразрешении путем операции КС. С учетом особенностей шейки матки на момент отхождения околоплодных вод продолжительность от начала регулярных схваток до достижения активной фазы родов действительно может длиться долго и требовать более продолжительного введения окситоцина. В данном случае, с одной стороны, на чаше весов возможность окончания родов через естественные родовые пути, на другой – негативное влияние окситоцина на плод.

Пациенткам с ПРПО рекомендовано ведение родов в индивидуальной родовой, с возможностью приема пищи и жидкости на период выжидательной тактики. Необходимо предусмотреть дополнительную инфузионную терапию, немедикаментозные методы обезболивания, в ночное время обезболивание непродуктивных схваток и предоставление сна-отдыха.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы риска, клиническая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной беременности

Несмотря на большое количество исследований, причины ПРПО до конца остаются не изученными. Выводом большого французского обзора явилось то, что данные о частоте, факторах риска и заболеваемости в различные сроки преждевременного разрыва плодных оболочек ограничены или имеют низкое качество [261]. ПРПО считается полиэтиологичной патологией, спектр выделяемых факторов риска очень широк. К ним относятся наследственные конституциональные особенности (например НДСТ) [67, 85, 89, 91, 94, 110, 141, 155], избыточная масса тела и ожирение [261], по другим, наоборот, низкий ИМТ [17, 18], социально-экономический статус (низкий уровень жизни, недостаток питания) [120, 256], особенности акушерско-гинекологического анамнеза (медицинские и самопроизвольные аборт в анамнезе, оперативные вмешательства, аномалии развития половых органов) [10, 18, 136, 140, 261, 319], наличие соматической патологии (артериальная гипертензия, анемия, сахарный диабет) [62, 65, 151], очагов хронической инфекции [126, 128, 129, 130], специфика образа жизни (курение, наркотики, вредное производство, использование ксенобиотиков) [120, 181, 256], а также особенности данной беременности, а именно перенесенные острые инфекционные заболевания [184, 242, 269, 319, 496], обострение хронических [18, 65, 496], наличие дисбиоза влагалища [41, 65, 124], наличие угрозы прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности [18], прием ряда лекарственных препаратов (длительная терапия глюкокортикоидами, прием препаратов прогестерона в качестве протекторного фактора) [181, 304]. Ряд авторов выделяют также многоводие и дискоординированные сокращения матки [296].

В своей работе мы с учетом критериев исключения, рассмотрели основные факторы риска, имевшиеся в анамнезе и в течение данной беременности у 310 пациенток в ПРПО (основная группа) и 115 со своевременным излитием околоплодных вод (группа сравнения). Нами были оценены в первую очередь конституциональные особенности обследованных, а именно наличие признаков НДСТ [62, 138]. Для оценки степени дисплазии соединительной ткани используется индекс Варге, однако значимых различий этого показателя в группах мы не получили, что связано с более высоким ИМТ у пациенток основной группы. Согласно результатам нашего исследования, пациентки с ПРПО имели большую массу тела и, соответственно, более высокий ИМТ, так, частота пациенток с избыточной массой тела была 35,9 %, с ожирением – 27,3 %, а в группе сравнения – 24,3 и 17,4 % соответственно. Повышение риска ПРПО наблюдалось при ИМТ свыше 26 кг/м². Этот фактор, по результатам проведенного многомерного математического анализа, стоял на втором месте по значимости с ОШ 1,8 (95 %ДИ 1,5-3,7). Действительно, согласно данным обзора Indarti J. (2021), частота ПРПО у пациенток с ожирением выше, причем увеличивается прямо пропорционально степени ожирения [373]. По данным Sunarno I. (2021), ИМТ и первые роды являются значимыми факторами риска ПРПО, а ИМТ ассоциирован в большей степени, чем паритет родов [454]. Для оценки степени НДСТ нами была использована таблица Т.Ю. Смолиной (2003), и установлено, что наличие признаков НДСТ повышает вероятность ПРПО в 1,8 раза (95 %ДИ: 0,95;3,67), что подтверждает вклад врожденной патологии соединительной ткани в патогенез ПРПО.

Паритет родов также является противоречивым фактором. Согласно данным Болотских В.М. (2018) в группу риска ПРПО входят повторнобеременные повторнородящие пациентки [10, 18], однако, согласно нашим результатам, количество первобеременных пациенток практически в 2 раза превышало таковое в группе контроля (54,8 и 30,4 %, $p=0,001$). По количеству аборт и самопроизвольных выкидышей в анамнезе значимых различий нами получено не

было, что подтверждают данные французского обзора 2020 г. [261], результаты Sunarno I. [454] и отечественных авторов [116].

Патология эндокринной системы также входит в топ факторов риска различных акушерских осложнений [400, 437, 495], т. к. на фоне эндокринопатии возникает дисбаланс механизма запуска адекватного процесса созревания шейки матки и родовой деятельности. Гипофункция щитовидной железы является одной из недооцененных проблем в акушерстве, гормоны щитовидной железы отвечают за синтез белка, РНК, ДНК и специальных ферментов в эмбриональных тканях и клетках, регулируют метаболизм углеводов, кальция, фосфора, жиров и других энергетических веществ у беременных женщин и плода, способствуя росту и развитию костей плода и репродуктивных органов, поддерживают нормальное развитие головного мозга плода [495]. Нами установлено, что одним из факторов риска ПРПО являлась гипофункция щитовидной железы (у большинства она была выявлена во время беременности в виде субклинического гипотиреоза), у всех пациенток проводилась медикаментозная коррекция, однако вероятность ПРПО, даже в этом случае, согласно коэффициентам модели прогнозирования, повышалась в 2,97 раза (95 %ДИ 1,02-8,63). Наши данные находят подтверждение в ряде современных исследований [400, 495].

Как отдельный фактор риска выделяют курение, а также печное отопление и использование ксенобиотиков [120], данный фактор риска в нашей работе не относился к значимым, возможно, это связано с низкой частотой курения в исследуемых группах.

Важная роль в ряде исследований уделяется хроническим очагам инфекции и дисбиотическим процессам во влагалище [19, 48, 62, 65, 75, 261]. Согласно работам других авторов, ПРПО после 34 недель уже, как правило, не связан с интраамниотическим воспалением [453]. Гинекологические заболевания также внесли свой вклад в реализацию ПРПО [151]. Аномалии развития половых органов в нашем исследовании были выявлены только в основной группе (1,3 %, $p=0,221$). Нами выявлен высокий процент бесплодия у пациенток основной

группы (6,5 % против 0,9 %, $p=0,018$), внутриматочной патологии (хронический эндометрит, полипы эндометрия) (7,4 % против 1,7 %, $p=0,027$) и заболеваний шейки матки в анамнезе, особенно сопровождавшихся хирургическим лечением в виде диатермоконизации (6,8 % против 0,9 %, $p=0,047$). Процесс хирургического лечения неизбежно сопровождается травматическим повреждением шейки матки, в том числе ее рецепторного аппарата, иногда с формированием грубого соединительнотканного рубца, который впоследствии является механическим препятствием процессу созревания шейки матки. Наличие хронического эндометрита является следствием длительного микробного воздействия на эндометрий и, как правило, ассоциировано с бесплодием и ранними репродуктивными потерями [99]. Вероятно, наличие патологического микробиома полости матки вносит свой вклад и на более поздних сроках беременности в виде ПРПО. Также пациентки основной группы в 7 раз чаще получали лечение по поводу генитального микоплазмоза в анамнезе. Характерной особенностью течения генитального микоплазмоза является вялотекущий затяжной воспалительный процесс, что меняет состав внутриматочной микробиоты как до беременности, так и во время нее, подавляя иммунологическую резистентность [32, 343, 466]. Что касается *Ureaplasma urealiticum*, на данный момент в количестве до 10^4 ГЭ/образце этот микроб относится к нормальной микробиоте влагалища. Однако доказано, что представители *Ureaplasma spp.* играют важную роль в реализации интраамниотического воспаления [280].

Несомненную роль для исходов матери и новорожденного играют особенности течения самой беременности. В нашем исследовании во всех триместрах анемия беременных в 2–3 раза чаще наблюдалась у пациенток с ПРПО, то совпадает с исследованием Stanley A.Y. и соавт. (2022), в котором также установлено, что анемия при беременности является фактором риска ПРПО [197].

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий в частоте угрозы преждевременных родов, хронической плацентарной недостаточности,

аномалий количества околоплодных вод (маловодие и многоводие), бессимптомной бактериурии и развития гестационного пиелонефрита в исследуемых группах. Однако проведение профилактики СДР плода во время данной беременности по поводу угрожающих преждевременных родов являлось значимым фактором риска ПРПО (повышение в 6,2 раза, $p=0,045$). Следовательно, не только длительный прием глюкокортикоидов, но и кратковременный курс терапии стероидами способен повлиять на структуру плодных оболочек, что совпало с данными исследований [181, 435].

Крайне важным фактором риска ПРПО являлось перенесенное ОРЗ (ОРВИ) в третьем триместре беременности с повышением температуры. По-видимому, системная воспалительная реакция приводит к активации выработки провоспалительных цитокинов, простагландинов и металлопротеиназ, опосредованно запуская процесс деградации волокон коллагена и истончения плодных оболочек. Этот механизм подтвержден в исследованиях Болотских В.М. (2018), Князевой Т.П. (2016) [18, 65].

Нами были подробно изучены результаты бактериологического исследования цервикального канала при взятии беременных на учет, обследование на бессимптомную бактериурию, мазков из влагалища на флору и бактериологического исследования из цервикального канала на момент поступления и исследования микробиоты разных локусов методом ПЦР-РВ.

Отдельно мы изучили роль бессимптомной бактериурии в этиологии ПРПО. Более ранними работами показана взаимосвязь между бессимптомной бактериурией и преждевременными родами, начинающимися именно с ПРПО [356]. Но последние исследования в 2015 году показали отсутствие связи бессимптомной бактериурии и преждевременных родов [372]: «у женщин с ББ не возрастает частота преждевременных родов и рождений детей с низкой массой тела даже в тех случаях, когда они не получают никакого лечения». Однако в исследовании Зефировой Т.П. и соавт. (2018) [53] отмечено, что у 27 % пациенток

с ББ роды начинались с ПРПО, тогда как в общей популяции частота ПРПО при доношенной беременности составляет лишь 8,2–19,6 % [10].

В нашем исследовании мы изучали пациенток с доношенной беременностью и не было получено значимых различий по частоте бессимптомной бактериурии в I триместре беременности у пациенток с ПРПО. В обеих группах практически каждая вторая беременная имела положительный бактериологический посев мочи (40,2 % и 38,0 %), из них только 8,9 % в основной группе и 12,0 % в контрольной группе соответствовали критериям постановки диагноза ББ (более 10^5 КОЕ). Роль положительных посевов мочи как этиопатогенетического фактора ПРПО при срочных родах не подтвердилась. Вероятно, в развитии акушерских осложнений предиктором служит не наличие микробов в моче в принципе, а их вирулентность и особенности иммунитета матери. При этом реализация акушерских осложнений при высокой вирулентности бактерий происходит, как правило, раньше 37 недель, поэтому значимых различий по частоте бессимптомной бактериурии мы в своей работе не увидели, изучая пациенток с доношенной беременностью. По видовому спектру микроорганизмов в группе с ПРПО значимо чаще выделены в посевах мочи общепризнанные возбудители инфекций мочевыводящих путей: патогенные виды стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*), что косвенно свидетельствует в пользу наличия сопутствующей хронической микробной нагрузки у пациенток с преждевременной деструкцией плодных оболочек. Обращает на себя внимание, что представители семейства *Enterobacteriaceae spp.* чаще наблюдались в группе сравнения.

Видовой состав микробиоты мочевыводящих путей, полученный в нашем исследовании отличался от результатов исследования Т. Cai (2017) [223]: мы практически не получили *Lactobacillus spp.*, и у каждой третьей беременной были выявлены патогенные и условно патогенные микроорганизмы. Нами были получены значимые различия в группах для патогенных видов стафилококков, частота выявления которых на 4,4 % выше в основной группе, чем в группе

сравнения. В последние годы появились сведения, которые приписывают ББ положительные свойства, в частности способность защищать мочевые пути от колонизации патогенами и тем самым оказывать протективный эффект в отношении развития симптомных ИМП. Dobrindt U. и соавт. (2010) [263] сообщают, что ББ – состояние, при котором бактерии стабильно колонизируют мочевыводящие пути, очень похожа на комменсализм на других участках слизистой оболочки [168].

Таким образом, вопрос негативного влияния ББ на течение беременности и родов по-прежнему остается открытым. Но пока, несмотря на отсутствие однозначных доказательств пользы, побеждает осторожность, и в большинстве рекомендаций, в том числе и отечественных, беременные женщины остались почти единственной категорией, которым показана терапия ББ антибактериальными препаратами [53, 219, 220, 276].

Развитие клиники воспалительных заболеваний у пациенток с ББ, особенно гестационного пиелонефрита, несомненно вносит значимый вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость [51]. Работы первого десятилетия XXI века говорят о том, что риск развития пиелонефрита у беременных с ББ повышается в 20-30 раз по сравнению с беременными без ББ [25]. Современное исследование В.М. Kazemier (2015) демонстрирует, что, хотя беременные с ББ без лечения и имеют повышенный риск развития инфекций МВП, но все же он намного ниже, чем сообщалось ранее – для пациенток с ББ составляет 2,4 %, тогда как без ББ – 0,6 % [372]. Что касается других исходов: преждевременные роды, малый вес новорожденного при рождении, – повышение рисков у беременных с ББ не доказано [210]. Сходные данные были получены в нашем исследовании: частота клинических проявлений инфекции почек у беременных (O23.0) была выше у пациенток с положительными посевами мочи лишь на 4,3 %, в сравнении с пациентками с исходно отрицательными посевами (8,7 и 4,4 % соответственно, $p=0,09$). У пациенток с ПРПО частота клинических проявлений инфекции почек в

течение беременности была выше на 3,3 %, однако различия были статистически незначимы (6,8 и 3,5 % соответственно).

Таким образом, положительные результаты посевов мочи во время беременности не являются фактором риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности, но выявлена связь с более высокой частотой выявления абсолютных патогенов: *E. coli*, *Staphylococcus spp.* в данной группе пациенток. Развитие гестационного пиелонефрита не являлось фактором риска ПРПО при доношенной беременности.

Для сопоставления микробиоты двух взаимосвязанных между собой ниш: мочевыводящие и половые пути, нами были проанализированы результаты бактериологического исследования цервикального канала у пациенток в I триместре беременности. Рост микроорганизмов наблюдался у каждой третьей пациентки, преимущественно это были представители нормальной вагинальной микробиоты, значимых различий получено не было. При наличии ББ положительные и отрицательные посевы из цервикального канала разделились в равном соотношении, однако отсутствие ББ, как правило, было сопряжено с отрицательными посевами из цервикального канала (76,4 %), что свидетельствует об участии особенностей иммунной системы, которая «позволяет» присутствовать большему микробному пулу в разных экологических нишах. Микроорганизмов, взаимосвязанных с друг другом в обеих нишах, нами выявлено не было.

Как одна из основных причин ПРПО главенствует восходящая инфекция с воспалительными изменениями плодных оболочек [1, 65]. Действительно, лейкоцитарная инфильтрация при разрыве плодных оболочек над внутренним зевом выявляется в 1/3 случаев родового излития околоплодных вод [375]. Наиболее доступным и распространенным методом исследования является микроскопия мазка, и этот метод входит в стандарты обследования беременных, однако в последнее время эффективность данного обследования подвергается сомнению. По данным Пустотиной О.А. (2019), информативность микроскопического исследования для идентификации возбудителей, даже

нативного мазка, хотя и превышает таковую у окрашенного по Грамму, остается низкой и составляет для трихомонад 62 %, грибов – 22 %, гонококков – 30 % [121]. Увеличение количества лейкоцитов в мазке является реакцией неспецифической и не всегда свидетельствующей о развитии воспалительного процесса уrogenитального тракта во время беременности. Для адекватной диагностики бактериального вагиноза необходимо выполнение рН-метрии влагалища, полуколичественной оценки морфотипов бактерий вагинальных выделений при микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по Грамму, с учетом критериев Нуджента [28, 38, 74]. В нашей работе выявление признаков БВ (согласно общепринятым критериям) при микроскопии мазка являлось значимым фактором риска ПРПО, вероятность ПРПО повышалась в 2,3 раза ($p=0,016$). Таким образом, микроскопия мазка является важным скрининговым методом выявления неблагополучия влагалищной микробиоты, однако не является конечной точкой в постановке диагноза и выбора тактики ведения пациентки с ПРПО.

Бактериологические методы являются золотым стандартом диагностики внутриматочной инфекции, источником которой по устоявшейся традиции считается восходящая инфекция уrogenитального тракта. Проведенное глобальное исследование микробиоты во время беременности показало ее влияние на развитие акушерских осложнений [231, 275]. Было установлено, что по мере прогрессирования беременности микробиота влагалища становится более стабильной, с меньшим видовым разнообразием и значимым преобладанием лактобацилл к моменту родов [106, 317]. Однако в своем исследовании мы наблюдали значительно чаще положительные бактериологические посевы из цервикального канала накануне родов нежели в первом триместре в обеих группах. Так в основной группе рост микрофлоры выявлен в I триместре у 38,5 % беременных, а накануне родов у 91,2 % беременных, в группе сравнения – у 30,6 % и 87,3 % соответственно, что, по-видимому, связано не с увеличением бактериальной обсемененности влагалища накануне родов, а с изменениями

структуры и защитных функций цервикального канала, функции которого в разных триместрах меняются. Возможно, концентрация влагалищной микробиоты и усиление роста бактерий в цервикальном канале является одним из основных пусковых механизмов родовой деятельности. Шейка матки накануне родов претерпевает ряд закономерных изменений (процесс созревания включает в себя миграцию иммунокомпетентных клеток: нейтрофилов, макрофагов, выработку провоспалительных цитокинов, простагландинов), цервикальный канал перестает быть закрытым, что способствует его колонизации бактериями вагинальной микробиоты [137, 159, 254, 345, 472]. Спектр выделенных микроорганизмов был также более разнообразным с преобладанием факультативных и облигатных анаэробов по сравнению с I триместром. Обращает на себя внимание значимое снижение частоты положительных посевов *Lactobacillus spp.* в основной группе (в 12 раз ниже, чем в контрольной группе). Совпадение видового спектра микроорганизмов отмечено для посевов из цервикального канала в I триместре и перед родами: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* Значимый процент совпадений наблюдался для *E. coli*: в 3 из 4 случаев, *Staphylococcus spp.* – 7 из 9, абсолютный патоген *St. aureus* в 1 случае высевался у одной и той же пациентки в первом и третьем триместре. Это может свидетельствовать в пользу достаточно стабильной микробиоты цервикального канала в течение всей беременности.

При проведении многомерного анализа в помощью логистической регрессии наиболее значимыми факторами риска ПРПО являлось наличие в посевах представителей *Streptococcus spp.* (повышает риск в 11,7 раз, $p=0,021$), *E. coli* (повышает риск в 2,3 раза, $p=0,043$), а вот выявление *Lactobacillus spp.* снижает риск ПРПО в 9,1 раза ($p<0,001$).

Нормальная микрофлора влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста может содержать грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, но при этом основным условием нормального биотопа является наличие 95–98 % *Lactobacillus*

spp. [152]. Подобное процентное содержание *Lactobacillus spp.*, видимо, необходимо для поддержания гомеостаза влагалища и сохранения целостности плодных оболочек. К предполагаемым этиологически важным микроорганизмам, обнаруживаемым при ПРПО, относят также *Sneathia amnii* [453], коагулазо-негативный *Staphylococcus*, *Streptococcus viridans* [440]. Многие авторы [14, 106, 157, 200] подчеркивают, что *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* – это сапрофитные виды, являются наиболее распространенными представителями биотопы цервикального канала, встречаются на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и относятся к нормальной микрофлоре. *E. coli* также является наиболее распространенным микроорганизмом в различных нишах человеческого организма. Данные микроорганизмы являются малотребовательными к средам, что, возможно, связано с их лидированием во многих результатах микробиологических исследований. При стандартном микробиологическом исследовании забор на анаэробы, как правило, не проводится, а именно анаэробам рядом авторов выделена основная роль в этиологии ПРПО как при доношенной, так и при недоношенной беременности [124]. Однако, по данным Mohr T., основными инфекционными агентами при ПРПО являются: *Streptococci группы B*, *E. coli*, *Fusobacteria*, *Peptostreptococci*, *Bacterioides*, *Ureaplasma urealyticum* [65].

Таким образом, исследование факторов риска показало, что действительно проблема ПРПО полиэтиологична и выделить один ведущий фактор не представляется возможным. В результате построения моделей логистической регрессии в своем исследовании мы вышли на следующие основные факторы, спорные по сравнению с данными других исследований: первая беременность и первые роды, ИМТ свыше 26 кг/м², гипофункция щитовидной железы (даже с учетом медикаментозной коррекции), оперативные вмешательства на шейке матки в анамнезе, и подтвердили следующие: анемия во время беременности, ОРЗ(ОРВИ) в III триместре беременности, проведение профилактики СДР плода во время беременности, наличие хронического эндометрита и лечения генитального микоплазмоза в анамнезе. Кольпит, бактериальный вагиноз, а также

наличие в посевах представителей *Streptococcus spp.*, *E. coli* повышали вероятность ПРПО, а наиболее значимым протективным фактором являлся рост *Lactobacillus spp.*

Молекулярно-биологические аспекты патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек

Появление современных методов исследования, таких как амплификация генов и секвенирование ДНК, позволило совершить прорыв в исследовании метагеномики, которая может идентифицировать геном хозяина с обитающими микроорганизмами в определенной эконше. Применение культуральных и метагеномных методик демонстрируют наличие микроорганизмов в полости матки и плаценте при физиологически протекающей беременности [246, 295, 390, 471]. В ряде других исследований указывается, что существование плацентарной микробиоты весьма сомнительно, т. к. бактериальная колонизация имеет низкую биомассу и, следовательно, может являться просто результатом загрязнения [264, 318, 402].

Применение методики ПЦР с детекцией в режиме реального времени перспективно в плане исследования биотопа не только влагалища, но и других ниш организма. Однако показатели нормы для этой методики для различных биотопов пока окончательно не разработаны, особенно во время беременности.

В своей работе у пациенток с ПРПО мы наблюдали, что в основной группе общая бактериальная масса (ОБМ) в цервикальном канале была ниже, чем в контрольной и ее медиана составила 6,0 (5,3;6,5) ГЭ/образце, тогда как в контрольной 7,5 (7,0;8,1) ГЭ/образце ($U=39,5$; $p=0,000$). Наши результаты подтверждают исследование В.М.Болотских (2018), т. е. вопреки ожиданиям микробная обсемененность цервикального канала была ниже у пациенток с ПРПО [18]. Подобные результаты обусловлены антимикробным действием околоплодных вод, а также механическим вымыванием клеток эпителия цервикального канала и микроорганизмов. Согласно данным литературы,

обсемененность цервикального канала в норме в 10–100 раз меньше, чем во влагалище (10^6 – 10^9), и составляет 10^4 – 10^5 КОЕ/мл [157].

По нормативам, разработанным для теста «Фемофлор-16», доля *Lactobacillus spp.* более 80 % во влагалище интерпретируется как нормоценоз, при доле *Lactobacillus spp.* 20–80 % речь идет об умеренном дисбиозе, если доля *Lactobacillus spp.* ниже 20 % речь идет о выраженном дисбиозе. По данным Ворошилиной Е.С. (2011), общая бактериальная масса (ОБМ) у беременных с абсолютным нормоценозом незначительно ниже во II и III триместрах за счет снижения всех групп аэробных и анаэробных условно-патогенных бактерий [14, 26]. Достоверно ниже в III триместре по сравнению с I триместром абсолютное содержание ряда анаэробов: *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Абсолютное количество *Lactobacillus spp.* – при этом остается на одном уровне [105]. Таким образом, доля лактофлоры в составе микробиоценоза у беременных с абсолютным нормоценозом увеличивается к концу беременности.

Согласно результатам нашего исследования, в контрольной группе 89,5 % анализов цервикального канала соответствовало критериям нормоценоза и только 10,5 % умеренного дисбиоза, а в группе с ПРПО нормоценоз наблюдался только у 58,3 % обследованных, а 8,3 и 33,3 % приходилось на умеренный и выраженный дисбиоз соответственно ($p=0,021$). Различные виды *Staphylococcus spp.* в небольшом количестве ($10^{3,3}$ – $10^{3,9}$) являлись наиболее распространенными представителями биотопа цервикального канала, они относятся к нормальной микрофлоре и присутствуют практически у всех пациенток контрольной группы, в отличие от основной группы. Наши данные подтверждают ряд других работ, в которых *Staphylococcus spp.* отнесены к нормальной микробиоте [35]. Изменение особенностей местного иммунитета приводит к усиленному размножению *Staphylococcus spp.* в половых путях. Анализ ПЦР в режиме реального времени позволяет идентифицировать семейство *Enterobacteriaceae*, представители которого чаще наблюдались в контрольной группе ($p=0,09$).

В целом большинство вышеперечисленных условно патогенных микроорганизмов входят в список бактерий, ассоциированных с аэробным вагинитом (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus Group B*) и многочисленными работами продемонстрирована их связь с неблагоприятными исходами беременности [47, 124, 355]. Однако за счет их низкого относительного содержания значимых негативных последствий в плане материнских и перинатальных исходов нами выявлено не было.

С помощью многомерного математического анализа нами были выделены пороговые значения, при которых повышается вероятность ПРПО: *Lactobacillus spp.* ниже 99,3 %; анаэробная микрофлора более 0,55 %; из наиболее значимых облигатных анаэробов выделены *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* свыше 0,08 %, *Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.* свыше 0,06 %. Наши результаты подтвердили работы предыдущих авторов: при ПРПО содержание *Lactobacillus spp.* было значимо ниже, чем при интактном плодном пузыре. Власова М.А. и соавт. (2014) акцентируют внимание на доминирующей роли анаэробов в структуре дисбиоза женщин с ПРПО в сроке 26–34 недели беременности [106]. Однако 41,7 % пациенток с ПРПО в нашем исследовании не имели вышеперечисленных изменений биоценоза влагалища и по микробному пейзажу не отличались от группы контроля, что свидетельствует в пользу того, что дисбиотические изменения влагалища и цервикального канала являются не единственным патогенетическим механизмом ПРПО.

Если о существовании уникальной микробиоты влагалища известно многое, то существование микробиоты околоплодных вод (т. е. жизнеспособного микробного сообщества способного к размножению) у млекопитающих является спорным. Выявление микробиоты околоплодных вод потребует фундаментального пересмотра роли внутриамниотических микробов в развитии плода и исходах беременности. Преобладающей парадигмой в акушерстве была гипотеза стерильной матки, согласно которой плод заселяется микроорганизмами

во время родов через естественные родовые пути. Однако в последних исследованиях было высказано предположение, что плод постоянно колонизируется внутриутробно. Одним из предполагаемых источников колонизации являются околоплодные воды [279]. В исследовании Collado M.C. (2016), было выдвинуто предположение, что амниотическая жидкость содержит определенное микробное сообщество, которое впоследствии способствует формированию собственной микробиоты и иммунитета у новорожденного [316]. Однако содержание микроорганизмов в околоплодных водах в норме при доношенной беременности обладает малочисленностью и низким видовым разнообразием [359]. В своей работе мы выявили в основной группе количество микроорганизмов 1148 ГЭ/мл, а в контрольной группе – 1047 ГЭ/мл, что было значимо ниже по сравнению с другими локусами фетоплацентарного комплекса, а в 55 % основной группы и 47,4 % контрольной группы ДНК микроорганизмов в околоплодных водах выявлена не была, что совпало с результатами E.S. Lim et al. (2018) [362].

Основным семейством микроорганизмов, характерным для амниотической жидкости, было семейство *Enterobacteriaceae spp.* [316], что подтвердила наша работа. В единичных случаях были выявлены *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, что также является вариантом нормы [316]. *Lactobacillus spp.* не являются типичным представителем амниотической жидкости – в 1,15 % случаев они выявлены в исследовании Collado M.C. (2016), в нашем исследовании – в 1 случае (5,26 %) при интактных плодных оболочках, при дородовом излитии *Lactobacillus spp.* выявлены не были [316]. Другие представители, а именно факультативные и облигатные анаэробы, были выявлены в единичных случаях с равной частотой в группах. Бактериологического посева околоплодных вод нами не выполнялось, однако результаты бактериологического исследования тканей плаценты во всех случаях были отрицательны. Мы считаем, что результаты нашего исследования подтверждают вышеуказанную точку зрения: в норме в околоплодных водах присутствует бактериальная ДНК, но при физиологически протекающей

беременности, вероятно, это нежизнеспособная ДНК, не способная к размножению и формированию колоний, однако имеющая важнейший эволюционный смысл – презентирование ДНК микроорганизмов окружающего мира плоду и формирование его иммунной системы еще на внутриутробном этапе. В околоплодных водах в 20 % случаев основной группы и 36,8 % случаев контрольной группы мы получили ОБМ, «не идентифицируемую» тест «Фемофлор-16». Так как тест «Фемофлор-16» разработана для исследования влагалищного биотопа (при исследовании цервикального канала мы не обнаружили «неидентифицированной» ДНК), возможно, часть микроорганизмов, «не идентифицированных» тестом «Фемофлор-16», имеет локализацию, как раз характерную для ротовой полости и кишечника, что требует последующего изучения. Из нашего исследования, подкрепленного вышеприведенными результатами, можно сделать вывод, что детекция незначительного количества микробной массы (ОБМ около 1000 ГЭ/образце) при целом плодном пузыре методом ПЦР-РВ в околоплодных водах является вариантом нормы и не приводит к развитию клинически значимого воспаления. При ПРПО частота идентификации и количество микроорганизмов в околоплодных водах не выше, чем при интактных плодных оболочках, соответственно, причина ПРПО не связана с микробным обсеменением околоплодных вод.

Благодаря генетической идентификации ДНК было установлено, что плацента в норме обладает своим уникальным микробиомом, более напоминающим микробиоту полости рта, нежели урогенитального тракта [119, 362, 390, 392]. Однако ряд других исследований подвергает сомнению существование плацентарной микробиоты, т. к. бактериальные колонии, взятые из тканей плаценты, – имеют так же по аналогии с околоплодными водами низкую биомассу и, следовательно, могут являться результатом загрязнения [14, 231, 401].

Если в более ранних публикациях речь шла о *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* (обитателях нормальной кишечной микрофлоры) в биоптатах плаценты [469], то сейчас при физиологически протекающей беременности

наиболее часто в тканях плаценты выявляются ДНК *Enterobacteriaceae spp.* [205], что совпадает с полученными нами данными. В другом исследовании кроме *Enterobacteriaceae spp.* обнаружены *Thermus* как доминирующие виды в децидуальной ткани [216], по результатам Prince A.L. (2017), в плаценте выявляются *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae (Enterobacter, Escherichia, Shigella)*, *Lactobacillus* и *Propionibacteriaceae* [493], также в плаценте в норме были выявлены *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* [216].

Наличие *Lactobacillus* и *Propionibacterium* в плаценте, а также в кишечнике плода способствует, по мнению ряда авторов, формированию иммунитета у новорожденного за счет врожденной экспрессии генов иммунитета у плода и созданию здорового микробиома у новорожденного [100, 421, 493]. Микробная колонизация плаценты вышеперечисленными микроорганизмами не вызывала неблагоприятных перинатальных исходов, соответственно, наличие плацентарного микробиома необходимо для становления адекватных защитных механизмов у плода и новорожденного против микробной инвазии окружающей среды [457, 493]. В рамках нашей работы исследование ДНК плодных оболочек и плаценты показало сходные результаты: в контрольной группе 73,6 % на плодных оболочках и 78,9 % в плаценте была выявлена лабораторная общая бактериальная масса, а идентифицированные с помощью теста «Фемофлор-16» микробы, а именно *Enterobacteriaceae spp.*, обнаружены только в 31,5 и 26,3 % случаев соответственно. В группе с ПРПО частота выявления лабораторной ОБМ была одинакова на плодных оболочках и в плаценте и составила 66,7 %, при этом расчетная ОБМ выявлена в 45,8 % случаев на плодных оболочках и 29,2 % – в плаценте, а анаэробы идентифицированы только в основной группе как на плодных оболочках (25 %), так и в плаценте (16,7 %).

Столь высокая частота выявления микробной ДНК не повлияла на материнские и перинатальные исходы: септических либо других осложнений у обследованных пациенток в послеродовом периоде не наблюдалось, соответственно, выявление бактериальной массы, в составе которой

определяются представители *Enterobacteriaceae spp.*, не является предиктором септических осложнений и представляет собой физиологическое течение беременности. Наличие облигатных анаэробов в тканях плаценты и плодных оболочек можно считать этиологическим фактором ПРПО, однако не было выявлено совпадений между микробиотой цервикального канала и выявлением анаэробов в тканях плаценты и плодных оболочек. На основании нашего исследования мы не можем утверждать о восходящем инфицировании после нарушения целостности плодного пузыря, т. к. данные микроорганизмы были выделены из глубоких слоев плаценты, хотя длительность безводного периода не превышала 2 часов. Возможно, инфицирование происходило еще до момента ПРПО и послужило триггером нарушения целостности фетальных мембран. В остальных 75 % случаев ПРПО анаэробы отсутствовали в плаценте и плодных оболочках, а в 33,3 % случаев ПРПО не была идентифицирована никакая микрофлора в плаценте и плодных оболочках, т. е. присутствовали другие патогенетические механизмы деструкции плодных оболочек.

По данным литературы, культурально зависимые исследования идентифицировали представителей родов *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* и *Mycoplasma genitalium* в плацентах женщин, родивших недоношенных с преэклампсией или без нее, что предполагает участие нескольких штаммов бактерий в патогенезе акушерских осложнений [390], и все они являются участниками формирования бактериального вагиноза. Исследования плацентарной микробиоты при преждевременных родах на основе ДНК показали повышенное содержание видов *Burkholderia*, *Protobacteria*, и *Actinomyces spp.*, а также других смешанных некультивируемых анаэробов [467]. Однако в случае хориоамнионита было зарегистрировано более высокое содержание *Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum* и *Ureaplasma parvum* при меньшем микробном разнообразии [467]. В нашем исследовании вышеперечисленные бактерии выявлены не были. В заключение мы можем сказать, что идентификация

Enterobacteriaceae spp., *Lactobacillus spp.* и остальных представителей анаэробной микробиоты не являлись предикторами неблагоприятных материнских и перинатальных исходов в обследуемых группах.

В нашем исследовании были предприняты все меры по исключению загрязнения образцов (стерильное операционное поле, отсутствие контакта с кожными покровами), контрольные технические образцы в отличие от образцов тканей и околоплодных вод не содержали ОБМ. Таким образом, околоплодные воды, плодные оболочки, плацента содержат некоторое количество ДНК микроорганизмов, не идентифицируемых тестом «Фемофлор-16», особенно различие между расчетной и лабораторной ОБМ было значимым для тканей плаценты. Это объясняется тем, что плацента исходно развивается не в стерильной среде (эндометрий в норме содержит собственную микробиоту) и, соответственно, ее обсеменение происходит как контактно, так и гематогенно. Ряд исследований демонстрирует наличие микробного генетического материала как на плаценте, так и в эндометрии здоровых женщин вне беременности [65, 216, 392, 457], что косвенно объясняет полученные результаты.

С нарушением целостности плодных оболочек постепенно происходит замещение микробиоты плаценты представителями вагинальной флоры, с выявлением которых отлично справляется тест «Фемофлор-16», направленный на выявление микроорганизмов, наиболее часто обитающих в вагинальном биотопе. Этим объясняется меньшая разница в расчетной и лабораторной ОБМ в группе с ПРПО. После нарушения целостности плодного пузыря в плодных оболочках, в околоплодных водах были выявлены *Lactobacillus sp.* и представители анаэробной микрофлоры влагалища в единичных случаях.

Таким образом, у пациенток с ПРПО в 41,6 % случаев наблюдаются меньшее относительное содержание *Lactobacillus spp.* и повышение частоты и абсолютного количества факультативной и анаэробной микрофлоры в цервикальном канале, отличающемся максимальным видовым разнообразием. Минимальная частота идентификации ОБМ наблюдалась в околоплодных водах,

но при этом индекс разнообразия Симпсона для околоплодных вод обеих групп был максимальным. Более высокий индекс разнообразия Симпсона характерен для плацент и плодных оболочек основной группы за счет присутствия различных представителей облигатной анаэробной флоры, а для интактных плодных оболочек и плаценты этот показатель был минимален. Частота «стерильных» плаценты и плодных оболочек была сопоставима по локусам и в группах. Нормой микробиоты плаценты и плодных оболочек является выявление представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* Наличие *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* в фетоплацентарном комплексе не характерно, и их присутствие определяется только у пациенток с ПРПО.

Биохимическое исследование околоплодных вод применялось давно в акушерской практике с целью разработки критериев воспалительного процесса, признаков интранатального страдания плода [192, 388, 445, 474]. Согласно литературным данным, в околоплодных водах присутствуют белки материнского, плодового и плацентарного происхождения [57, 86], которые отвечают за поддержание онкотического давления, постоянство pH, осуществляют транспортную, антимикробную функцию, и участвуют в иммунных реакциях и др. [149]. Концентрация белка в околоплодных водах постепенно возрастает с увеличением срока гестации, однако в третьем триместре снижается и к сроку родов составляет, в зависимости от автора, 3–4 г/л [57] или менее 11 г/л [149]. Низкие уровни общего белка в амниотической жидкости могут быть следствием снижения его биосинтеза в организме матери, плода, в плаценте либо результатом повышенного потребления или потери данного вещества, а причинами для развития указанных состояний могут являться: недостаточное поступление белка с пищей, поражение печени, почек, нарушение развития и функции плаценты, повышенная потеря белка при воспалении, кровопотери, сильных физических нагрузках [149]. В нашем исследовании уровень общего белка в АЖ в контрольной группе соответствовал данным литературы, а уровень общего белка в околоплодных водах в основной группе был выше, чем в группе контроля.

Возможно, повышение содержания общего белка в АЖ при ПРПО является одним из звеньев механизмов, предрасполагающих к разрыву плодных оболочек, – увеличение общего белка ведет к повышению онкотического давления внутри амниотической полости, за счет активации белкового обмена иммунной системы, т. к. сам процесс начала родовой деятельности и преждевременного разрыва плодных оболочек по сути своей напоминает асептическое воспаление.

В целом присутствие воспалительного компонента, особенно инфекционного генеза, по-прежнему считается ключевым звеном патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек. Ценным биологическим маркером диагностики инфекционных осложнений, но низкоспецифичным, показал себя СРБ. СРБ был всесторонне изучен в контексте ПРПО, преждевременных родов и родоразрешения [376, 478]. Считалось, что уровень СРБ в материнской сыворотке является клиническим индикатором для женщин с преждевременными родами или преждевременным разрывом плодных оболочек, связанным с возможной предшествующей субклинической материнской инфекцией [379]. Уровень материнской концентрации СРБ был значительно выше до, во время и после родов у пациентов с синдромом воспалительного ответа плода (FIRS). Интересным направлением стало исследование уровня СРБ в АЖ [108, 191]. Согласно результатам этого исследования, уровень СРБ при воспалении слабой степени составляет уровень от 0,03 до 2,0 мг/л, значения более 10 мг/л подтверждают клинически очевидную инфекцию. Более низкие значения могут указывать на хронические воспалительные процессы, субклиническую инфекцию или инфекцию на ранней стадии. В нашем случае уровень СРБ у пациенток основной группы был значимо выше, чем в контрольной, тогда как при исследовании сыворотки крови значимых различий получено не было. Косвенно это подтверждает наличие субклинического воспалительного процесса на уровне амниотической полости, с отсутствием признаков системной воспалительной реакции. При этом никаких корреляций с ОБМ и выявленными микроорганизмами нами не наблюдалось, что в очередной раз подтверждает

отсутствие взаимосвязи выявления микроорганизмов в амниотической полости и присутствия воспалительного процесса. Результаты нашего исследования подтверждены работой Marchocki Z. [191], где также проводилась оценка СРБ в АЖ, при этом у 46 % пациенток, родоразрешенных путем elective кесарева сечения посевы околоплодных вод были положительны, тогда как у пациенток с экстренным кесаревым сечением бактериологические культуры были положительны в 72 %, но уровень СРБ от результатов посевов не зависел.

Еще одним биохимическим маркером амниотической жидкости, характеризующим состояние плода, является уровень глюкозы. Данные о содержании глюкозы в околоплодных водах в конце гестации разнятся у различных авторов: 0,88–1,5 ммоль/л [8]. Доказано, что снижение уровня глюкозы наблюдается при гипоксии плода [57]. По поводу внутриутробной инфекции результаты разных авторов отличаются, по данным одних авторов – уровень ниже 0,27 ммоль/л характерен для ВУИ, либо снижение относительно нормы в 2 раза, при уровне глюкозы выше 0,5 ммоль/л ВУИ можно исключить [388], однако другие авторы свидетельствуют о низкой специфичности данного показателя [8]. Согласно другому исследованию, высокий уровень глюкозы свидетельствует в пользу ВУИ, и было доказано, что повышение уровня глюкозы в качестве предиктора хориоамнионита более чувствителен, нежели бактериологическое исследование АЖ [192]. В нашем исследовании значимых различий уровней глюкозы в АЖ при ПРПО и интактном плодном пузыре при доношенной беременности получено не было, как и корреляционных связей с другими биохимическими показателями и результатами ПЦР.

Исследованию креатинина как маркера повреждения почек и септической реакции посвящено в последнее время много работ [64, 253, 388]. Креатинин представляет собой конечный продукт креатин-фосфатной реакции, образуется в мышцах и затем выделяется в кровь, выводится почками с мочой. Согласно результатам нашего исследования, уровень креатинина в АЖ (137,5–230 ммоль/л) больше соответствовал показателям креатинина мочи (71–177 ммоль/сутки), чем

сыворотки крови новорожденных. Ряд исследователей предлагали использовать уровень креатинина для диагностики ВУИ [253], степени зрелости плода [474], выявления почечной патологии [388], фактора ПРПО и начала родовой деятельности [481], отмечено его повышение при сахарном диабете и преэклампсии [64]. Согласно данным Тица Н.У., уровень креатинина выше 177 мкмоль/л свидетельствует в пользу зрелости плода, однако в нашем исследовании у всех пациенток контрольной группы медиана креатинина в АЖ была более 177 мкмоль/л (Me 213,10 (Q1-Q3 173,00-230,00)), а медиана уровня креатинина в группе с ПРПО составила лишь 151,5 мкмоль/л (Q1-Q3 137,50-215,70), $p=0,03$. Подобные результаты, возможно, могут свидетельствовать о разбалансировке механизмов созревания органов и систем плода, что приводит не к началу родовой деятельности при доношенной беременности, а к преждевременному разрыву плодных оболочек. Мы установили наличие умеренной силы корреляционных связей между количественным содержанием *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp. и креатинином ($r=0,399$, $p=0,032$) и тенденцию к статистической значимости обратной корреляции умеренной силы между уровнем лабораторной ОБМ и концентрацией мочевины ($r=-0,358$, $p=0,056$).

В нашей работе было проведено исследование уровня электролитов (кальций, калий, натрий) в околоплодных водах. Обмен электролитов происходит трансплацентарно и через околоплодные воды. По отношению к некоторым электролитам плацента выполняет не только транспортную, но также деионизирующую и выделительную функции, например, к кальцию, фосфору, железу и другим микроэлементам, лишь калий, натрий, бикарбонаты и хлориды свободно проникают через плаценту к плоду и обратно в кровь матери, не проявляя склонности к депонированию. На их переход влияет электрический и концентрационный градиент. Возможен также переход Na^+ и K^+ против градиента концентрации [8].

По мнению Артеменко В.В. (2013), диагностическая ценность исследования Na^+ и K^+ в околоплодных водах невелика, поскольку их концентрация колеблется в довольно широких пределах, как при физиологическом, так и при осложненном течении беременности [8]. Однако некоторые исследователи считают, что параллельно с нарастанием ацидоза при преэклампсии, перенашивании, резус-конфликте по мере прогрессирования беременности в околоплодных водах содержание K^+ увеличивается, что может быть использовано как дополнительный источник информации о состоянии плода, повышение уровня K^+ в АЖ характерно также для острой гипоксии плода [474]. Если смотреть с точки зрения общей патофизиологии, как гипер- так и гипокалиемия являются неблагоприятным прогностическим признаком для макроорганизма. Так гиперкалиемия – одна из самых частых форм электролитного дисбаланса, сопровождающаяся многочисленными тяжелыми органными и системными нарушениями, нередко угрожающими жизни пациента. Гомеостаз воды и электролитов, прежде всего ионов натрия и калия (Na^+ и K^+), является основой динамического равновесия физико-химических свойств трех биологических пространств: сосудистого, межклеточного и внутриклеточного. Главным из этих пространств, в т. ч. по объему, считается внутриклеточное, состояние которого зависит в основном от содержания иона K^+ в организме, его концентрации в биологических жидкостях, а также от транспорта иона K^+ между ними. Как известно, K^+ – преимущественно внутриклеточный ион. Более 80 % ионов K^+ находится в клетках, где его концентрация, в зависимости от вида клеток и ситуации, составляет 75–155 ммоль/л. Основными показателями оценки гомеостаза K^+ являются его уровень в сыворотке или плазме крови (норма 3,6–5,4 ммоль/л) и экскреция с мочой (норма 20–30 ммоль/л) [388]. В нашем исследовании в группе с ПРПО наблюдались более низкие показатели уровня кальция и калия в АЖ по сравнению с группой контроля. При этом значения калия приближались к показателям в сыворотке крови новорожденного, а не в моче. Что касается кальция – его концентрация в околоплодных водах

соответствовала сыворотке крови новорожденного. У взрослых уровень кальция в крови в норме выше. При корреляционном анализе биохимических показателей и видами микроорганизмов в околоплодных водах были выявлены значимые положительные корреляции между количеством *Enterobacteriaceae spp.* с уровнем калия ($r=0,378$, $p=0,043$).

В исследовании Semercia S.Y. и соавт. (2018) доказана прогностическая значимость ионного состава околоплодных вод, а именно натрия в качестве прогностического критерия РДС новорожденного при преждевременных и срочных родах (в случае родоразрешения путем операции кесарево сечение) [474]. В нашем исследовании значимых различий у пациенток для концентрации натрия в амниотической жидкости выявлено не было, однако установлены значимые положительные корреляции умеренной силы между количеством *Streptococcus spp.* с уровнем натрия ($r=0,383$, $p=0,040$).

Снижение показателей ионного обмена и креатинина в группе с ПРПО может быть связано с перераспределением жидкости перед моментом отхождения околоплодных вод, повышением онкотического давления за счет повышения содержания общего белка, за счет этого, возможно, также происходит снижение вышеперечисленных показателей. Различий в уровне натрия и хлора выявлено не было.

Таким образом, нами не было отмечено значимого снижения уровня глюкозы, которая согласно данным литературы является признаком интраамниотического воспаления, в целом на момент родоразрешения у всех пациенток маркеры воспаления (глюкоза, СРБ) были в пределах нормы, что говорит об отсутствии воспалительного компонента как такового в патогенезе ПРПО при доношенной беременности.

Иммунологические аспекты патогенеза преждевременного разрыва плодных оболочек

В процессе проведенного исследования были изучены результаты экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8,

TNF α , ИЛ-17А, ИЛ-18, ИЛ-23, IFN-g) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF β); Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR7), транскрипционных факторов (GATA3, RORC2, FOXP3); трансмембранного гликопротеина (CD68); простогландинсинтетазы (PTGS2), ключевых металлопротеиназ (MMP8, MMP9) в цервикальном канале, околоплодных водах, плодных оболочках и плаценте.

В литературе достаточно много исследований посвящено вопросам воспалительных изменений влагалища, дисбиоза влагалища при ПРПО, особенно при недоношенной беременности [88, 142]. В качестве локуса наиболее анатомически близкого к плодным оболочкам, претерпевающего максимальные изменения в процессе родов, доступного в плане забора диагностического материала, нами была выбрана шейка матки (цервикальный канал).

При доношенной физиологически протекающей беременности, на фоне интактного плодного пузыря, нами установлена высокая частота экспрессии исследуемых показателей в цервикальном канале, особенно для ИЛ1, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ИЛ-23, CD68, TNF α , TGF β , RORC2, TLR2, TLR4, MMP9, GATA3, PTGS2. Действительно, в цервикальном канале присутствует большое количество клеток-продуцентов про- и противовоспалительных цитокинов, ТФ, PTGS2. Высокая частота экспрессия CD68 свидетельствует о присутствии макрофагов [213]. Самая низкая экспрессия характерна для околоплодных вод, т. к. количество клеток продуцентов в этой среде минимально по сравнению с остальными локусами. Уровень экспрессии в плодных оболочках и плаценте был сопоставим, в плаценте наблюдался максимальный уровень экспрессии исследуемых показателей. Ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17), а также ИЛ-4 практически отсутствуют при физиологически протекающей доношенной беременности во всех локусах, соответственно, – эти показатели можно в будущем использовать для выявления осложнений беременности. Так при доношенной беременности ИЛ-17 выявлен только у 12,5 % в цервикальном канале и отсутствовал во всех локусах фетоплацентарного комплекса. По нашему мнению, это говорит об интактности Th17 в клетках иммунной системы плода.

Th17 в основном представлены в слизистой оболочке матки, где они поддерживают иммунологический барьер для микробиоты, включая бактерии и грибы. Об их присутствии во всех исследуемых локусах говорит высокая частота экспрессии ТФ Th17 – RORC2, однако отсутствие экспрессии ИЛ-17 в клетках фетоплацентарного комплекса свидетельствует в пользу их инертности, возможно из-за отсутствия активаторов экспрессии ИЛ-17, которыми являются продукты аутоиммунного и хронического воспалительного процесса [368]. Экспрессия ИЛ-6 наблюдалась только у 43,8 % обследованных в цервикальном канале, 37,5 % – плодных оболочках, 56,2 % – в плаценте, и отсутствовала в околоплодных водах. Соответственно, выявление в околоплодных водах экспрессии ИЛ-6 свидетельствует об активации воспалительного процесса (как инфекционного генеза, так и асептического воспаления, роль которого первостепенна в развитии родовой деятельности), о чем свидетельствует ряд публикаций [50, 432, 440].

В дальнейшем проведена оценка особенностей изменения иммунологических показателей при ПРПО. При ПРПО в цервикальном канале у 11,5 % обследованных выявлена экспрессия ИЛ-4, которая, согласно нашим данным, не характерна при доношенной физиологически протекающей беременности, следовательно, в цервикальном канале при ПРПО происходят процессы, приводящие к увеличению экспрессии ИЛ-4 (однако статистически значимых отличий получено не было). IFN-g, который практически не экспрессировался у женщин с интактным плодным пузырем (18,8 %), в основной группе выявлен в 38,5 % случаев. Остальные включенные в исследование гены обладали практически 100 %-ной экспрессией в клетках цервикального канала, что подтверждают работы других авторов [104, 107, 145].

Согласно результатам исследования Меджидовой М.К. (2012), при наличии локальной воспалительной реакции повышены уровни экспрессии мРНК генов ИЛ-1 β – в 9,1, TNF α – в 2,7, ИЛ-6 – в 13,1, ИЛ-8 – в 6,1, ИЛ-10 – в 5,2, IFN-g – в 13,5 раза, а уровни экспрессии мРНК генов TGF β – в 1,8, ИЛ-12A – в 1,7 и ИЛ-18 – в 3,7 раза снижены по сравнению с контрольной группой [104].

В нашем исследовании в цервикальном канале в основной группе наблюдалось увеличение экспрессии мРНК ИЛ-6 (в 5,5 раза), ИЛ-10 (в 2,52 раза), TLR2 (в 1,7 раза), PTGS (в 3,7 раза), снижение ИЛ-18 (в 50 раз), CD68 (в 7,7 раза), GATA3 (в 11,9 раза).

Наблюдаемое повышение уровня провоспалительных цитокинов согласуется с современными представлениями об активации макрофагов, дендритных и других клеток как одного из физиологических механизмов активации родовой деятельности (неинфекционное воспаление), аналогичные процессы в цервикальном канале происходят при нарушении биоценоза влагалища и активации условно патогенной микрофлоры. При взаимодействии компонентов клеточных стенок микроорганизмов с рецепторами TLR2, TLR4 на поверхности иммунокомпетентных клеток, происходит активация синтеза ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) [14], что мы и наблюдали в своей работе.

Наши исследования показали, что экспрессия мРНК гена ИЛ-6 присутствует в клетках цервикальных соскобов при ПРПО в 76,9 % случаев, тогда как у пациенток контрольной группы лишь в 43,8 % случаев ($p=0,029$), и сопровождается увеличением уровня экспрессии в 5,5 раз по сравнению с контрольной группой. ИЛ-6 принадлежит к провоспалительным цитокинам и является одним из наиболее исследованных маркеров воспаления [379]. По мнению одних авторов [250, 326], повышенный синтез ИЛ-6 лежит в основе механизма как срочных, так и преждевременных родов. По мнению других авторов [379], его роль в качестве участника воспалительного процесса инфекционной этиологии не вызывает сомнений: он является маркером риска преждевременных родов [308], интрамниальной инфекции [440]. Как правило, повышение ИЛ-6 ассоциировано с дисбиотическими процессами во влагалище. В нашем исследовании повышение ИЛ-6 действительно было ассоциировано не столько с ПРПО, сколько с дисбиозом влагалища. Также нами установлена взаимосвязь экспрессии ИЛ-6 в зависимости от концентрации *Lactobacillus spp.* в

цервикальном канале. Беременные с уровнем *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале ниже 99,3 % имели уровень экспрессии мРНК ИЛ-6 в 17 раз выше, чем с уровнем *Lactobacillus spp.* выше 99,3 %. То есть дисбиотические изменения влагалища, безусловно, играют важную роль в патогенезе ПРПО с активацией экспрессии ИЛ-6.

TLR2, TLR4 относятся к семейству паттерн-распознающих рецепторов PRRs, экспрессируются на цитоплазматической мембране клеток и осуществляют распознавание молекулярных структур различных микроорганизмов в основном грамм-отрицательных бактерий, обеспечивая быструю реакцию клетки в виде каскада провоспалительных цитокинов [169]. Сейчас речь идет о том, что не только молекулярные структуры микроорганизмов активируют Toll-рецепторы, но и разрушенные стареющие структуры собственных клеток и тканей, это так называемое DAMP ассоциированное воспаление [328, 336]. Мы наблюдали повышение экспрессии мРНК TLR2, TLR4 у беременных с ПРПО в 1,7 и в 2,1 раза соответственно. Значимых различий в экспрессии мРНК TLR2, TLR4 при различных особенностях микрофлоры цервикального канала выявлено не было. Согласно результатам работ ряда авторов, увеличение экспрессии TLR2, TLR4 в цервикальном канале наблюдается на фоне урогенитальной инфекции бактериального и вирусного генеза [41, 113], однако наши различия получены только для пациенток с ПРПО независимо от характера биоценоза, что подтверждает активацию экспрессии TLR2, TLR4 не только инфекционными паттернами, но и продуктами деградации собственных тканей.

Согласно результатам логистической регрессии, в качестве наиболее значимых предикторов ПРПО были повышение TLR2 в сочетании со снижением ИЛ-18, что нашло отражение в создании патента: «Способ оценки риска преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных» RU (11) 2 740 950(13) С1. По-видимому, механизм активации экспрессии TLR2, TLR4 при стимуляции как бактериальной ДНК (PAMP), так и разрушенной ДНК собственных клеток (DAMP) является настолько универсальным, что значимые

различия в группах по одному лишь отличительному признаку «целостность плодных оболочек» выявить не удастся, но тем не менее вклад активации рецепторов врожденного иммунитета TLR2, TLR4 в патогенезе ПРПО имеет место быть.

Данные об экспрессии ИЛ-18 в источниках литературы спорны. С одной стороны, это провоспалительный цитокин, который индуцируется стрессовыми сигналами (нейрогенными или бактериального происхождения). В исследовании Klimkiewicz-Blok D. и соавт. (2013г.) наблюдалось снижение уровня ИЛ-18 в третьем триместре беременности по сравнению со вторым. ИЛ-18 был одним из важных элементов иммунологического ответа плода [196]. В работе Ida A. и соавт. (2000г.) отмечено его снижение в периферической крови перед родами с увеличением на 3 сутки, а при ПРПО наблюдалось наоборот увеличение ИЛ-18 [321]. По данным литературы, при доношенной беременности, наличие ИЛ-18 в амниотической жидкости было подтверждено только у 11 % (3/28) случаев [340], тогда как в нашем исследовании экспрессия ИЛ-18 определялась практически в 100 % во всех исследуемых локусах. ИЛ-18, также известный как IFN- γ -индуцирующий фактор (IGIF), первично был охарактеризован как потенциальный индуктор синтеза IFN- γ Т и NK клетками. С другой стороны, показано, что IFN- γ участвует в активации экспрессии самого Fas. ИЛ-18 самостоятельно (FasL) или посредством IFN- γ (Fas) стимулирует инициализацию процессов апоптоза [175], в этих исследованиях образцы брались из тканей плаценты и плодных оболочек. Преимущественно во всех работах, где отмечалось повышение ИЛ-18 при развитии родов преждевременных или срочных, а также ПРПО независимо от срока гестации, источником экспрессии ИЛ-18 служили плацента либо плодные оболочки [175, 196, 340]. В других работах повышение его экспрессии является протекторным фактором при ПРПО и преждевременных родах. Так, в исследовании Puchner K. (2011 г.) увеличение содержания в АЖ ИЛ-18 и ИЛ-10 ассоциировано со снижением вероятности преждевременных родов [393]. При этом ИЛ-18 является основным маркером развития пироптоза клеток [298].

В своей работе мы наблюдали снижение экспрессии ИЛ-18 при ПРПО в цервикальном канале в 50 раз по сравнению с контрольной группой, особенно выраженное при явлениях дисбиоза влагалища. Наши результаты совпали с результатами работы Budilovskaya O.V. (2020 г.), где снижение ИЛ-18 и GATA-3 являются основными маркерами бактериального вагиноза [259]. Согласно результатам исследования Н.Ю. Катковой (2017), ИЛ-18 при ПРПО значимо ниже, чем при спонтанных родах при недоношенной беременности [144]. По нашему мнению, снижение экспрессии ИЛ-18, является универсальным маркером для пациенток с ПРПО. Ряд исследователей считает, что аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, сахарный диабет типа 1, болезнь Крона, псориаз и реакция трансплантат против хозяина опосредованы высокой продукцией ИЛ-18, активацией им НК-клеток, играющих важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [339]. Снижение уровня экспрессии мРНК гена ИЛ-18, вероятно, направлено на снижение факторов риска развития аутоиммунных процессов при хроническом воспалении слизистой влагалища. По-видимому, низкая экспрессия ИЛ-18 в цервикальном канале не обеспечивает адекватных барьерных противомикробных функций и как следствие отсутствует противодействие микробному компоненту, что приводит к ПРПО. Учитывая индуцирующее влияние ИЛ-18 на синтез IFN- γ , мы ожидали значимые изменения в его экспрессии, но значимых отличий получено не было: 38 и 18 % соответственно. При этом экспрессия IFN- γ в цервикальном канале в обеих группах наблюдалась очень редко и на низком уровне, не была коррелирована с экспрессией ИЛ-18.

IL10, TGF β являются по своей сути иммуносупрессорами. В исследовании Бурменской О.В. (2012 г.) замечено снижение количества транскриптов гена TGF β в соскобах из влагалища при вагинитах и БВ [104]. Мы в своем исследовании значимой разницы в группах в зависимости от целостности плодного пузыря не наблюдали. Экспрессия TGF β наблюдалась у всех пациенток основной группы и только у 87,5 % группы контроля ($p=0,06$), при сравнении

медиан экспрессии значимых различий получено не было. Но у пациенток с долей *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале ниже 99,3 %, экспрессия мРНК гена TGF β составила 140,8 ОЕ, тогда как у беременных контрольной группы с уровнем *Lactobacillus spp.* выше 99,3 % медиана составила 1035,9 ОЕ ($p=0,031$). Наши данные подтверждают результаты работы Бурменской О.В.: снижение TGF β происходит даже при субклиническом БВ, но судя по нашим результатам не влияет на процесс ПРПО. TGF β играет важную роль в дифференцировке фибробластов от миофибробластов, принадлежит к транскрипционным факторам роста, участвующим в дифференцировке Т-лимфоцитов в ту или иную сторону в зависимости от сопутствующего окружения. Дисбаланс MMP9 / TIMP-1, а также пониженный уровень TGF β могут быть возможными факторами риска преждевременных родов и ПРПО [468]. Клетки, экспрессирующие TGF β высвобождают тканевый ингибитор металлопротеиназ (ТИМП), который ингибирует матриксные металлопротеиназы (ММП) и предотвращает чрезмерное разрушение тканей, соответственно, снижение TGF β на фоне дисбиотических процессов влагалища ассоциировано с активацией ММП, являющихся главным инструментом, приводящим к деградации структуры плодных оболочек. ИЛ-10 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, однако стимулирует пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность В-лимфоцитов.

PTGS2 является геном репликации фермента циклооксигеназа-2, который представляет собой наиболее быстро синтезирующуюся изоформу (по сравнению с ЦОГ-1) и отвечает за синтез простагландинов, которые в свою очередь играют наиважнейшую роль в процессах репродукции и инициации родовой деятельности [363, 414, 435]. Как правило, PTGS2 не экспрессируется в нормальных условиях в большинстве клеток, но повышенные уровни обнаруживаются во время воспаления. Согласно нашим результатам, непосредственно перед родами в цервикальном канале транскрипты мРНК PTGS2 присутствовали практически у всех обследованных, но при ПРПО наблюдалось увеличение экспрессии мРНК PTGS2 в цервикальном канале в 3,7 раза по

сравнению с интактными плодными оболочками ($p=0,055$). Как известно, простагландины участвуют в процессах созревания шейки матки и запускают родовую деятельность. По всей видимости, статус «готовности к родам» у пациенток с ПРПО значимо выше, чем у пациенток с интактными плодными оболочками, несмотря на сопоставимые сроки беременности.

В работах Бурменской О.В. было показано, что при доношенной беременности экспрессия мРНК CD68 и GATA3 присутствует в клетках влагалищного эпителия, но на фоне воспалительного процесса она снижена в 2,9 раз и в 4,5 раза соответственно. В нашем исследовании мы наблюдали снижение CD68 (в 7,7 раза) и GATA3 (в 11,9 раза) у пациенток с ПРПО, независимо от снижения доли *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале и преобладания аэробов/анаэробов. Как правило, активированные макрофаги и некоторые дендритные клетки экспрессируют CD68 (маркер макрофагов), тогда мы вправе ожидать повышение этого показателя на фоне воспалительного процесса, накануне родов. Повышение экспрессии CD68 в макрофагах происходит при хронической стимуляции бактериальным липополисахаридом или провоспалительным цитокином IFN- γ [104], однако согласно нашим результатам связь между CD68 и IFN- γ отсутствовала. Доказано, что в микроглии (макрофаги, резидентные в ткани головного мозга) экспрессия CD68 стимулировалась LPS и IFN- γ с TLR4 [475]. Это также наводит на мысль, что при доношенной беременности антигенная бактериальная стимуляция не является основным патогенетическим моментом ПРПО (что косвенно подтверждает низкая экспрессия IFN- γ). Несколько исследований показали, что CD68 повышен при преждевременных родах, ожирении, СЗРП и преэклампсии, по сравнению с физиологически протекающей беременностью [213, 230]. В исследовании Raonic J, (2021) было показано, что экспрессия CD68 положительно коррелирует с LSIL и HSIL поражениями шейки матки, т. е. рост экспрессии CD68 характерен для ситуаций, сопряженных с длительно текущими хроническими вирусными поражениями [324]. В другой работе Будзиловской Е.В. было показано, что

экспрессия CD68 во влагалище повышается при кандидозном и аэробном вульвовагините, а при БВ значимых различий с контрольной группой выявлено не было [259]. При доношенной беременности более 40 % клеток цервикального канала представляют собой макрофаги слизистой оболочки, экспрессирующие CD68 и CD103 в дополнение к маркерам, общим с моноцитами крови [227]. В целом ремоделирование шейки матки происходит до родов как при доношенных, так и при преждевременных родах, это обязательное условие для начала родов, было доказано, что количество CD68+ макрофагов увеличивается в шейке матки к моменту наступления родов [254]. Мы считаем, что по ряду причин, связанных с иммунологическими особенностями у пациенток с ПРПО своевременно не происходит насыщение шейки матки CD68+ макрофагами и, соответственно, ее ремоделирование, предшествующее началу и адекватному развитию родовой деятельности, в это время другие параллельно протекающие процессы приводят к структурным изменениям плодных оболочек и их разрыву.

GATA3 представляет собой ТФ, ответственный за дифференцировку Th2, роль которых заключается в выработке противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), формировании аллергических реакций, антигельминтной защите, пролиферации и регенерации клеток. Прогрессирование и поддержание беременности основано на переключении особенностей иммунного ответа с Th1 на Th2 [381], т. е. с провоспалительного каскада на противовоспалительный, и обратно с наступлением родов. Согласно данным литературы, наличие воспалительных изменений репродуктивного тракта коррелирует со снижением GATA3 [107, 145, 485]. Так, в работах О.В. Бурменской и соавторов, О.В.Будиловской и соавторов было установлено, что при наличии локального воспалительного компонента во влагалище наблюдалось значимое снижение уровня экспрессии GATA3. В работах Н.Ю. Катковой выявлено также уменьшение уровня экспрессии GATA3 в цервикальном канале при преждевременных родах в сочетании с ПРПО [144]. Согласно литературным данным GATA3 экспрессируется как иммунокомпетентными клетками, так и

некоторыми дендритными клетками эпителия, играя важную роль в поддержании его гомеостаза [485]. Понижение уровня экспрессии мРНК гена GATA3 сопровождается воспалительными процессами в коже при псориазе, характеризующиеся активной десквамацией и пролиферацией эпидермиса [145]. По аналогии, снижение уровня экспрессии мРНК гена GATA3 при вагинитах авторы связывают с процессами десквамации и физиологической регенерации эпителия влагалища. Функции GATA3 в местном иммунитете слизистой влагалища могут отличаться от функций в региональных лимфатических узлах и требуют дальнейшего изучения. В своем исследовании мы отмечали значимое снижение экспрессии GATA3 в цервикальном канале в сочетании с минимальной экспрессией или ее отсутствием основных провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 (тесно связанных с экспрессией GATA3) у пациенток основной группы, независимо от характера микробиоты цервикального канала, что на наш взгляд свидетельствует о преобладании Th1 звена в процессах ПРПО и не зависит от характера микрофлоры.

Околоплодные воды в акушерстве являются перспективным материалом для исследования в микробиологическом, биохимическом и иммунологическом плане.

Несмотря на большое количество работ, посвященных последствиям интраамниотической инфекции, остается мало информации о врожденных иммунных клетках, присутствующих в околоплодных водах и реагирующих на вторжение микробов. Ряд руководств говорит о том, что для диагностики внутриматочной инфекции необходимо выполнять амниоцентез на предмет наличия микробных клеток в околоплодных водах [182, 235] и определения уровня ИЛ-6. Однако в исследовании Romero R. (2015) при изучении ОВ пациентов с клиническим хориоамнионитом при доношенной беременности с использованием культивирования и молекулярно-микробиологических методов только у 54 % пациентов имеется микробно-ассоциированное внутриамниотическое воспаление в амниотической полости [239]. Более того, у

24 % пациентов имеется внутриамниотическое воспаление без определяемых бактерий, а у 22 % с выявлением микробов в АЖ нет признаков внутриамниотического воспаления [239]. В своем исследовании мы хотели понять, является ли ПРПО при доношенной беременности результатом воспалительного процесса, в том числе в сочетании с микробной инвазией амниотической полости.

При исследовании околоплодных вод контрольной группы экспрессии ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-6 не было выявлено ни в одном случае, тогда как у пациенток основной группы частота экспрессии ИЛ-4 и ИЛ-6 вошли в первую квартиль. Таким образом, при целом плодном пузыре экспрессия мРНК ИЛ-6 не определялась, независимо от наличия микроорганизмов, а вот в основной группе экспрессия мРНК ИЛ-6 была выявлена в 41,7 % случаев и зависела от выявленной ОБМ, были выявлены значимые положительные корреляции ($r=0,69$; $p=0,026$). Как было сказано выше, ИЛ-6 более 2,6 пг/мл в АЖ является маркером воспалительного процесса [255]. Т.к. в своем исследовании мы использовали другую методику определения ИЛ-6 (ОТ-ПЦР), трудно сказать превысили ли данный показатель наши результаты, но клинических признаков воспаления у обследованных не было ни до, ни после родоразрешения. Отмечались значимые положительные корреляции с СРБ крови и СРБ ОВ, таким образом, ИЛ-6 является адекватным маркером воспалительного процесса, количественно зависящим от наличия микробного фактора, и определяется в околоплодных водах в присутствии ОБМ в сочетании с ПРПО. При интактном плодном пузыре в ОВ выявлена ДНК представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.*, которые мы относим к нормобиоте фетоплацентарного комплекса, что подтверждает отсутствие реакции со стороны экспрессии ИЛ-6, тогда как при ПРПО ОБМ постепенно замещается микрофлорой влагалища и цервикального канала, на эту чуждую микрофлору происходит иммунологическая реакция в виде начала экспрессии ИЛ-6.

В контрольной группе к часто экспрессируемым генам относились только ИЛ-1, ИЛ-18, TGF β и CD68, а в основной группе к ним добавились: ИЛ-8, TNF, GATA3. ИЛ-8, TNF являются основными провоспалительными цитокинами и одними из первых участвуют в реализации как родовой деятельности, так и в патогенезе ПРПО, за счет индукции ММР и привлечения иммунокомпетентных клеток (ИЛ-8 наиболее известный хемоаттрактант).

Остальные показатели с одинаковой частотой выявлялись в обеих группах, но количественные характеристики значимо отличались. При ПРПО наблюдалось снижение ИЛ-18 (в 4,11 раза), повышение ИЛ-8 (в 14 раз), TLR4 (в 3,6 раза) и ММР9 (в 3,3 раза).

Экспрессия мРНК ИЛ-18 в околоплодных водах в нашем исследовании наблюдалась во всех случаях, однако в количественном соотношении в основной группе эти показатели были значимо ниже, чем в контрольной. Подобную картину мы наблюдали и у беременных основной группы в цервикальном канале. В более ранних исследованиях не у всех беременных в третьем триместре наблюдалась экспрессия ИЛ-18 в амниотической жидкости [340], однако в 2013 г. было установлено, что в амниотической жидкости экспрессия ИЛ-18 наблюдается в 100 % случаев, что также подтвердила наша работа. В отличие от ИЛ-6, ИЛ-18 не коррелировал с ОБМ и обратно коррелировал с уровнем СРБ в околоплодных водах. Получается по аналогии с цервикальным каналом присутствие условно-патогенной флоры с воспалительным компонентом ведет к снижению экспрессии ИЛ-18, что противоречит литературным данным полученным ранее [270, 338].

ММР придается очень значимая роль в развитии ПРПО как при доношенной, так и недоношенной беременности. Уровень ММР8 в амниотической жидкости более 10 нг/мл по одним данным [432] и более 23 нг/мл по другим [195] является также общепринятым критерием внутриматочной инфекции. В нашем исследовании по качественным и количественным показателям экспрессии ММР8 в амниотической жидкости значимых различий выявлено не было. Экспрессия наблюдалась в 45,8 % в основной группе и в

66,7 % в группе сравнения и по количественным показателям была сопоставима в группах. Данные о MMP9 менее противоречивы, MMP9 повышается перед родами и участвует в патогенезе ПРПО. Усиление экспрессии MMP9 приводит к разрушению соединительной ткани до начала родовой деятельности и преждевременному излитию околоплодных вод [329]. Мы также не наблюдали значимых корреляционных связей MMP8, MMP9 с ОБМ в амниотической жидкости. Таким образом, при ПРПО в амниотической жидкости увеличивается количество активаторов апоптоза (возможно, за счет низкой экспрессии ИЛ-18), которые увеличивают транскрипцию и активацию MMP9 [470].

ИЛ-8 является провоспалительным цитокином, его увеличение продемонстрировано при созревании шейки матки [184], ПРПО [440], начале родовой деятельности [354], а также в качестве прогностического критерия при ХА и ВУИ [346]. Наши результаты подтвердили его участие в патогенезе ПРПО у беременных при доношенной беременности, наблюдалось значимое увеличение экспрессии ИЛ-8 в амниотической жидкости (в 14 раз), что совпадало с данными других исследователей [346, 354, 440].

Что касается семейства Toll-подобных рецепторов, то при ПРПО мы наблюдали значимое увеличение TLR4 (в 3,5 раза) в околоплодных водах, которое в целом не зависело от ОБМ, тогда как для TLR2 значимых отличий по группам выявлено не было, но выявлены отличия при положительной ОБМ в ОБ: экспрессия мРНК TLR2 повышалась в 7,8 раза. TLR2 участвует в распознавании широкого спектра микробных компонентов, включая пептидогликаны и липотейхоевую кислоту грамположительных бактерий, липопротеины грамотрицательных бактерий, микоплазмы и грибные зимозаны [299]. Широкая специфичность TLR2, обусловленная его способностью действовать одновременно как гомодимер и в виде гетеродимера с TLR1 и TLR6. TLR4 имеет решающее значение для эффективного ответа клеток-хозяев на грамотрицательный бактериальный липополисахарид (ЛПС) [459]. Согласно исследованию Моço N.P. (2013), TLR2 и TLR4 экспрессируются в 100 % случаев

доношенных беременностей в плодных оболочках [299], при выявлении ХА отмечалось повышение экспрессии TLR2 и TL4, особенно значимое для TL4 при ПРПО и недоношенной беременности. Мы считаем, что постоянный надпороговый уровень экспрессии TLR2 является «сторожевым» механизмом, позволяющим в случае выявления чужеродной ДНК бактерий (PAMP и DAMP), быстро инициировать каскад провоспалительных цитокинов и реализацию иммунологических реакций. Тогда как TL4 больше реагирует на присутствие грамотрицательных бактерий.

В околоплодных водах нами были также выявлены в зависимости от присутствия ОБМ повышение экспрессии мРНК генов следующих цитокинов: ИЛ-8 в 2,2 раза, ИЛ-10 в 25 раз, TNF α в 78,92 раза, TLR2 в 6,9 раз, PTGS2 в 13,7 раза, RORC2 в 41 раз. Интересно отметить, что в присутствии ОБМ в контрольной группе значимых различий не было. Для контрольной группы и при ПРПО без ОБМ характерно отсутствие ИЛ-6, ИЛ-10 и крайне низкая экспрессия TNF, PTGS2. Наличие экспрессии RORC2, TLR2 отмечено только в присутствии ОБМ независимо от целостности плодного пузыря, причем экспрессия TLR2 при ПРПО и наличии ОБМ значимо превышала остальные подгруппы. Экспрессия RORC2 говорит о присутствии Th17, но отсутствие продукции ИЛ-17 свидетельствует об их неактивном состоянии.

На данный момент современное акушерство проявляет особый интерес к плодным оболочкам, как отдельной структуре, имеющей свои законы развития и патогенеза. По данным последних исследований, плодные оболочки не относятся к плаценте и не следуют ее траектории развития, имеют собственное происхождение во время эмбриогенеза и законы роста во время беременности [3, 386]. Плодным оболочкам присущи особенные функции: обеспечение структурного каркаса полости матки с иммунной, противомикробной, эндокринной и механической защитой растущего плода. Они имеют свою генетически детерминированную продолжительность жизни, соответствующую внутриутробному созреванию плода, а затем подвергаются старению и

инволютивно-дистрофическим изменениям. По мере старения фетальные мембраны выполняют еще одну важную функцию, заключающуюся в воспроизведении уникального воспалительного биохимического профиля, действующего как сигнал плода о готовности к родам за счет диффузии или через внеклеточные везикулы (экзосомы). Соответственно, исходный дефект фетальных мембран может приводить к фатальным последствиям в зависимости от срока беременности. Воспалительные сигналы плода, связанные со старением плаценты и обеднением кровотока, могут усугубляться воспалительными состояниями на границе плода и матери за счет инфекции, децидуального кровотечения, инфекций нижних отделов половых путей и преждевременного созревания шейки матки (все перечисленные состояния входят в факторы риска ПРПО).

Многие исследователи утверждают, что ПРПО происходит в результате деструкции коллагеновых волокон плодных оболочек под действием ММР. Афанасьева М.Х. (2013) представила данные о высокой эффективности в качестве прогностического фактора исследование экспрессии ММР9 в буккальном эпителии и плодных оболочках у беременных, повышение ММР9 позволяет отнести пациенток в группу риска по ПРПО [10].

Согласно другому исследованию, максимальная экспрессия ММР9 наблюдается у пациенток с ПРПО при недоношенной беременности, а при физиологически протекающей беременности без родов она была ниже, и самой низкой у беременных с ПРПО при доношенной беременности [272]. В своем исследовании мы не выявили значимых различий в экспрессии ММР9 в плодных оболочках как в количественном, так и в качественном соотношении. Согласно исследованию Litwiniuk M. (2017), TGF β запускает экспрессию ММР, присутствует во всех образцах плодных оболочек, при ПРПО отмечалось снижение TGF β и TIMP-1 (соответствует повышению ММР9, но при этом повышение ММР9 при ПРПО не наблюдалось) [468]. В своей работе мы наблюдали повышение экспрессии TGF β при ПРПО в 1,9 раза без влияния на

экспрессию MMP9, но наблюдалось повышение MMP8 в 1,9 раза в группе ПРПО. По данным литературы экспрессия TGF β в шейной области и около плаценты различалась [468] и в области разрыва наблюдается снижение экспрессии TGF β . Вероятно, что его пониженный уровень играет важную роль в создании слабой зоны амниотической мембраны в области внутреннего зева перед родами. С другой стороны, TGF β участвует в процессах ангиогенеза, заживления ран и процессах репарации, а также регуляции входа клеток в программу апоптоза, усиливает выработку проангиогенных факторов. Дефицит TGF β при беременности, осложненной ЗРП и ТЭЛА, может быть ответственным за активацию воспалительной реакции и, как следствие, плацентарной недостаточности [473]. Гиперпродукция TGF β способствует фиброзу и формированию рубцовых тканей. На данный момент нет четкого представления какой патоморфологический процесс лежит в основе ПРПО: появление утолщения и рубцовых изменений, вследствие чего фетальные мембраны теряют эластичность и повышается вероятность разрыва плодных оболочек или же наоборот происходит их постепенное разрушение и истончение [382]. Учитывая то, что в своем исследовании мы наблюдали конкордантное повышение экспрессии провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 в 2,2 раза; ИЛ-8 в 3,1 раза, MMP8 в 1,9 раза; то повышение TGF β можно расценить как компенсаторный механизм, в ответ на разрыв плодных оболочек, направленный на репарацию тканей, выработку противовоспалительных цитокинов.

В патогенезе ПРПО при доношенной беременности важную роль играла активация NLRC4, каспазы-1, ASC, ИЛ1 β и ИЛ8 в фетальных мембранах [175]. Активация NLRC4 привлекает каспазу-1, которая затем расщепляет про-ИЛ-1 β , про-ИЛ-8 на их зрелые секретируемые формы цитокинов, что приводит к повышению экспрессии ИЛ-1 β и ИЛ-8, а также TNF α . Хорошо известно, что ИЛ-1 β и TNF α тесно связаны с клеточным апоптозом, а ИЛ-1 β может усиливать экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMP) в мембранах плода, а затем разрушать внеклеточный матрикс, что приводит к разрыву плодных оболочек

[294, 458]. Поэтому Zhu J. и соавт. (2020) предположили, что NLRC4 способствует процессу разрыва плодных оболочек, индуцируя апоптоз и разрушая внеклеточный матрикс [175]. В своей работе мы видели повышение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8, которые вероятно активировали экспрессию MMP8, разрушающую внеклеточный матрикс, что ведет к расслоению плодных оболочек и их разрыву. В целом при ПРПО в плодных оболочках наблюдалась содружественная реакция со стороны провоспалительных цитокинов, металлопротеиназ (MMP8, MMP9), TLR2, TLR4, TLR7, TNF α , IFN-g, PTGS, а также с ТФ (TGFB β , FOXP3, RORC2), при этом уровень СРБ в водах отрицательно коррелировал с TLR2.

Становится понятным, что в основе патогенеза ПРПО при доношенной беременности лежит активация провоспалительного звена цитокинов, MMP. Однако не совсем понятна роль микробного фактора и асептического воспаления при ПРПО. А понимание этого процесса важно в плане оптимизация дальнейшей тактики ведения пациенток с ПРПО и доношенной беременностью.

Так, если в околоплодных водах наблюдалась четкая связь уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, TNF, RORC2, TLR2) от наличия ОБМ, то присутствие ОБМ на плодных оболочках никак не было связано с экспрессией исследуемых цитокинов и ТФ. Однако мы выявили интересную особенность. Во всех случаях выявления бактерий представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* мы наблюдали снижение таких показателей воспалительного процесса как ИЛ-6, ИЛ-8, MMP8, а также ТФ (FOXP3, RORC2). Учитывая тот факт, что представители семейства *Enterobacteriaceae spp.* были выявлены в 16,7 % основной группы и 26,3 % контрольной группы ($p=0,25$), можно сделать выводы, что наличие *Enterobacteriaceae spp.* является нормобиотой при доношенной беременности, и стабилизирует провоспалительный каскад во время беременности. Возможно антигенное презентирование данного вида микроорганизмов происходит на протяжении всей беременности и является нормой течения беременности и никак не связано ни с

активацией родовой деятельности, ни с ПРПО. При ПРПО представители облигатной анаэробной флоры выявлены в 25 % ($p=0,02$) в плодных оболочках, в присутствии анаэробной флоры наблюдалось значимое повышение экспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-6, TLR2, TNF α , все эти провоспалительные цитокины являются факторами апоптоза и разрушения коллагенового матрикса плодных оболочек и способствуют активации родовой деятельности.

Экспрессия иммунологических факторов плаценты, согласно нашим данным, не зависела от массы плаценты, веса плода при рождении и плодово-плацентарного коэффициента.

При физиологически протекающей доношенной беременности плацента характеризуется стабильной экспрессией всех изучаемых цитокинов, за исключением ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, IFN-g и трансформирующих факторов роста. При сравнении с цервикальным каналом плацента давала низкую экспрессию ИЛ-18 и, наоборот, более высокую IFN-g и TGF β , приближенную к цервикальному каналу в отличие от плодных оболочек и околоплодных вод.

CD68 представлен в 100 % во всех исследованных локусах, в том числе и плаценте, однако значимых отличий в группах получено не было, что подтверждает данные Alves J.A.: в плаценте не доказаны значимые различия по выявлению CD68, не зависимо от наличия родовой деятельности [348]. Согласно другому исследованию, количество макрофагов в родах значимо повышается как в плаценте, так и в плодных оболочках [369], но наблюдаемые пациентки были без схваток.

Нами не было выявлено значимых различий экспрессии провоспалительных цитокинов, ТФ и TLRs в группах. При ПРПО в количественном и качественном отношении наблюдалась только более высокая экспрессия ИЛ-4. По данным литературы, ИЛ-4 продуцируется лимфоидными клетками плаценты и децидуальной оболочки [366] и способен активировать синтез простагландина E2 в этих тканях [183], соответственно, предполагалось его участие в инициации и поддержании родовой деятельности. Его повышение в основной группе говорит о

потенциальной готовности к развитию родовой деятельности у пациенток с ПРПО. По другим данным в норме при беременности ИЛ-4 в плаценте не экспрессируется [368], следовательно, при ПРПО одним из маркеров и звеньев патогенеза может являться повышение экспрессии ИЛ-4.

Как это ни парадоксально, но при обнаружении ОБМ на плаценте наблюдалась сниженная экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1, TNF α , PTGS, MMP9, которые, наоборот, согласно данным литературы, увеличиваются в присутствии микробной инвазии. Мы склонны связывать подобные результаты с особенностями микробиоты плаценты в нашем исследовании: преимущественно ОБМ была положительна за счет присутствия представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.*, которые по результатам нашего исследования присутствуют в норме при физиологически протекающей беременности и не сопровождаются воспалительными реакциями. Если брать отдельно группу пациенток с выделенными в тканях плаценты *Enterobacteriaceae spp.*, то для них были более характерны снижение FOXP3 и повышение TLR2. При выявлении «неидентифицируемой» ОБМ наблюдалась низкая экспрессия TNF α , TGF β , TLR2, PTGS2, MMP9, CD68. Получается, что выявленная нами бактериальная ДНК *Enterobacteriaceae spp.* и неидентифицируемых микроорганизмов не несет за собой иницирующего воспалительного потенциала и не способствует активации провоспалительного каскада. облигатные анаэробы в плаценте выявлены только при ПРПО в 16,6 % и ассоциированы с увеличением ТФ Treg (FOXP3), что можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на ограничение поражения плаценты данными микроорганизмами.

В работе Lyubomirskaya E.S. (2020) показано, что сниженная экспрессия Treg (FOXP3) в интерфейсе мать-плод участвует в иммунных путях преждевременных родов и способствует развитию синдрома воспалительной реакции у плода. В работе Бурменской О.В. показано, что при хроническом эндометрите, особенно со склерозированием сосудов стромы повышена экспрессия FOXP3. В нашей работе факт ПРПО не влиял на динамику FOXP3,

присутствие *Enterobacteriaceae spp.* в тканях плаценты как при ПРПО, так и в группе контроля приводило к снижению данного показателя, каких-либо воспалительных изменений со стороны плода выявлено не было, что еще раз подтверждает наше мнение, что присутствие ДНК *Enterobacteriaceae spp.* является физиологическим и удерживает систему в состоянии иммунологического равновесия.

Таким образом, можно предположить два патогенетических механизма развития ПРПО. Первый связан с увеличением пула анаэробной микрофлоры, причем не всегда дисбиоз на уровне цервикального канала и влагалища был ассоциирован с наличием анаэробов на плодных оболочках и плаценте, что говорит о более раннем проникновении данных микроорганизмов, а не в момент нарушения целостности плодного пузыря, возможно, их проникновение в глубинные структуры плаценты и плодных оболочек происходит лимфогенным или гематогенным путем. В пользу данного положения свидетельствует выявление таких факторов риска, как хронический эндометрит в анамнезе, генитальный микоплазмоз. В этом случае в плодных оболочках происходит активация экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, TLR2, TNF α , компенсаторная активация противовоспалительного цитокина TGF β , что приводило к активации MMP8 – универсального фермента приводящего к деградации внутриклеточного матрикса и разрушающего структуру плодных оболочек.

В основе второго варианта лежит преждевременное старение плодных оболочек либо своевременное, но на фоне нарушения процесса созревания шейки матки и активации родовой деятельности, о чем свидетельствуют такие факторы риска как эндокринопатия (высокий ИМТ, гипотиреоз), оперативные вмешательства на шейке матки. При реализации второго механизма нами было выявлено только повышение MMP8, что подтверждает его универсальную роль в патогенезе ПРПО.

Повышение экспрессии ИЛ-4 в плаценте наблюдалось независимо от состава микробиоты только у пациенток с ПРПО. Экспрессию ИЛ-4 мы можем

интерпретировать как активацию Th2 звена, т. к. он является фактором роста Т- и В-лимфоцитов, промотором IgE-опосредованных реакций и роста тучных клеток, которые в свою очередь направлены на поддержание гомеостаза соединительной ткани, этот механизм можно считать, с одной стороны, направленным на активацию родов, согласно данным литературы [366], однако, согласно другим данным, ИЛ-4 играет защитную роль при беременности и снижается при инфекции [36]. Учитывая изменения в плодных оболочках и околоплодных водах на фоне ПРПО, повышение ИЛ-4 в плаценте при ПРПО свидетельствует об активации защитных реакций со стороны плаценты, компенсирующих микробное воздействие и влияние провоспалительных цитокинов на плод.

Гистологическая диагностика ХА является золотым стандартом внутриматочной инфекции, однако этот метод доступен только после родов, а, согласно данным На Х. (2019), только 5–10 % гистологических ХА проявляется клинически [201]. Другие авторы считают, что гистологические изменения последа в виде лейкоцитарной инфильтрации плодных оболочек, базального децидуита являются закономерным процессом инициации родовой деятельности [369]. Доказано, что перед родами происходит разрастание синцитиотрофобласта, приводящее к запуску родовой деятельности. В плацентах, инфицированных *S. agalactiae*, площадь, вертикальный и горизонтальный размеры, периметр ворсинок и расстояние сосудов от синцитиотрофобласта были достоверно меньше, чем в группе неинфицированных плацент [397], что говорит в пользу признаков плацентарной недостаточности при наличии инфекции с одной стороны и то, что процесс изменения плаценты на фоне инфекции происходит достаточно долго.

По данным ряда авторов, частота гистологического ХА в разы превышает частоту клинического ХА [56, 243]. Частота выявления ГХА в сроке беременности от 37-й до 41-й недели колеблется от 20 до 34 % [462]. Примечательно, что острую стадию ХА можно увидеть в 50 % неосложненных родов при физиологически протекающей беременности [184]. Согласно данным

Низяевой Н.В., 20 % всех плацент демонстрируют признаки острого воспалительного ответа с преобладанием нейтрофилов преимущественно в амниотических оболочках [95]. Хронический хориоамнионит – воспаление с преобладанием лимфоцитов встречается в 5–15 % плацент, нередко связано инфекцией, но может быть опосредовано аутоиммунными заболеваниями или аллоиммунными реакциями против последствий предыдущих инфекций или инфекций, вызванных еще нераспознанными патогенами. Согласно нашим данным, частота гистологического ХА превышала частоту клинического ХА в 37 раз, причем из 10 случаев клинического ХА только в 1 случае он не был подтвержден гистологически, это значит, что мы имели дело с материнской лихорадкой другого генеза. У пациенток с клиническим хориоамнионитом преобладали диффузные изменения на всех «этажах» фетоплацентарного комплекса. При ПРПО в последах мы чаще наблюдали признаки несоответствия плаценты сроку (51,3 % против 30,2 %, $p=0,000$), стеноз сосудов пуповины/опорных ворсин (21,8 % против 4,7 %, $p=0,000$), флебит/фуникулит (16,7 % против 7,5 %, $p=0,021$), плацентарный ХА (диффузного) – 6,5 % против 0,9 % ($p=0,041$), базальный децидуит – 35,2 % и 16,0 % ($p=0,001$). При этом частота лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации плодных оболочек была ниже в основной группе. В данном случае в качестве группы сравнения у нас выступали женщины, которые прошли через процесс родов, имели ту или иную продолжительность безводного периода, т. е. у этих пациенток послед претерпел все изменения характерные для безводного периода и процесса родов. При анализе последов элитных групп, где в качестве контроля выступали женщины на этапе доношенной беременности без родовой деятельности мы видим несколько другую картину: в основной группе наблюдалась большая частота нарушения ветвления (30,8 % и 0 %, $p=0,008$), сопоставимая частота флебита/фуникулита, в 6 раз большая частота париетального ХА (92,3 % и 15,8 %, $p=0,000$), отсутствие в обеих группах виллузита/интервиллузита. Таким образом, мы можем считать первичными изменениями при ПРПО инволютивно-дистрофические изменения

плодных оболочек с их лейкоцитарной инфильтрацией, признаками париетального ХА, что может соответствовать гистологической картине ПРПО при любом этиологическом факторе (не обязательно инфекционного генеза), а дальнейшие изменения зависят уже от развития родовой деятельности, продолжительности безводного периода, сопутствующей микробиоты и особенностей иммунной системы матери и плода. Действительно при включении в анализ переменной продолжительность безводного периода было выявлено увеличение частоты флебита/фуникулита в 3 раза при увеличении продолжительности безводного периода, плацентарного и базального децидуита, а также виллuzита/интервиллuzита в 4 раза. При этом совпадение клинического ХА с гистологическим ХА выявлено только у 9 родильниц из 10 случаев, основными особенностями патоморфологии у них были увеличение частоты флебита/фуникулита – на 54 %, диффузного плацентарного ХА на 42 %, диффузного базального децидуита на 29 %, виллuzита/интервиллuzита на 15 %.

Фактически не все признаки гистологического ХА являются фатальными для развития ВУИ у новорожденного. В нашей работе мы получили, что прогностически наиболее неблагоприятны для плода наличие гнойного фуникулита/фунизита (24,0 % против 13,2 %), диффузный плацентарный ХА (12,1 % против 4,3 %), диффузный базальный децидуит (12,1 % против 4,3 %), виллuzита/интервиллuzита (18,2 % против 6,3 %). Так, согласно данным литературы, острый виллит — редкая гистологическая картина, включающая в себя нейтрофильную инфильтрацию ворсин хориона под трофобластической мембраной и может возникать с или без хориоамнионита [185, 397]. Острый виллит связан с материнским сепсисом, например, от листериоза и при других инфекциях, обычно бактериального происхождения, включая стрептококки группы В, клебсиеллы, *E. coli*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, туберкулез и сифилис [344, 444]. Острый виллит указывает на острую инфекцию плода с серьезными последствиями, включая сепсис и смерть плода [185]. Получается, что для плода прогностически наиболее неблагоприятны наличие виллuzита/интервиллuzита,

плацентарного ХА, что говорит больше о гематогенном пути инфицирования, а не о восходящем. В целом гистологическое исследование плаценты не всегда дает объективную информацию в плане прогноза для новорожденного, так у 19 % новорожденных с признаками ВУИ воспалительные изменения в плаценте и плодных оболочках выявлены не были.

Основным критерием воспалительных изменений последа является наличие гистологического ХА. В элитных группах продолжительность безводного периода не превышала 2 часов, соответственно, выявленные признаки гистологического ХА присутствовали до момента отхождения околоплодных вод. Так диагноз гистологического ХА был выставлен в 73,1 % последов основной группы, тогда как в контрольной в 47,3 % случаев ($p=0,003$), ни в одном случае не наблюдалось признаков клинического ХА. Одним из основных признаков гистологического ХА является париетальный ХА, который в группе с ПРПО был ассоциирован с присутствием облигатных анаэробов на плодных оболочках, а также в 3 раза чаще наблюдались зоны асептических некрозов, что ассоциировалось с повышением ИЛ-6, MMP8, TNF α в плодных оболочках (провоспалительный компонент ответственный за апоптоз клеток и деградацию коллагена) и повышение FOXP3 в плаценте и плодных оболочках (активация Treg, ответственных за ограничение и локализацию воспалительного ответа).

Характерные для ПРПО изменения плодных оболочек, а именно отек, инволютивно-дистрофические изменения, и плаценты (нарушения ветвления в плаценте), не зависели от выявления микроорганизмов в околоплодных водах (во всяком случае тех, что мы исследовали с помощью Фемофлор-16), но наблюдалось увеличение ИЛ-8 и MMP8 в плодных оболочках, видимо привлечение иммунокомпетентных клеток приводит к отеку, а MMP8 к инволютивно-дистрофическим изменениям плодных оболочек, что является универсальным механизмом ПРПО независимо от присутствия микроорганизмов. Связь с наличием ОБМ в околоплодных водах выявлена только для плацентарного ХА с увеличением экспрессии ИЛ-10, которая нарастает

параллельно с воспалительным процессом и снижением провоспалительного цитокина TGF β . В свою очередь наличие флебита/фуникулита не зависело от состава микробиоты плаценты, плодных оболочек и околоплодных вод, и характеризовалось повышением ИЛ-8, GATA3, TGF β в плаценте, а в плодных оболочках, наоборот, снижением GATA3 и повышением PTGS2. Повышение экспрессии мРНК GATA3 в плаценте при флебите/фуникулите, по нашему мнению, связано с реакцией плацентарных иммунокомпетентных клеток: дендритных клеток и макрофагов (продуцентов GATA3) на воспалительный процесс. Можно предположить, что причиной флебита/фуникулита в данном случае служили внутриклеточные агенты, либо белковые антигены, попадание которых происходило гематогенным путем и инициировало повышение экспрессии GATA3 маркера Th2. Альтернативной гипотезой является то, что флебит при отсутствии инфекционных факторов может быть следствием аллергических и аутоиммунных реакций. Данная гипотеза находит подтверждение в работах Tsuda S. et al. (2018), Xu Y., Romero R. (2018), Меджидовой М.К., Бурменской О.В. (2012) [104, 244, 337]. Считается, что повышение уровня экспрессии GATA3 в плаценте является положительным моментом в течении беременности, способствующим реализации дополнительных функций плаценты и синтеза плацентарных гормонов, поэтому в нашем случае мы можем считать, что, несмотря на наличие гистологических признаков флебита /фуникулита, ответная реакция иммунной системы была адекватной, что подтверждает отсутствие каких-либо осложнений со стороны новорожденных. Параллельно в нашем исследовании при лейкоцитарной инфильтрации плодных оболочек выявлено снижение экспрессии мРНК GATA3 в цервикальном канале в 10 раз по сравнению с неизмененными оболочками. Можно предположить, что у обследованных беременных присутствовал субклинический воспалительный процесс во влагалище, сопровождающийся снижением экспрессии GATA3 клетками цервикального канала, а лейкоцитарная инфильтрация – это следствие неадекватной защиты плодных оболочек от восходящего инфицирования из

нижних отделов половых путей. С другой стороны, лейкоцитарная инфильтрация может сопутствовать физиологическому процессу подготовки к родам, и в норме присутствует в послеродовом периоде в большинстве плацент. Инфильтрация плодных оболочек лейкоцитами и лимфоцитами является одним из гистологических признаков ХА. Об остром ХА, вызванном бактериями, свидетельствует лейкоцитарная инфильтрация, для хронического ХА вирусной этиологии более характерна лимфоцитарная инфильтрация [95, 107]. В родах, напротив, было показано увеличение экспрессии GATA3 с активацией каскада выработки цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, СОХ-2, ФНО, ММР9) [237]. Мы наблюдали, что лейкоцитарная инфильтрация плодных оболочек сопряжена с активацией экспрессии ИЛ-6 как в оболочках, так и плаценте, а также ИЛ-4 в плаценте. В нашем понимании наличие париетального ХА с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией является обязательным признаком, присутствующим при ПРПО, активация ИЛ-6 является количественным маркером степени выраженности воспалительного процесса, а активация ИЛ-4 в плаценте является защитной реакцией, данный цитокин напрямую связан с активацией Th2 (GATA3).

Таким образом, при отсутствии клинических признаков воспаления у матери и ребенка гистологические признаки ХА наблюдались в 66,7 % случаев. В присутствии анаэробов на плодных оболочках, в сочетании с активацией провоспалительного каскада, экспрессией металлопротеиназ, при ПРПО чаще наблюдается париетальный ХА и зоны асептических некрозов.

Особенности течения родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности, профилактика осложнений для матери и плода

Вопрос тактики ведения пациенток при доношенной беременности, осложненной ПРПО, является краеугольным камнем в решении проблемы снижения частоты оперативного родоразрешения, особенно первого кесарева

сечения у женщин, а также профилактики как материнских, так и перинатальных осложнений.

Во второй половине прошлого века была общепринята выжидательная тактика [52, 84], и, соответственно, исследования течения родов и состояния новорожденных у матерей с ПРПО наглядно демонстрировали увеличение перинатальной патологии при проведении родовозбуждения окситоцином на фоне отсутствия биологической готовности к родам и процента оперативного родоразрешения при всех прочих равных осложнениях. Затем ряд исследований, доказывающих прямо пропорциональную зависимость частоты септических осложнений для матери и новорожденного от продолжительности безводного периода, привели к активной тактике ведения родов и родовозбуждению в течение 2–3 ч безводного промежутка при ПРПО и доношенной беременности [133, 181, 492]. В современном акушерстве продолжительность безводного промежутка, когда выжидательная тактика сопровождается минимумом осложнений, до конца не определена. Широко известное исследование R. Hjertberg с соавт. (1996) говорит о том, что спонтанная родовая деятельность при доношенной беременности развивается у 80–86 % пациенток, в течение 24–47 ч безводного периода – у 91 % женщин, в течение 48–95 ч – у 94 %, и только у 6 % пациенток родовая деятельность не начинается и через 96 ч после излития вод [425]. Таким образом, зарубежные акушеры наиболее часто родовозбуждение начинают спустя 24–48 ч безводного периода после ПРПО при доношенной беременности [389, 424]. По результатам проведенного исследования, В.М. Болотских с соавт. (2018) сделали заключение, что оптимальным безводным промежутком до начала родовозбуждения при ПРПО являются 72 ч. Так, выжидательная тактика в течение 3 суток позволяет снизить частоту операции кесарева сечения в 4 раза, дискоординации родовой деятельности – в 10 раз, гипоксии плода – в 1,5 раза, асфиксии новорожденных – в 7 раз [18]. Вопрос о необходимости и продолжительности выжидательной тактики при ПРПО и доношенной беременности по-прежнему остается нерешенным. Как пример

можно привести ПРПО при недоношенной беременности: в течение многих лет общепринята продолжительная выжидательная тактика (в зависимости от срока беременности), и риски септических осложнений не превышают пользу от выжидательной тактики, несмотря на то, что вероятность субклинического ХА у таких пациенток достигает 70 % [46, 181, 492], тогда как при доношенной беременности реже возникают септические осложнения, плод обладает более зрелой иммунной системой, а инфекционный фактор как первопричина ПРПО при доношенной беременности подвергается сомнению, в том числе и в нашей работе, однако тактика остается активной. В работе Sperling L.S. (1993) сравнение групп с проведением родовозбуждения через 6 ч безводного периода и через 24 ч показало, что частота развития слабости родовой деятельности при выжидательной тактике значимо ниже; также не наблюдалось роста гнойно-септических осложнений, однако при длительном безводном периоде наблюдалось увеличение гистологического хориоамнионита [371].

Соответственно, у пациенток при доношенной беременности с ПРПО не должно быть причин отказываться от выжидательной тактики в пользу снижения числа таких осложнений как аномалии родовой деятельности, дискоординация родовой деятельности [122, 345, 490], и проведением кесарева сечения, т. к. это, как правило, первородящие женщины и именно в этой группе так необходимо снизить процент кесаревых сечений. В нашем исследовании частота кесаревых сечений в основной группе была выше на 15,7 %, а оперативных влагалищных родов на 4 %. Частота слабости родовой деятельности в основной группе в 2 раза превышала группу сравнения, частота использования окситоцина была также в 2 раза выше, «дистоция» шейки матки наблюдалась в 8,1 % только в основной группе, количество и максимальная скорость введения окситоцина в основной группе была так же значимо выше 7,41 (0,44) ЕД, тогда как в группе контроля – 5,78 (1,77) ЕД ($p=0,000$). Обращает на себя значимо больший размах скорости использования окситоцина у пациенток, родоразрешенных путем операции кесарево сечение, по сравнению с родами через естественные родовые пути.

Самое большое количество использованного окситоцина – общая доза окситоцина (ОДО, в этом показателе учитывается и скорость введения, и общее время введения) было у пациенток группы сравнения, родоразрешение которых закончилось путем операции кесарево сечение. Мы склонны это связывать с тем, что в случае группы сравнения мы имели дело с истинной слабостью родовой деятельности, для коррекции которой требуются более высокие дозы окситоцина, отсутствие факторов предрасполагающих к неудачному родоразрешению психологически позволяет врачам применять более высокие дозировки для достижения эффекта по сравнению с основной группой, где индукция родов в большинстве случаев начинается еще в латентной фазе и большая продолжительность родов и мнимая «неперспективность» шейки способствуют более раннему принятию решения об оперативном завершении родов. Также в случае ПРПО при исходно менее перспективной шейке матки открытие идет с меньшей скоростью и не укладывается в общепринятые нормативы, соответственно, приводит к дополнительному родоусилению окситоцином, однако не всегда обоснованному.

По данным Pintucci A. и соавт. (2014), частота самопроизвольных родов при ПРПО достигла 95,5 % [424]. Особенностью ведения родов у этих пациенток была выжидательная тактика 48 часов, и у 84 % пациенток роды начались самопроизвольно, при этом показаниями к индукции у остальных были: 57,5 % безводный период свыше 48 часов, 20,5 % – окрашенные околоплодные воды или появление неприятного запаха, 11 % – переносимая беременность (срок свыше 42 недель). При этом антибактериальная терапия применена только у 41 % женщин: безводный период свыше 24 часов (59 %), положительный посев ВГС (39 %) и ХА (2 %). В нашем исследовании частота самопроизвольных родов при ПРПО составила 82,6 %, средняя продолжительность латентного периода (время от момента отхождения околоплодных вод до начала регулярных схваток) составило 8,5 (5,7) часов, а продолжительность безводного периода – 16,2 часа, тогда как в группе контроля – 3,5 часа.

По данным Дмитриенко К.В. (2014), было 18 % абдоминальных родоразрешений у пациенток с ПРПО, тогда как у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод лишь 8 % [40], что соответствует нашим результатам и по всей видимости связано с одинаковой тактикой ведения данной категории пациенток.

Согласно данным показателям, нам есть к чему стремиться и имеются в наличии все резервы для снижения оперативных вмешательств и улучшения материнских и перинатальных исходов.

В Российских клинических рекомендациях выбор тактики зависит от состояния зрелости шейки матки, как правило, проблему составляют пациентки с неподготовленными родовыми путями (оценка по шкале Бишопа менее 8 баллов, именно это значение принято для выделения неблагоприятной для индукции шейки матки). Согласно клиническому протоколу «Неудачная попытка индукции родов» преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности является показанием к индукции родов и не предусматривает длительной выжидательной тактики, также звучат рекомендации ВОЗ (2014 г.) по индукции родов. Обоснованием такой тактики является увеличение септических осложнений при затягивании безводного периода, однако данные о повышении риска септических осложнений в зависимости от продолжительности безводного периода относятся к началу XXI века [396, 398], причем в этой же работе говорят о неэффективности родовозбуждения у 40–70 %, высокой частоте аномалий родовой деятельности и дистресса плода. Поиск безопасного в плане септических осложнений безводного периода продолжается, но уже не вызывает сомнений, что 24 часа – это оптимальный минимум, необходимый для достижения готовности родовых путей и реализации самопроизвольной родовой деятельности без ущерба для матери и плода. Так высший орган здравоохранения Франции и экспертная группа предложила 12 часов безводного периода в качестве границы между физиологией и потенциально опасной ситуацией [261]. В исследовании Болотских В.М. максимальная длительность безводного промежутка составила

72 часа [18] без увеличения частоты септических осложнений у матери и новорожденного. В данной работе преимуществами применения мифепристона являлось двукратное снижение слабости родовой деятельности и дискоординации родовой деятельности, при этом значимых различий в частоте кесаревых сечений, гипоксии плода и асфиксии новорожденного выявлено не было, как и в более ранних исследованиях [222, 288]. В работе Беженарь В.Ф. и соавт. (2018) же наоборот продолжительность безводного периода 12 часов считается опасной в плане развития ХА [63].

Согласно Chandra I. и соавт. (2017) средняя продолжительность латентного периода составляет $18,9 \pm 17,1$ часов без учета степени зрелости шейки матки исключительно при условии выжидательной тактики [229]. В нашем исследовании продолжительность латентного периода в основной группе составила в среднем $8,5 \pm 5,7$ часа, что мы склонны связывать с искусственным ограничением латентного периода началом индукции родов. По данным литературы, продолжительность латентного периода сокращает высокий паритет родов [271], перерыв между предыдущими родами менее 2 лет, а также возраст матери и срок беременности [179, 496]. Другие работы напротив свидетельствуют в пользу того, что первые роды связаны с меньшим латентным периодом при ПРПО в недоношенном сроке [3].

Согласно нашему исследованию даже при неперспективной шейке матки у 1/5 беременных все равно в течение ближайших 5 часов разовьется регулярная родовая деятельность. Корреляционный и регрессионный анализ продемонстрировали, что наиболее значимо на продолжительность латентного периода от момента отхождения околоплодных вод до начала родовой деятельности влияют оценка шейки матки по Бишопу, масса плода и срок беременности, объясняя изменчивость данной переменной на 27 %. У пациенток, не получавших мифепристон (подгруппа 1), основными факторами, влияющими на продолжительность латентного промежутка, являлись вес плода и срок беременности, увеличение этих параметров приводило к сокращению латентного

промежутка. Роженицы, получившие мифепристон 200 мг (подгруппа 2А), имели значимую положительную корреляцию с возрастом матери и отрицательную с весом матери и оценкой шейки матки по Бишопу. Что касается, группы с максимально длительным латентным промежутком – эти пациентки получили мифепристон в суточной дозировке 400 мг (подгруппа 2А+), выявлена обратная корреляция для срока беременности при уровне значимости $p=0,09$.

У пациенток с недостаточно зрелой и незрелой шейкой матки, которым для созревания шейки матки было дано 200 мг мифепристона, степень созревания шейки матки являлась наиболее значимым предиктором, оказывающим влияние на продолжительность латентного периода, а также наблюдалась обратная зависимость между массой женщины и ее возрастом.

У пациенток, которым потребовался повторный прием мифепристона, значимых влияний ни одного из исследуемых предикторов выявлено не было. По всей видимости, в этом случае необходимо учитывать некие другие факторы, влияющие на более тонких патогенетических уровнях на процессы созревания шейки матки и начала родовой деятельности.

В предпочтении выжидательной тактики заложены важные патогенетические механизмы формирования родовой деятельности: для «созревания» шейки матки необходимо время, как и для формирования «щелевых контактов» и рецепторов к окситоцину в миометрии, что является обязательными условиями формирования адекватной родовой деятельности и в норме это происходит незадолго до родов [89]. Так, в нашей работе при наличии «зрелой» шейки матки при выборе выжидательной тактики за 24 часа у всех пациенток развилась спонтанная родовая деятельность и только у 39,6 % выполнено родоусиление окситоцином. Индукция выполнена только у тех, кто отказался от выжидательной тактики и избрал родовозбуждение через 6 часов безводного периода.

Что касается подгрупп с недостаточно зрелой и незрелой шейкой матки, все пациентки этих подгрупп получили мифепристон, даже на фоне применения

мифепристона в течение 12 часов самостоятельно в роды вступили только треть женщин (Рисунок 23). В целом показания к оперативному родоразрешению были сопоставимы во всех подгруппах.

Наибольший интерес представляет подгруппа 2Б – где выжидательная тактика составила 24 часа в общей сложности (с учетом приема 2 таблеток мифепристона с промежутком в 6 часов согласно схеме). Из 50 пациенток данной подгруппы родовая деятельность началась у 45 пациенток (90,0 %), 5 пациенткам выполнено родовозбуждение окситоцином, абдоминальным родоразрешением закончились роды только у 5 из них (10 %), а в подгруппе 2А – у 35 из 151 (23,2 %), что свидетельствует исключительно в пользу того, что более длительный период выжидательной тактики (в нашем исследовании до 24 часов) позволяет снизить частоту абдоминального родоразрешения на 13 %.

В плане выработки оптимальной тактики индукции родов хочется отметить, что большинство стран в течение последних 10 лет не применяют мифепристон в качестве препарата для индукции родов при живом плоде [310]. В РФ существуют различные наработки по использованию данного препарата в качестве препарата для индукции родов [30], исследование Баева О.Р. и соавт, (2017) демонстрирует безопасное применение препарата для преиндукции шейки матки в отношении плода, более быстрое созревание и наступление родов [407], однако исследование было проведено в когорте беременных с интактным плодным пузырем и время реализации действия мифепристона отмечено в среднем через 2,69 (2,06) суток. Согласно инструкции к препарату, максимальная концентрация достигается при приеме в дозе 600 мг через 13 часов, соответственно, ожидать какой бы то ни было эффект через 12 часов, а тем более через 6 часов достаточно сомнительно. Так, по данным D.A. Wing и соавт. (2005 г.), однократное применение 200 мг мифепристона не дало положительных результатов в сравнении с родовозбуждением окситоцином [492]. Применение мифепристона в исследовании Болотских В.М. при периоде выжидания 72 часа дало следующие преимущества: двукратное снижение слабости родовой деятельности и

дискоординации родовой деятельности, при этом значимых различий в частоте кесаревых сечений, гипоксии плода и асфиксии новорожденного выявлено не было [18].

Значимая роль в реализации септических осложнений в нашей работе зависит от количества влагалищных исследований с ОШ 5,4 (95 %ДИ 1,6-17,6). Максимальное количество влагалищных исследований наблюдалось в группе 2А (до 13), т. к. индукция родов окситоцином требовала большей частоты обезболивания пациенток (перед обезболиванием по протоколу выполнялось влагалищное исследование), дополнительным показанием к влагалищному исследованию служила оценка эффективности родовозбуждения/родоусиления.

Отдельной темой для обсуждения является вопрос обезболивания родов таких пациенток, т. к. процесс родов сам по себе затягивается за счет более длительного безводного промежутка и латентной фазы (т. к. период «созревания» и открытия шейки матки проходит без участия плодного пузыря), которая при интактном плодном пузыре проходит, как правило, менее болезненно и психологически более приемлемо для роженицы [93]. Индукция родов окситоцином так же повышает процент применения медикаментозной аналгезии. Методы эпидуральной анестезии у данной категории пациенток являются методом выбора, т. к. обеспечивают хороший анальгезирующий эффект [92], коррегируют различные виды аномалий родовой деятельности [87] и не оказывают отрицательного влияния на состояние плода [61].

Согласно результатам нашего исследования, оптимальным являлось использование эпидуральной анестезии с применением современных анестетиков (ропивакаин, бупивакаин), не смотря на более длительное ведение родов в подгруппе 2Б, количество влагалищных исследований в этой группе было сопоставимым. Осложнениями эпидуральной аналгезии является развитие лихорадки в родах, высокого моторного блока, гипотензия у матери, признаки интранатального дистресса по КТГ. В целом использование эпидуральной аналгезии является независимым предиктором развития лихорадки в родах (ОШ

3,4; 95 %ДИ 1,7-6,8), также как и количество вагинальных исследований (ОШ 1,15; 95 %ДИ 1,06-1,24), а продолжительность безводного периода была менее значимым фактором (ОШ 1,03; 95 %ДИ 1,01-1,05) [347]. Лихорадка в родах особенно у пациенток с длительным безводным периодом является тревожным сигналом, однако преимущества эпидуральной анестезии в данной ситуации значительно выше.

При анализе с помощью логистической регрессии нами в исследовании были определены факторы, увеличивающие частоту кесарева сечения: оперативные вмешательства на шейке матки (ДЭК), слабость родовой деятельности и дистоция шейки матки в родах; факторами, снижающими частоту кесарева сечения, являлись наличие родов в анамнезе и предполагаемая масса плода по УЗИ 3000-4000 г. Наличие макросомии, либо гипотрофии, являлись факторами повышающими вероятность оперативного родоразрешения, что вполне объяснимо и совпадает с данными других работ [286]. Крупный плод повышает вероятность плодово-тазовой диспропорции и, как следствие, оперативного родоразрешения, у гипотрофичных плодов снижены компенсаторные возможности, повышена частота сдавления пуповины, а, следовательно, и интранатального дистресса. При отдельном анализе рожениц, у которых в родах применялся окситоцин, дополнительным фактором увеличения частоты оперативного родоразрешения являлась продолжительность применения окситоцина, зависимость была обратно пропорциональна. Это свидетельствует в пользу того, что решение в группе оперативного родоразрешения о неэффективности родовозбуждения и родоусиления принималось слишком рано (как правило, в латентной фазе – до 5 см открытия маточного зева), как и постановка диагноза дистоции шейки матки. Следовательно, одной из рекомендаций в ведении родов с ПРПО является увеличение продолжительности применения окситоцина до 12–15 часов, что может соответствовать более продолжительной латентной фазе [97]. Полученные нами данные соответствуют консенсусу по профилактике первого кесарева сечения (2014) [443].

Согласно исследованию Ashwal E. и соавт. (2016), индукция родов при ПРПО приводила к увеличению частоты кесарева сечения в 8,27 раз (95 %ДИ 1,30-52,36; $p = 0,025$) по сравнению с выжидательной тактикой в течение 24 часов: 13,5 % и 6,0 %, при чем увеличение происходило в основном за счет дистонии шейки матки – в 2,97 раз (95 %ДИ 1,20-7,36; $p = 0,018$) [412]. В нашей работе основным показанием к оперативному родоразрешению был интранатальный дистресс. В данном случае трудно установить причинно-следственную связь дистресса плода и применения препаратов (мифепристона и окситоцина). Возможно, первый вариант развития событий – исходная слабость родовой деятельности, как один из маркеров начинающего страдания плода (например, признаком хориоамнионита), и внутривенное введение окситоцина лишь способствует его дестабилизации, а возможен и иной вариант: мифепристон является универсальным блокатором рецепторов к прогестерону, снижая тем самым его защитное влияние на головной мозг плода.

Также необходимо отметить, что нормативы, прилагаемые к скорости открытия шейки матки у пациенток с ПРПО, слишком завышены, соответственно, окситоцин начинает вводиться преждевременно, что приводит к гиперстимуляции и изменению частоты сердечных сокращений плода на КТГ и последующему оперативному родоразрешению – кесареву сечению.

При ПРПО наблюдается повышение частоты родового травматизма (разрывы промежности, шейки матки) и эпизиотомий [18, 139, 443], что подтверждают результаты нашего исследования – частота разрывов шейки матки в основной группе была выше в 3 раза. Причинами разрывов шейки матки является более частое применение окситоцина в данной группе или, возможно, её неспособность отвечать адекватными структурными изменениями на схватку. Наши данные подтверждают отечественные [17, 65] и зарубежные работы [331, 341, 443]. При анализе в подгруппах частота акушерского травматизма не различалась.

Риск развития септических осложнений со стороны матери и плода лимитирует продолжительность безводного периода и является важным аргументом для сторонников активной тактики ведения родов с ПРПО. Действительно частота клинического ХА в родах, лейкоцитоза в раннем послеродовом периоде в группе с ПРПО была выше (3,2 % и 0 %, $p=0,05$ и 15,8 % и 3,5 %, $p=0,001$ соответственно), что в целом ниже, чем указано в источниках литературы – 10 % всех доношенных беременностей с ПРПО [243] или 1 % от всех родов. Согласно нашим данным, безводный период продолжительностью 24 часа не увеличивает риск развития клинического ХА. Единственное различие в подгруппах 2А (мифепристон и время выжидания развития спонтанной родовой деятельности до 12 часов от приема первой таблетки) и 2Б (мифепристон и время выжидания развития спонтанной родовой деятельности до 24 часов от приема первой таблетки) наблюдалось по частоте назначения антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики, вследствие использования действующих клинических рекомендаций РФ, согласно которым продолжительность безводного периода 18 часов и более является показанием к назначению антибиотикопрофилактики, а в послеродовом периоде – к продолжению антибактериальной терапии.

Всего случаев ХА в родах было 10 (подгруппа 1 – 2 случая, подгруппа 2А – 7 случаев, подгруппа 2Б – 1 случай), однофакторный анализ позволил выделить следующие наиболее значимые факторы риска развития ХА: наличие образований в области придатков матки, хронический гепатит В,С, ОРЗ с температурой в I триместре, и III триместре беременности, выявление в посевах *E.coli*, увеличение безводного периода, продолжительности первого периода родов, общая доза введенного окситоцина (ОДО), количество влагалищных исследований, повышение уровня СРБ при поступлении и через 18 часов безводного периода и снижала частоту – высокая оценка степени зрелости шейки матки по Бишопу. Как видно, уровень лейкоцитов не вошел в значимые предикторы развития ХА.

Как показывают практика и источники литературы, ранняя диагностика клинического ХА крайне затруднительна, а гистологический ХА мы видим уже через достаточно большой промежуток времени после завершения родов, когда уже все стратегические решения в плане тактики ведения родов, послеродового периода приняты [456]. Еще в 1982 г. Gibbs R.S. предложил выставлять диагноз клинического ХА при выявлении лихорадки (более $37,8^{\circ}\text{C}$), сопровождающейся более чем 2 признаками: тахикардия у матери (>100 ударов в минуту), тахикардия у плода (>160 ударов в минуту), лейкоцитоз (свыше $15 \times 10^9/\text{л}$), болезненность матки или дурно пахнущие околоплодные воды [436], данные критерии отражены в отечественном протоколе, согласно которым нами выставлялся диагноз клинического ХА [55].

Однако современные лабораторные методы диагностики ХА не всегда соответствуют предъявляемым требованиям. Повышение уровня лейкоцитов может быть физиологической стрессовой реакцией: четкой границы, какой уровень лейкоцитов следует считать прогностически наиболее значимым $15 \times 10^9/\text{л}$ или $18 \times 10^9/\text{л}$. Согласно заключению Maul Holger (2021) определение СРБ дорого, неспецифично и не имеет смысла, по сравнению с количеством лейкоцитов [379]. Метаанализ de Laar R.van (2009) показал, что, как предиктор неонатального сепсиса и гистологического ХА, СРБ неинформативен [177]. Разные авторы предлагают разные точки деления: в исследовании Musilova I. (2017) при точке деления 17 мг/л для СРБ, чувствительность составляет 47 %, а специфичность 96 % [376], другом исследовании точкой деления взято значение 20 мг/л при сопоставимых показателях чувствительности и специфичности [177].

Полученные нами результаты, по сути, подтвердили вышеуказанную точку зрения: уровень лейкоцитов обладает крайне низкой специфичностью. На момент поступления оптимальной точкой деления в плане прогноза развития ХА являлось количество лейкоцитов $15,8 \times 10^9/\text{л}$ (чувствительность 70 %, специфичность 71,2 %, точность 72,9 %), а на момент 18 часов безводного

периода с оптимальной чувствительностью – $16,2 \times 10^9/\text{л}$ (чувствительность составила 70 %, а специфичность 66 %, точность 66,3 %), с оптимальной специфичностью – $19,8 \times 10^9/\text{л}$ (чувствительность составила 50 %, а специфичность 84 %, точность 80,9 %). Для показателя СРБ значимым на момент поступления был уровень выше 12,4 мг/л (около 2 часов безводного периода), через 18 часов 20,15 мг/л, что превышает нормативы, установленные клиническим протоколом, но приближается к результатам других исследователей.

После применения многофакторного анализа с пошаговым исключением предикторов, мы определили наиболее значимые предвестники развития ХА: ОРЗ (ОРВИ) в III триместре с повышением температуры (в среднем в течение ближайших 3 недель) и количество влагалищных исследований свыше 8, которое возможно не само по себе приводит к развитию ХА, а по сути является квинтэссенцией всего процесса ведения родов, т. к. все неблагоприятные изменения в течении родов (процесс родовозбуждения, родоусиления, обезболивания) сопровождаются влагалищным исследованием. Подобные результаты представлены в работе Curtin W.M. (2015), где количество влагалищных исследований является отдельным значимым фактором риска лихорадки в родах, авторы указывают, что более 6 влагалищных исследований увеличивают вероятность лихорадки в родах втрое [347]. Таким образом, количество влагалищных исследований является тем, фактором, на который мы в состоянии повлиять. В аспекте практических рекомендаций можно сказать следующее. Первое влагалищное исследование рекомендовано при обращении беременной с жалобами на излитие околоплодных вод, во время него должен быть установлен факт отхождения околоплодных вод (с применением высокочувствительных тестов, если клинически факт отхождения околоплодных вод установить не представляется возможным), взяты необходимые анализы (микроскопия мазка, мазок на бактериологическое исследование, если нет данных – прикроватный ПЦР тест на носительство ВГС) и выполнено разведение плодных оболочек (с учетом положительного эффекта Фергюсона), оценка

предлежащей части (в своем исследовании мы имели дело только с головным предлежанием), прилегание предлежащей части, характера околоплодных вод, отсутствие петель пуповины. Последующие влагалищные исследования должны выполняться строго по показаниям (желание пациентки быть обезболенной, появление признаков ХА, изменение состояния женщины или плода по КТГ) одним специалистом (нет необходимости в коллегиальном осмотре). Сам факт начала регулярной родовой деятельности не должен являться показанием к влагалищному исследованию, т. к. при исходно «неперспективной» шейке значимой динамики акушер-гинеколог может не увидеть, равно как и в латентной фазе. За рубежом выжидательная тактика при соблюдении ряда условий может проходить при пребывании пациентки вне стационара [486]. Исследования подобной практики не выявили отрицательных моментов в плане увеличения частоты развития септических осложнений, а положительным моментом являлось снижение количества медикаментозных методов обезболивания и повышение удовлетворенности пациенток процессом родов [309]. В данном исследовании роды произошли у пациенток с выжидательной тактикой, находящихся дома, в среднем через 33,5 часа, а у находящихся в больнице – через 27,3 часа.

Еще один важный момент: оценка эффективности родовозбуждения должна проводиться наружными методами (мануально либо с помощью токодатчика кардиографа), в своей работе мы использовали самостоятельный подсчет количества и качества схваток с помощью мобильных приложений, что также хорошо себя зарекомендовало (роженицы чувствовали себя активными участниками ведения и контроля родов), и второе влагалищное исследование показано не ранее, чем через 6 часов (при условии отсутствия других показаний).

При анализе перинатальных исходов наше исследование подтвердило данные других обзоров и исследований, что роды с ПРПО при доношенной беременности сопровождаются более высоким процентом перинатальной заболеваемости. Согласно метаанализу Middleton P. и соавт. (2017) частота неонатальной инфекции зависела от выбора препарата для индукции и составила в группе активного ведения

с индукцией родовой деятельности окситоцином 3 %, с индукцией простагландинами – 2,0 %, в группе выжидательного ведения с индукцией родов окситоцином – 2,8 %, с подготовкой шейки матки и индукции родов простагландинами – 2,7 % [419]. Согласно результатам исследования Chandra Ivana (2017) частота госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии у женщин с ПРПО в доношенном сроке составила 11,8 % [229], по данным Gulersen M. (2021), частота госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии после применения PGE2 составила 20,2 % и применения окситоцина 9,9 % [232]. По результатам нашего исследования общая частота пребывания новорожденных в отделении интенсивной терапии составила 2,9 %, а 10,6 % было переведено на второй этап выхаживания (возможно в зарубежном понимании эти два понятия тождественны, тогда мы получили практически аналогичные результаты), при этом частота септических осложнений новорожденных была выше в основной группе 9,4 %, тогда как в группе контроля 5,2 % ($p=0,169$). В немецком исследовании проводилось сравнение перинатальных исходов при ПРПО и доношенной беременности [187], наблюдавшихся в стационарных и амбулаторных условиях. Частота рождения новорожденных с оценкой по шкале Апгар ниже 7 баллов на 5-й минуте составила 5,1 % у первородящих и 9,4 % у повторнородящих в условиях стационара и 3,2 % у первородящих в амбулаторных условиях (у повторнородящих таких исходов не было). В нашем исследовании частота рождения детей с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте ниже 7 баллов составила 1,9 %, что дает основание полагать о более эффективной тактике ведения родов в наших стационарах. В этом же исследовании в лечении нуждались 9,4 % новорожденных стационарной группы и 5,4 % группы амбулаторного наблюдения. В другом исследовании E. Ashwal (2016), при сравнении выжидательной тактики в течение 24 часов и индукции родов, частота рождения детей с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов была одинаковой – 1,3 %, но при выжидательной тактике частота раннего неонатального сепсиса составила – 2 случая (0,4 %), судорог – 1 случай (0,2 %), потребность в интубации – 2 случая (0,4 %) и общая заболеваемость 9,1 %, тогда как

в группе индукции общая заболеваемость была 7,1 %, однако все полученные различия были статистически не значимы [2016]. В нашем исследовании наблюдался 1 случай (0,3 %) раннего неонатального сепсиса в основной группе, что в сравнении с общей популяцией несколько выше – 0,1 % у доношенных новорожденных по данным Росстат (2016), по Американским данным 0,77 случаев на 1000 живорожденных [431].

В 2021 г. был представлен калькулятор расчета факторов риска раннего неонатального сепсиса [212], где основными факторами риска является для доношенных новорожденных наличие гипертермии в родах, продолжительность безводного промежутка более 18 часов и продолжительность антибактериальной терапии менее 4 часов у ВГС-позитивных рожениц, ВГС-позитивный статус матери. Ранний неонатальный сепсис возникает до или во время родов, как правило, вызван грамположительной флорой (62 %) и 43 % от всех выделенных микроорганизмов – это ВГС, 37 % вызывает грамотрицательная флора и 29 % из них возбудителем является *E. coli* [431]. Согласно результатам нашего исследования, значимыми факторами риска ВУИ плода были: высокий ИМТ матери, большее количество беременностей в анамнезе, применение окситоцина, маловодие, признаки гипотрофии плода, эндометриоз в анамнезе, что совпадает с данными литературы [72], и бессимптомная бактериурия. Вышеперечисленные факторы риска ВУИ, такие как продолжительность безводного промежутка, признаки ХА в родах не нашли своего отражения в нашей модели в связи с тем, что пациентки при 18 часов безводного периода начинали получать антибактериальную терапию, а частота гипертермии в нашем исследовании была в 2 раза ниже, чем частота рождения детей с признаками ВУИ, поэтому, скорее всего, не вошла в модель в виду слабых корреляционных связей. Также в наше исследование не входили пациентки с положительным ВГС-статусом, что, по-видимому, тоже внесло свой вклад в перинатальную заболеваемость. Тем не менее благодаря выявленным предикторам становится понятно, что предпосылки к развитию ВУИ в нашей группе возникли еще на этапе гестации, о чем свидетельствует маловодие и низкая масса тела плода

при рождении, бессимптомная бактериурия. Возможно вклад в реализацию ВУИ так же вносят особенности акушерско-гинекологического анамнеза (а именно большое количество беременностей, в том числе самопроизвольных выкидышей, наличие очагов аденомиоза), компрометирующих полость матки.

Причинами перинатального поражения плода может являться не сам по себе факт длительного безводного периода, а особенности течения родов у этой группы пациенток, т. к. они сопряжены с высокой частотой аномалий родовой деятельности и медикализации родов, применения препаратов для индукции родов (окситоцина, простагландинов). Проведенное Воскресенским С.Л. и соавт. (2013) исследование 97 родов показало, что применение утеротоников во время родов оказывает патологическое воздействие на плод [39]. Введение утеротоника роженице безопасно для плода, если он используется до трех часов, после этого организм плода начинает терять контроль над собственным гомеостазом. Многочисленные наблюдения показали, что избыточная длительность родов отражается, прежде всего, на состоянии новорожденного: чем она больше, тем вероятнее рождение ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар [302]. Отмечается, что затяжные роды при длительном безводном промежутке являются одной из причин нарушений мозгового кровообращения новорожденных средней степени тяжести и определяются как один из патогенных факторов задержки психического развития детей, развития ВУИ и неонатальной желтухи [83, 172].

Так метаболический ацидоз, причиной которого может быть, как инфекционно-воспалительный процесс, так и состояние гипоксии (асфиксии), в родах препятствует связыванию билирубина с альбумином и может являться причиной неонатальной желтухи. Во многих исследованиях установлены корреляции применения различных препаратов для индукции родов (мизопростол, энзопрост, окситоцин) с развитием неонатальной желтухи [202, 438]. В нашем исследовании основными предикторами развития неонатальной желтухи являлись: продолжительность введения окситоцина 1,17 (95 %ДИ 1,02-1,33, $p=0,02$) и

продолжительность латентного периода от момента отхождения околоплодных вод до начала родовой деятельности ОШ 1,06 (95 %ДИ 0,99-1,13, $p=0,07$).

Таким образом, по результатам проведенного анализа можно с уверенностью сказать, что роды при ПРПО повышают риски перинатальной заболеваемости в целом, но далеко не только продолжительность безводного периода оказывает негативное влияние на плод, а ряд других сопутствующих факторов, в том числе сам процесс ведения родов. Продолжительность выжидательной тактики в подгруппе 2Б до 24 часов не увеличила частоту септических осложнений у новорожденных, но позволила снизить частоту развития кефалогематом, неонатальной желтухи. Значимых различий по частоте развития асфиксии новорожденного, лечения в ОРИТ и переводе в ОПН в подгруппах также не было. Период выжидательной тактики до 24 часов является также безопасным, как и 12-часовой период, не повышает частоту септических осложнений ни у матери, ни у плода. При этом появляется возможность сократить количество и продолжительность вводимого окситоцина. У пациенток с продолжительностью безводного периода 18 часов и выше показано назначение антибактериальной терапии, т. к. по результатам гистологического исследования последа с увеличением безводного периода более 18 часов возрастает частота распространенных форм поражения плаценты и плодных оболочек. В нашем исследовании увеличение продолжительности безводного периода более 18 часов повышает частоту выявления гистологического ХА, но выявление гистологического ХА соответствовало ВУИ только у 42,4 % новорожденных. Нами не выявлено значимых различий между подгруппой 2А и 2Б по основным критериям ГХА, значимые отличия получены для подгруппы 1 при сравнении с подгруппами 2А и 2Б в частоте лейкоцитарной инфильтрации плодных оболочек (20,8 %, 37,9 %, 50 %).

С учетом всего вышеизложенного предложенная нами выжидательная тактика продолжительностью до 24 часов безводного периода может считаться безопасной при соблюдении ряда условий: оценка факторов инфекционного риска на каждом этапе ведения родов, минимизация влагалищных исследований, начало антибиотикопрофилактики через 18 часов безводного периода.

ВЫВОДЫ

1. При проспективном анализе 7450 родов частота ПРПО при доношенной беременности составила 13 %. При ПРПО при доношенной беременности частота кесарева сечения возрастает на 16,4 % ($p<0,001$), частота аномалий родовой деятельности на 29,6 % ($p<0,001$), применения окситоцина – на 22 % ($p<0,001$), антибактериальной терапии ($p<0,001$) и антибиотикопрофилактики – на 40 % ($p<0,001$), применения медикаментозного обезболивания в родах – на 40 % ($p<0,001$), частота кефалогематом у новорожденных – на 5,4 % ($p=0,018$), частота перевода на второй этап выхаживания – на 5,5 % ($p=0,003$), клиники хориоамнионита – 3,2 % ($p=0,050$) по сравнению с родами со своевременным излитием околоплодных вод.
2. Факторами риска ПРПО при доношенной беременности на основании многофакторного анализа являются: наличие в посеве из цервикального канала *Streptococcus spp.* (в 11,7 раза, $p=0,021$), перенесенные в анамнезе: *Mycoplasma genitalium* (в 4,5 раза, $p=0,027$), хронический эндометрит (в 4,5 раза, $p=0,027$), диатермоконизация шейки матки (в 4,1 раза, $p=0,046$); проведение профилактики СДР плода во время беременности (в 6,2 раза, $p=0,007$), первые роды (в 3,9 раза, $p<0,001$), гипофункция щитовидной железы (в 2,9 раза, $p=0,036$), ОРВИ в 3 триместре (в 2,6 раза, $p=0,009$), бактериальный вагиноз в сроке 37 недель и выше (в 2,3 раза, $p=0,022$), анемия в I триместре (в 2,3 раза, $p=0,047$), наличие в посеве из цервикального канала *E. coli* (в 2,4 раза, $p=0,043$), анемия в III триместре беременности (в 2,0 раза, $p=0,012$), клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (в 1,8 раза, $p=0,046$), индекс массы тела более 26 кг/м² (в 1,8 раза, $p<0,001$). Протективными факторами, снижающими вероятность ПРПО, являются повторные роды (в 4,0 раза, $p<0,001$), наличие в посеве из цервикального канала *Lactobacillae spp.* (в 9,1 раза, $p<0,001$).
3. При доношенной беременности с ПРПО микрофлора цервикального канала, изученная методом ПЦР-РВ, характеризуется снижением ОБМ до $10^{6,0}$ ГЭ/мл ($p<0,001$), снижением *Lactobacillae spp.* до $10^{5,3}$ ГЭ/мл ($p<0,001$). Многомерным

математическим анализом установлено, что фактором риска ПРПО при доношенной беременности являются: количество *Lactobacillus spp.* менее 99,3 %; *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 %; *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* более 0,06 % в общем пуле микроорганизмов цервикального канала.

4. Независимо от целостности плодного пузыря микрофлора околоплодных вод, изученная методом ПЦР-РВ, характеризуется: минимальным количеством ОБМ (Ме 0 (0;10^{3,06}) ГЭ/образце при ПРПО и ОБМ (Ме 0 (0;10^{3,02}) ГЭ/образце – при интактном плодном пузыре ($p < 0,001$) по сравнению с цервикальным каналом, с плодными оболочками и плацентой. Методом ПЦР-РВ ОБМ определяется в околоплодных водах на 21,7 % реже, чем в плодных оболочках ($p = 0,05$) и на 24,0 % – чем в плаценте ($p = 0,03$). Наблюдалось максимальное видовое разнообразие микроорганизмов в околоплодных водах (обратный индекс видового разнообразия Симпсона в околоплодных водах – 0,73 при ПРПО и 0,6 при интактном плодном пузыре) по сравнению с плодными оболочками ($p = 0,008$) и плацентой ($p < 0,001$). У 55,0 % пациенток с ПРПО и у 47,4 % пациенток с интактным плодным пузырем микроорганизмы в околоплодных водах выявлены не были ($p = 0,562$). Наиболее характерными видами микроорганизмов, обитающими в амниотической жидкости, являются представители семейства *Enterobacteriaceae spp.*: при ПРПО – Ме 10^{3,18} ГЭ/образце и при интактном плодном пузыре – Ме 10^{2,59} ГЭ/образце ($p > 0,05$); не установлена взаимосвязь между фактом ПРПО и особенностями микробиоты околоплодных вод.

5. Общая бактериальная масса в плаценте выявлена у 66,7 % пациенток при ПРПО и у 78,9 % при интактном плодном пузыре, с медианой равной 10^{3,2} ГЭ/образце при ПРПО и 10^{3,3} ГЭ/образце при целом плодном пузыре ($p = 0,309$), и минимальным видовым разнообразием (обратный индекс видового разнообразия Симпсона 0,26 и 0,0 соответственно, $p < 0,001$). Основными представителями в плаценте были микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae spp.*: Ме 10^{3,2} ГЭ/образце при ПРПО и Ме 10^{3,2} ГЭ/образце - при интактном плодном пузыре

($p > 0,05$). *Lactobacillus spp.* определялись в плаценте только в группе с ПРПО у 8,3 % пациенток. Микробиота плаценты отличалась от микробиоты цервикального канала. Не идентифицированные тестом «Фемофлор-16» микроорганизмы установлены у 50,0 % пациенток с ПРПО с $Me\ 10^{2,1}$ ГЭ/образце, что значимо выше, чем в плодных оболочках ($p = 0,01$), и у 63,2 % пациенток с интактным плодным пузырем с $Me\ 10^{3,2}$ ГЭ/образце, что значимо выше, чем в околоплодных водах ($p = 0,05$). Не установлено взаимосвязи между ПРПО и особенностями микробиоты плаценты.

6. Общая бактериальная масса на плодных оболочках выявлена у 66,7 % пациенток с ПРПО и у 73,6 % с интактным плодным пузырем, с медианой $10^{3,1}$ ГЭ/образце при ПРПО и $10^{3,2}$ ГЭ/образце при интактном плодном пузыре ($p = 0,49$). При ПРПО выявлено увеличение видового разнообразия микроорганизмов (обратный индекс видового разнообразия Симпсона 0,41 при ПРПО и 0,003 при интактном плодном пузыре, $p < 0,001$). В плодных оболочках лидировали представители семейства *Enterobacteriaceae spp.*: $Me\ 10^{3,5}$ ГЭ/образце при ПРПО, и $Me\ 10^{3,3}$ ГЭ/образце при интактном плодном пузыре ($p > 0,05$). Установлено увеличение частоты выявления облигатных анаэробов на плодных оболочках (25,0 %) при ПРПО ($p = 0,02$).

7. При доношенной беременности и интактном плодном пузыре в цервикальном канале выявлена максимально выраженная экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, $p < 0,001$; ИЛ-8, $p < 0,001$; ИЛ-18, $p < 0,001$; ИЛ-23, $p = 0,003$), CD68 ($p < 0,001$ по сравнению с плацентой и плодными оболочками; $p = 0,054$ по сравнению с околоплодными водами), отсутствовала экспрессия ИЛ-4. При ПРПО в цервикальном канале наблюдалась более высокая экспрессия ИЛ-6 (в 48,0 раз, $p = 0,002$), TLR2 (в 1,7 раза, $p = 0,054$), снижение экспрессии ИЛ-18 (в 59,7 раз, $p < 0,001$), CD68 (в 7,7 раза, $p = 0,001$), GATA3 (в 11,9 раз, $p = 0,002$). С помощью логистической регрессии было установлено, что наиболее значимыми предикторами ПРПО являлись снижение ИЛ-18 и повышение TLR2 в цервикальном канале.

8. При наличии уровня *Lactobacillus spp.* менее 99,3 % в цервикальном канале наблюдается повышение экспрессии ИЛ-6 в 123,0 раза ($p=0,001$), снижение экспрессии ИЛ-18 в 66,0 раз ($p=0,001$), TGF β – в 7,4 раза ($p=0,031$) и CD68 – в 5,4 раза ($p=0,008$).

9. Вне зависимости от целостности плодного пузыря в околоплодных водах выявлена высокая частота экспрессии (100 %) ИЛ-1, ИЛ-18, CD68. В околоплодных водах наблюдалась минимальная экспрессия GATA3 по сравнению с плацентой ($p<0,001$), цервикальным каналом ($p=0,001$), плодными оболочками ($p=0,019$); TLR4 по сравнению с плацентой ($p=0,001$), плодными оболочками ($p=0,003$), цервикальным каналом ($p=0,007$). При ПРПО в околоплодных водах наблюдается экспрессия ИЛ-6 (при целом плодном пузыре экспрессии не было, $p=0,046$), повышение ИЛ-8 (в 14,0 раз, $p=0,004$), MMP9 (в 3,3 раза, $p=0,050$) и снижение экспрессии ИЛ-18 (в 4,1 раза, $p=0,044$). Присутствие ОБМ в околоплодных водах активирует экспрессию ИЛ-6, RORC2, TLR2, PTGS2, TNF α и ИЛ-10. Активация экспрессии ИЛ-8, MMP9 является универсальной при ПРПО, не зависящей от присутствия ОБМ в околоплодных водах.

10. Вне зависимости от целостности плодного пузыря в плодных оболочках выявлена высокая частота экспрессии (100 %) ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-18, TNF α , CD-68, GATA3, отсутствовала экспрессия ИЛ-17. При ПРПО на плодных оболочках происходит увеличение хемоаттрактанта ИЛ-8 в 3,1 раза ($p=0,022$), TGF β – в 1,9 раза ($p=0,024$), MMP8 – в 1,9 раза ($p<0,001$). При выявлении на плодных оболочках микроорганизмов, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae spp.*, независимо от целостности плодного пузыря отсутствует экспрессия ИЛ-6 ($p=0,020$), FOXP3 ($p=0,017$), RORC2 ($p=0,013$), снижена ИЛ-8 в 12,0 раз ($p=0,013$), MMP8 в 28,2 раза ($p=0,024$), следовательно, присутствие *Enterobacteriaceae spp.* расценивается иммунной системой как состояние равновесия и является нормальной микробиотой плодных оболочек. При выявлении облигатных анаэробов на плодных оболочках наблюдалась активация провоспалительных

цитокинов: ИЛ-1 β в 5,8 раза ($p=0,001$), TNF α в 4,8 раза ($p=0,042$), TLR2 в 3,8 раза ($p=0,034$).

11. Вне зависимости от целостности плодного пузыря в плаценте выявлены высокая частота экспрессии (100 %) ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, TNF α , MMP9, CD68, GATA3; отсутствие экспрессии ИЛ-17. При ПРПО в плаценте отмечалось повышение экспрессии ИЛ-4 в 2,5 раза ($p=0,045$). В присутствии ОБМ в плаценте наблюдалось снижение экспрессии ИЛ-1 β в 1,7 раза ($p=0,041$), TNF α в 3,6 раза ($p=0,032$), PTGS2 в 3,5 раза ($p=0,036$), MMP9 в 5,0 раз ($p<0,001$). При выявлении *Enterobacteriaceae spp.* в плаценте экспрессия FOXP3 практически отсутствовала ($Me=0,00$, $p=0,02$) и наблюдалось повышение экспрессии TLR2 в 2,0 раза ($p=0,02$), а при выявлении облигатных анаэробов повышение экспрессии FOXP3 – в 6,9 раза ($p=0,02$).

12. При ПРПО при доношенной беременности в плаценте преобладают нарушение ветвления ворсин (30,8 %, $p=0,008$), очаговый париетальный ХА (92,3 %, $p<0,001$), инволютивно-дистрофические изменения (92,3 %, $p<0,001$), зоны асептического некроза (38,5 %, $p=0,036$) и отек плодных оболочек (96,1 %, $p<0,001$) в сравнении с интактным плодным пузырем.

13. Признаки гистологического хориоамнионита выявлены в 69,2 % случаях при ПРПО и 62,5 % с интактным плодным пузырем ($p=0,224$). Наличие общепринятых критериев гистологического ХА не всегда ассоциировано с наличием истинных воспалительных изменений в плаценте и плодных оболочках и может быть вариантом физиологической активации родового процесса.

14. Присутствие в околоплодных водах ОБМ ассоциировано с повышением частоты плацентарного ХА – 21,0 % ($p=0,031$). Присутствие анаэробов в плаценте и на плодных оболочках в 100 % случаев ассоциировано с париетальным ХА ($p<0,001$), и при этом чаще наблюдаются зоны асептических некрозов в плаценте (66,7 %, $p=0,042$). Вне зависимости от целостности плодного пузыря париетальный ХА ассоциирован со снижением уровня *Lactobacillus spp.* (менее

$10^{6,4}$ ГЭ/образце, или 27,83 %) и *Enterobacteriaceae spp.* (менее $10^{3,3}$ ГЭ/образце, или менее 0,5 % в общем пуле микроорганизмов) в цервикальном канале.

15. Вне зависимости от целостности плодного пузыря при выявлении гистологических признаков фуникулита/флебита отмечалось повышение экспрессии в плаценте генов мРНК ИЛ-8 (в 16,3 раза, $p=0,02$), TGF β (в 4,3 раза, $p=0,02$), GATA3 (в 7,6 раза, $p=0,04$), на плодных оболочках повышение PTGS2 (в 7,0 раз, $p=0,042$), снижение GATA3 (в 3,6 раза, $p=0,042$). При выявлении гистологических признаков плацентарного ХА отмечалось значимое повышение экспрессии в плаценте генов мРНК ИЛ-10 (в 2,2 раза, $p=0,03$) и снижение TGF β (в 3,7 раза, $p=0,02$). При выявлении гистологических признаков базального децидуита отмечалось значимое снижение экспрессии в плаценте генов мРНК RORC2 (в 3,5 раза, $p=0,03$), MMP8 (в 6,2 раза, $p=0,04$). При наличии лейкоцитарной инфильтрации плодных оболочек наблюдалось значимое повышение ИЛ-4 в плаценте в 4 раза ($p=0,009$). Экспрессия ИЛ-6 при лейкоцитарной инфильтрации повышалась как в плаценте – в 5,2 раза ($p=0,027$), так и в плодных оболочках в 9,0 раз ($p=0,037$). При стенозе ворсин пуповины/опорных ворсин отмечалось повышение RORC2 в плаценте в 1,6 раза ($p=0,029$). При выявлении зон асептического некроза – повышение FOXP3 в плаценте в 2,1 раза ($p=0,038$), в плодных оболочках – повышение ИЛ-6 в 9,0 раз ($p=0,032$), ИЛ-8 в 4,4 раза ($p=0,028$), TNF α в 2,6 раза ($p=0,016$), TGF β в 2,0 раза ($p=0,042$), FOXP3 в 7,7 раза ($p=0,044$). С отеком плодных оболочек было ассоциировано повышение экспрессии ИЛ-8 на плодных оболочках в 8,8 раза ($p<0,001$), с инволютивно-дистрофическими изменениями повышение ИЛ-8 на плодных оболочках в 7,1 раза ($p=0,012$) и MMP-8 в 4,3 раза ($p=0,043$).

16. У пациенток с ПРПО в околоплодных водах наблюдались более высокое содержание общего белка ($p=0,03$) и СРБ до 0,04 ($p<0,001$) и снижение уровня креатинина ($p=0,03$), кальция ($p<0,001$) и калия ($p=0,04$) без изменения уровня глюкозы. Наблюдались положительные корреляции между *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* и уровнем креатинина ($r=0,399$,

$p=0,032$), *Enterobacteriaceae spp.* и уровнем калия ($r=0,378$, $p=0,043$), *Streptococcus spp.* и уровнем натрия ($r=0,383$, $p=0,040$).

17. Частота клинического хориоамнионита при преждевременном разрыве плодных оболочек при доношенной беременности составляет 3,2 % ($p=0,051$), значимыми предикторами являются перенесенное ОРВИ в III триместре, более 8 влагалищных исследований, уровень СРБ 12,4 мг/л (при норме менее 5 мг/л) на момент поступления. Критерием постановки диагноза клинического ХА на основании лабораторных анализов следует считать уровень СРБ свыше 4 норм на момент 18 часов безводного периода. Каждое влагалищное исследование повышает вероятность развития клинического ХА в 5,4 раза ($p=0,006$).

18. Разработан алгоритм персонифицированного ведения родов при ПРПО и доношенной беременности с патогенетическим обоснованием принципов оптимизации выжидательной тактики при ПРПО и доношенной беременности (анализ ведения родов, материнской и перинатальной заболеваемости, исходов родов), позволяющий снизить частоту абдоминального родоразрешения на 13,2 % ($p=0,044$) без увеличения осложнений для матери и плода. Факторами, повышающими риск абдоминального родоразрешения, являлись оперативные вмешательства на шейке матки в анамнезе (ДЭК) – в 45,7 раза ($p<0,001$), дистонии шейки матки – в 30,8 раза ($p<0,001$), слабость родовой деятельности – в 6,9 раза ($p<0,001$); факторы, снижающие риск абдоминального родоразрешения: повторные роды – в 6,8 раза ($p=0,008$) и размеры плода от 3000 до 4000 г – в 4,4 раза ($p=0,001$).

Практические рекомендации

1. На прегравидарном этапе с учетом выявленных факторов риска рекомендовано: нормализация ИМТ, соблюдение здорового рациона питания, активный образ жизни, строгая оценка показаний к хирургическим вмешательствам на шейке матки; выявление и лечение гипофункции щитовидной железы, санация хронических очагов инфекции: мочевыводящих путей, ЛОР-органов, ротовой полости.

2. Беременным в сроке 36–37 недель необходимо проводить оценку риска ПРПО с помощью программы ЭВМ «Способ расчета риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности», оценку содержимого цервикального канала тестом «Фемофлор-16» либо с использованием методики определения экспрессии генов мРНК ИЛ-18 и TLR2 в цервикальном канале с дальнейшим расчетом по формуле.
3. При выявлении уровня *Lactobacillus spp.* менее 99,3 % и/или *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* более 0,08 %, и/или *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* более 0,06 тестом «Фемофлор-16», беременная относится к группе высокого риска ПРПО, и ей рекомендована коррекция дисбиотического процесса с использованием препаратов, не подавляющих рост *Lactobacillus spp.*
4. При повышении экспрессии мРНК TLR2 и снижении ИЛ-18 в цервикальном канале или при выявлении расчетного показателя разработанной формулы свыше 0,5 пациентка относится в группу высокого риска ПРПО.
5. При установлении диагноза ПРПО при доношенной беременности необходимо минимизировать количество влагалищных исследований до 5 раз, за счет исключения влагалищных исследований на период выжидательной тактики (при условии отсутствия других показаний), использование эпидуральной анестезии с анестетиками длительного действия.
6. Для оценки риска развития хориоамнионита при ПРПО и доношенной беременности использовать следующие критерии: перенесенное ОРВИ (ОРЗ) в третьем триместре гестации, СРБ свыше 12,4 мг/л (при норме менее 5 мг/л) в первые 2 часа от момента отхождения вод, более 8 влагалищных исследований за период ведения родов. Критерием постановки диагноза клинического хориоамнионита следует считать гипертермию свыше 37,5 °С (при исключении других причин), мутные выделения (патологическое окрашивание вод), тахикардию матери и/или плода, СРБ свыше 4 норм (при исключении других причин).

7. При наличии признаков хориоамнионита на фоне антибиотикотерапии при незрелой шейке матки родоразрешить путем операции кесарева сечения; при недостаточно зрелой/зрелой шейке матки начать родовозбуждение окситоцином по высокодозированной схеме.
8. В случае отсутствия признаков хориоамнионита при зрелой шейке матки показана выжидательная тактика до 12 часов безводного периода, затем при отсутствии родовой деятельности – индукция родов окситоцином по низкодозированной схеме, максимальный промежуток выжидания развития адекватной регулярной родовой деятельности 6 часов.
9. В случае отсутствия признаков хориоамнионита при исходно недостаточно зрелой/незрелой шейке матки рекомендована выжидательная тактика до 24 часов безводного периода с возможной преиндукцией мифепристоном 200 мг, с последующей повторной дозой мифепристона 200 мг через 6 часов.
10. Рекомендовано роженицам с ПРПО разрешить прием пищи, жидкости на период выжидательной тактики с возможностью нахождения в палате дородового наблюдения, свободное положение и передвижение. Необходимо предусмотреть немедикаментозные методы обезболивания, в ночное время обезболивание непродуктивных схваток и предоставление сна-отдыха, при развитии регулярной родовой деятельности предпочтительно применение эпидуральной анестезии с использованием анестетиков длительного действия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия,
АД – артериальное давление,
АИ – амниотический индекс,
АЖ – амниотическая жидкость,
АЛТ – аланинаминотрансфераза,
АСТ – аспартатаминотрансфераза,
ББ – бессимптомная бактериурия,
БВ – бактериальный вагиноз,
БП – безводный период,
БПР – бипариетальный размер,
ВГС – β -гемолитический стрептококк,
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения,
ВПР – врожденные пороки развития,
ВУИ – внутриутробная инфекция,
ГБ – гипертоническая болезнь,
ГХА – гистологический хориоамнионит,
ДБ – длина бедра,
ДИ – доверительный интервал,
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота,
ДП – длина плеча,
ДЦП – детский церебральный паралич,
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны,
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,
ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем,
ЗРП – задержка развития плода,
ИАИ – интраамниотическая инфекция,
ИЛ – интерлейкин,
ИМТ – индекс массы тела,

ИФА – иммуноферментный анализ,
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность,
КТГ – кардиотокография,
ЛПС – липополисахарид,
МВП – мочевыводящие пути,
МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра,
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота,
НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани,
ОВ – околоплодные воды,
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция,
ОРЗ – острое респираторное вирусное заболевание,
ОР – относительный риск,
ОС – оксидативный стресс,
ОШ – отношение шансов,
ПО – плодные оболочки,
ППК – плацентарно-плодный коэффициент,
ПР – преждевременные роды,
ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек,
ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени,
ПЦР-ОТ – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией,
ПЭ – преэклампсия,
ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты,
РД – родовая деятельность,
СДР – синдром дыхательных расстройств,
СРБ – С-реактивный белок,

ТФ – транскрипционные факторы,

ТИМП – тканевый ингибитор металлопротеиназ,

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии,

УЗИ – ультразвуковое исследование,

ФМ – фетальные мембраны,

ФПК – фетоплацентарный комплекс,

ХА – хориоамнионит,

ХУГИ – хроническая урогенитальная инфекция,

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность,

ЦК – цитокины,

ЦНС – центральная нервная система,

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс,

АМС – мезенхимальные клетки амниона,

ACOG – Американский Колледж Акушерства и Гинекологии,

GATA3 – транскрипционный фактор дифференцировки Th2 клеток,

EMT – epithelial-to-mesenchymal transition (эпителиально-мезенхимальная трансформация),

DAMPs – молекулярные паттерны, связанные с повреждением,

IFN- γ – интерферон γ ,

FOXP3 – транскрипционный фактор Т-регуляторных клеток,

MET – mesenchymal-to-epithelial transition (мезенхимально-эпителиальная трансформация),

МИАС – микробная инвазия амниотической полости,

МНС – компонент главного комплекса гистосовместимости,

MMP – матриксные металлопротеиназы,

MTHFR – метилен-тетрафолатредуктаза,

NK – натуральные киллеры,

PRRs – паттерн-распознающие рецепторы,

pPROM – preterm prelabour/premature rupture of membrane,

PTGS2 – простагландинсинтетаза 2,

RCOG – Королевский колледж Акушерства и Гинекологии,

RORC2 – транскрипционный фактор Th17,

tPROM – term prelabour/premature rupture of membrane,

TGF β – трансформирующий фактор роста β ,

TLR – Toll-подобные рецепторы,

TNF α – фактор некроза опухоли α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э. К. Микробиота женщины и исходы беременности / Э. К. Айламазян, Е. В. Щипицына, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, вып. 4. – С. 6–14.
2. Активация генов сигнальных путей иммунитета: различная индивидуальная чувствительность клеток крови человека к препаратам интерферонов и индукторов IFN / Т. М. Соколова, А. Н. Шувалов, И. М. Шаповал [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 7–18.
3. Алеев, И. А. Преждевременный разрыв плодных оболочек: информационное письмо / И. А. Алеев ; под ред. В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц. – Москва : Медиабюро Status Praesens, 2011. – 20 с.
4. Амирасланова, М. М. Взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов в патогенезе осложненного течения беременности / М. М. Амирасланова, Н. С. Землина, И. В. Кузнецова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 122–129.
5. Анкирская, А. С. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища, диагностика оппортунистических вагинитов. Медицинская технология / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева. – Москва : ФГБУ «НЦ АГиП им. В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, 2011. – 20 с.
6. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России / И. С. Палагин, М. В. Сухорукова, А. В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 12. – С. 134–146.
7. Арасланова, С. Н. К вопросу о ведении преждевременных родов, осложненных несвоевременным излитием околоплодных вод / С. Н. Арасланова, В. Г. Волков, Н. Л. Рева // Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии: материалы науч. практ. конф. – Киров, 1993. – С. 291.

8. Артеменко, В. В. Диагностическое значение клинико-лабораторного исследования амниотической жидкости при физиологическом и патологическом течении беременности / В. В. Артеменко // Здоровье женщины. – 2013. – № 81(5). – С. 87–97.
9. Ассоциация полиморфизма гена *esr1* с преждевременным разрывом плодных оболочек / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, А. Е. Донников [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 12. – С. 811–814.
10. Афанасьева, М. Х. Преждевременное излитие околоплодных вод (современные взгляды на этиологию и патогенез, перспективы прогнозирования) / М. Х. Афанасьева, В. М. Болотских, В. О. Полякова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. LXIII, вып. 3. – С. 4–11.
11. Ашурова, Н. Г. Бактериологическое исследование после преждевременного разрыва плодных оболочек / Н. Г. Ашурова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 398–399.
12. Бактериальный вагиноз и антимикробная активность во время беременности / Т. Э. Карапетян, В. Г. Арзуманян, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 85–90.
13. Барановская, Е. И. Хориоамнионит / Е. И. Барановская, А. Н. Воронежский, С. В. Жаворонок // Здоровоохранение (Минск). – 2010. – № 1. – С. 36–41.
14. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? / Е. С. Ворошилина, Л. В. Тумбинская, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 57–65.
15. Болотских, В. М. Новые подходы к ведению беременности и родов, осложнённых преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке / В. М. Болотских // Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – Москва : Медиабюро StatusPraesens, 2010. – 32 с.

16. Болотских, В. М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод / В. М. Болотских // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 32–33.
17. Болотских, В. М. Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения / В. М. Болотских, Ю. П. Милютин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 4. – С. 104–116.
18. Болотских, В. М. Преждевременное излитие околоплодных вод: теория и практика / В. М. Болотских; под ред. Э. К. Айламазяна. – Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2018. – 191 с.
19. Болотских, В. М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод / В. М. Болотских // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 2. – С. 3–13.
20. Боровкова, Е. И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода (обзор) / Е. И. Боровкова // Российский вестник акушеров-гинекологов. – 2005. – Т. 5, № 5. – С. 50–54.
21. Ванюкевич, М. В. Прогнозирование преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности / М. В. Ванюкевич, Ю. В. Кухарчик, Е. Н. Пашенко // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конф., Гродно, 25 января 2019 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет» ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2019. – С. 95–97.
22. Видовой состав вагинальных лактобактерий у женщин репродуктивного возраста с дисбиозом влагалища / Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников, Л. В. Тумбинская [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 13(91). – С. 75–78.

23. Влияние продолжительности родового акта на перинатальные исходы / М. Е. Железова, Т. П. Зефирова, Н. Е. Яговкина [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 7(108). – С. 12–17.
24. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему / У. Р. Хамадьянов, Л. А. Русакова, А. У. Хамадьянова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 16–19.
25. Волгина, Г. В. Бессимптомная бактериурия – современная тактика диагностики и лечения / Г. В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 6–14.
26. Ворошилина, Е. С. Коррекция дисбиоза влагалища кавитированным раствором хлоргексидина в первом триместре беременности: эффективность и безопасность / Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников, Е. Э. Плотко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 5. – С. 29–37.
27. Ворошилина, Е. С. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ / Е. С. Ворошилина, Л. В. Тумбинская, А. Е. Донников // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 13(91). – С. 70–75.
28. Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы: клинические рекомендации / разработчик клин. рекомендаций Российское общество акушеров–гинекологов. – утверждены 2021 г. – URL: https://roag-portal.ru/projects_obstetrics (дата обращения: 23.03.2022). – Текст : электронный.
29. Гайдарова, А. Р. Инициация родовой деятельности как многофакторный механизм коммуникации компартментов матери и плода / А. Р. Гайдарова, В. А. Гусар, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 2. – С. 20–26.
30. Гаспарян, Н. Д. Мифепристон в подготовке и индукции родов / Н. Д. Гаспарян, Е. Н. Карева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2011. – № 4(16). – С. 127–133.

31. Генетические факторы (гены рецепторов врожденного иммунитета - TLRs) в патогенезе атеросклероза и его осложнений / И. И. Жидкова, А. В. Понасенко, М. В. Хуторная [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 241–254.
32. Генитальные микоплазмы (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) в развитии осложнений беременности, родов и послеродового периода / А. В. Белова, О. Р. Асцатурова, Л. С. Александров [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2014. – № 2. – С. 26–31.
33. Генитальные микоплазмы в структуре оппортунистических инфекций влагалища и шейки матки у беременных / А. П. Никонов, А. В. Белова, О. Р. Асцатурова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 5–9.
34. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – Санкт–Петербург : ГРААЛЬ, 2002. – 447 с.
35. Гомберг, М. А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные / М. А. Гомберг // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 32–34.
36. Гормональные и иммунологические особенности пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / Д. Е. Беглов, Н. В. Артымук, О. Н. Новикова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 38–44.
37. Гусейнова, Г. Э. Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах / Г. Э. Гусейнова, З. С. Ходжаева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 54–62.
38. Диагностические критерии бактериального вагиноза в процессе эволюции лабораторных методик / С. В. Стулова, В. А. Мельников, Ю. В. Тезиков [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5-6. – С. 25–29.

39. Длительность безопасной инфузии утеротоников при родах в срок / С. Л. Воскресенский, Е. Н. Луканская, М. Л. Тесакова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 4. – С. 22–28.
40. Дмитриенко, К. В. Клинико-диагностическое значение показателей воспалительного ответа у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности / К. В. Дмитриенко, М. Б. Игитова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 27–32.
41. Доброхотова, Ю. Э. Инфекционные аспекты невынашивания : учебно-методическое пособие / Ю. Э. Доброхотова. – Москва : Изд-во РГМУ МЗ РФ, 2005. – 16 с.
42. Долгушина, В. Ф. Внутриматочная инфекция во время беременности / В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко, М. В. Асташкина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 41–46.
43. Дятлова, Л. И. Влияние длительного безводного промежутка на ультраструктуру околоплодных мембран / Л. И. Дятлова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015 – № 2. – С. 33–38.
44. Дятлова, Л. И. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / Л. И. Дятлова, Е. И. Ермолаева, Т. Н. Глухова // Международный научный журнал «Инновационная наука». – 2015. – № 11. – С. 218–221.
45. Дятлова, Л. И. Значение мониторинга уровня цитокинов в крови матери для определения срока завершения недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием вод / Л. И. Дятлова, Н. П. Чеснокова, Т. Н. Глухова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С. 37.

46. Дятлова, Л. И. Определение тактики ведения беременности при дородовом излитии околоплодных вод / Л. И. Дятлова // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 3. – С. 507–508.
47. 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. – С. 502–506.
48. Егорова, Ю. В. Характеристика цервика-вагинальной микробиоты у женщин с урогенитальным хламидиозом / Ю. В. Егорова, А. С. Нестеров // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1188.
49. Елизарова, Н. Н. Влияние гестагенов на иммунологические факторы риска преждевременных родов / Н. Н. Елизарова, Н. В. Артымук, Е. Г. Поленок // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 26–31.
50. Елизарова, Н. Н. Иммунологические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22+0-36+6 недель беременности / Н. Н. Елизарова, Н. В. Артымук, Е. Г. Поленок // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 58–62.
51. Жданова, А. Н. Оценка обоснованности нефрэктомий у беременных с гнойным гестационным пиелонефритом / А. Н. Жданова, М. Б. Пряничникова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1-2. – С. 157–162.
52. Земляная, В. П. Течение и исход родов, осложненных преждевременным излитием вод, в зависимости от метода их ведения : специальность 14.00.01 «Клиническая медицина» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / В. П. Земляная ; Всесоюз. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии. М-ва здравоохранения СССР. – Москва, 1973. – 21 с.
53. Зефирова, Т. П. Спорные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин / Т. П. Зефирова, М. Е. Железова, И. И. Ахметшина // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 34–38.

54. 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.
55. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит) : клинические рекомендации / разработчик клин. рекомендаций Российское общество акушеров–гинекологов. – утверждены 2021 г. – URL: https://roag-portal.ru/projects_obstetrics (дата обращения: 23.03.2022). – Текст : электронный.
56. Инфекционные особенности последа при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22 - 36 недель в зависимости от продолжительности безводного периода / Н. Н. Елизарова, Н. В. Артымук, М. В. Туриёва [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2017. – № 2(69). – С. 17–22.
57. Инфицированное плодное яйцо: исходы для матери и плода / О. Н. Новикова, Г. А. Ушакова, И. С. Гребнева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 68–76.
58. Исследование микробиоты урогенитального тракта и кишечника у женщин с III-IV стадиями эндометриоза яичников / О. Б. Калинкина, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37, № 1. – С. 14–21.
59. Караганова, Е. Я. Ведение своевременных родов при преждевременном излитии околоплодных вод / Е. Я. Караганова, Я. В. Карабанович // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 24–30.
60. Кветной, И. М. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности (под ред. В. Е. Радзинского и А. П. Милованова) / И. М. Кветной, А. В. Колобов. – Текст : электронный // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, № 3. – С. 114–116. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9160102> (дата обращения: 11.05.2022).

61. Кислотно-основное состояние и газовый состав пуповинной крови в зависимости от использования эпидуральной аналгезии в родах через естественные родовые пути / О. В. Тысячный, О. Р. Баев, А. В. Евграфова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 70–76.
62. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Н. Е. Кан, М. В. Санникова, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 14–18.
63. Клинические особенности и критерии диагностики хориоамнионита на современном этапе / В. Ф. Беженарь, В. А. Шапкайц, И. А. Добровольская [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 6. – С. 804–811.
64. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Алан Г. Б. Ву [и др.] ; пер. с англ. В. В. Меньшикова ; ред. пер. Т. И. Лукичева. – 4-е изд. – Москва : Лабора, 2013. – 1279 с.
65. Князева, Т. П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Т. П. Князева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № (2). – С. 128–135.
66. Ковальчук, Л. В. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии / Л. В. Ковальчук, М. В. Хорева, А. С. Варивода // Журнал микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2005. – № 4. – С. 96–104.
67. Козина, О. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни», 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Козина Ольга Владимировна. – Москва, 2009. – 43 с.
68. Козлов, П. В. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / П. В. Козлов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 64–72.

69. Кокряков, В. Н. Очерки о врожденном иммунитете / В. Н. Кокряков. – Санкт-Петербург : Наука, 2006. – 261 с.
70. Коломеец, Е. В. Беременность и заболевания шейки матки: частота, осложнения гестации, материнские и перинатальные : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Коломеец Елена Витальевна. – Москва, 2012. – 24 с.
71. Котомина, Т. С. Микробный пейзаж при преждевременном разрыве плодных оболочек / Т. С. Котомина, И. Ю. Кокая // Московская медицина. – 2016. – № S1 (12). – С. 136.
72. Кравцова, Е. И. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с аденомиозом / Е. И. Кравцова, И. И. Куценко, А. А. Авакимян // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 41–45.
73. Кузнецова, И. В. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз / И. В. Кузнецова, Р. А. Чилова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 143–148.
74. Кузнецова, И. В. Диагностика и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций / И. В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, № 25(400). – С. 29–36.
75. Кузьмин, В. Н. Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек / В. Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 34.
76. Курносенко, И. В. Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными родами / И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушина, А. Е. Пастернак // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 172.

77. Курносенко, И. В. Изменение показателей врожденного иммунитета у беременных женщин с плацентарной недостаточностью и генитальной инфекцией / И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушина, А. П. Сипок // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8(17), № 3. – С. 334–336.
78. Лактобактерии LCR35 для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования) / И. Б. Манухин, Е. И. Абашова, М. И. Базина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 132–140.
79. Лечение хронических цервицитов у беременных / Д. А. Атабиева, Р. А. Чилова, И. В. Гадаева [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 20–23.
80. Липатов, И. С. Клиническое значение предикторных и диагностических индексов патологии плода, ассоциированной с плацентарной недостаточностью, у женщин с эндометриозом / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, М. С. Амосов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 5. – С. 37–48.
81. Локальный цитокиновый профиль у женщин с преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, М. П. Дмитриева [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 6. – С. 684–693.
82. Локальный цитокиновый профиль у женщин с преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, М. П. Дмитриева [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 43–47.
83. Лундина, Г. В. Факторы риска и течение неонатальных желтух у недоношенных и маловесных новорожденных / Г. В. Лундина, А. И. Отинова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 66–68.

84. Лызи́ков, Н. Ф. Материалы к изучению причин и патогенеза преждевременного отхождения околоплодных вод и дифференцирование ведения беременности и родов при этом осложнении : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук ; Минский гос. мед. ин-т. – Минск, 1968. – 43 с.
85. Мартынов, А. И. Беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: акушерские и перинатальные аспекты : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мартынов Андрей Игоревич ; [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова]. – Москва, 2011. – 26 с.
86. Мельник, Е. В. Биохимические параметры околоплодных вод при дистрессе плода в родах / Е. В. Мельник, О. Л. Малолеткина, Е. В. Шилкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, вып. 5. – С. 33–40.
87. Модификация комбинированной спинально-эпидуральной аналгезии родов / С. В. Письменский, А. В. Пырегов, О. Р. Баев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 34–39.
88. Молекулярно-биологические основы децидуализации эндометрия с позиций профилактики и лечения потери беременности / А. И. Давыдов, В. Л. Горячкина, И. В. Кузнецова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 53–58.
89. Морфологические особенности миометрия при дисплазии соединительной ткани у женщин со слабостью родовой деятельности / П. В. Коновалов, Л. Б. Митрофанова, А. Н. Горшков [и др.] // Архив патологии. – 2015. – Т. 77, № 5. – С. 18–25.

90. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин при инфицировании плаценты возбудителями внутриутробных инфекций / О. В. Островская, О. В. Кожарская, С. В. Супрун [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 29–33.
91. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике (обзор литературы) / М. Ю. Смирнова, Ю. И. Строев, Д. А. Ниаури [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 95–104.
92. Неймарк, М. И. Сравнительная оценка нейроаксиальных методов обезболивания родов / М. И. Неймарк, О. С. Иванова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 7. – С. 68–73.
93. Нефармакологические подходы к обезболиванию родов / Т. Ю. Марочко, Н. В. Артымук // Женское здоровье и репродукция. – 2019. – № 2(33). – С. 23–31.
94. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск : БЛАНКОМ, 2007. – 188 с.
95. Низяева, Н. В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плодных оболочек плаценты и пуповины / Н. В. Низяева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 3. – С. 180–188.
96. Обоскалова, Т. А. Преждевременный разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности / Т. А. Обоскалова, О. В. Максимyak // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 54–60.
97. Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Л. В. Адамян, О. С. Филиппов, Н. В. Артымук [и др.] ; утв. Президент Рос. общества акушеров–гинекологов академии РАН, проф. В. Н. Серов. – Москва, 2014. – 28 с.

98. Особенности материнских и перинатальных исходов при программированных родах / Г. М. Якупова, Ш. Т. Садуакасова, Ж. С. Бегниязова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4, прил. – С. 230.
99. Особенности микробиотопа эндометрия у пациенток с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе и хроническим эндометритом / Н. Д. Цыпурдеева, И. Ю. Коган, А. М. Савичева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – Т. LXV, № 5. – С. 27–28.
100. Особенности микробной контаминации новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией / А. Н. Аксенов, И. И. Бочарова, Н. Ф. Башакин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 2. – С. 53–59.
101. Особенности экспрессии FOXP3 и ROR γ t CD4⁺ тимоцитами у детей в зависимости от сложности врожденных пороков сердца / Н. П. Логинова, С. А. Заморина, Е. Г. Орлова [и др.] // Биологические мембраны. – 2016. – Т. 33, № 2. – С. 98–104.
102. Особенности экспрессии мРНК гена прогестерониндуцированного блокирующего фактора в плаценте при преждевременных родах / Ю. Э. Доброхотова, Д. Ю. Трофимов, А. И. Щеголев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 7. – С. 62–67.
103. Острый гестационный цистит (особенности терапии) / И. О. Боровиков, И. И. Куценко, Э. Р. Рубинина [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 124–130.
104. Оценка локальной воспалительной реакции во влагалище по профилю экспрессии мРНК генов цитокинов у беременных накануне родов / М. К. Меджидова, О. В. Бурменская, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 26–31.

105. Оценка микробиоценоза влагалища при акушерской и гинекологической патологии (новая медицинская технология) / Е. А. Воропаева, А. В. Караулов, С. С. Афанасьев [и др.]. – Москва-Астрахань : АГМА, 2012. – 50 с.
106. Оценка состояния микробиоценоза генитального тракта у беременных женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек с применением тест «Фемофлор» / М. А. Власова, О. В. Островская, С. В. Супрун [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 54. – С. 92–96.
107. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н. А. Гомболевская, О. В. Бурменская, Т. А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 35–40.
108. Патогенетическое обоснование дополнительных объективных критериев возможности эффективной пролонгации беременности при дородовом излитии околоплодных вод / Л. И. Дятлова, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина [и др.] // Медицинская иммунология. 2015. – Т. 17, № 2. – С. 159–166.
109. 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.
110. Патоморфология внеплацентарных оболочек при их преждевременном разрыве и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин / О. П. Сарыева, Л. П. Перетятко, А. П. Вахромеев [и др.] // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, № 4. – С. 26–32.
111. Повышение ангиогенеза как фактора, способствующего разрыву плодных оболочек при физиологическом течении беременности и при преждевременных родах / Н. В. Низяева, А. О. Карапетян, М. Д. Гапаева [и др.] // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 164–165.

112. Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек: исследование «случай – контроль» / И. О. Буштырева, Н. Б. Кузнецова, М. П. Дмитриева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 144–156.
113. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, О. А. Свитич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 82–87.
114. Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор / Г. Б. Бапаева, К. Б. Джаманаева, Т. К. Чувакова // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 3. – С. 17–28.
115. Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности: спорные вопросы акушерской тактики / И. В. Игнатко, А. А. Чурганова, А. М. Родионова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 120–128.
116. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Преждевременное излитие вод / О. Р. Баев, О. Н. Васильченко, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 123–134.
117. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». – Текст : электронный // Гарант. Информационно–правовой портал [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/70352632/#friends> (дата обращения: 12.05.2022).
118. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. N 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований» (с изменениями и дополнениями). – Текст : электронный // Гарант. Информационно–правовой портал [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/71379748/> (дата обращения: 12.05.2022).

119. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза уrogenитального тракта у женщин (тест Фемофлор®). Медицинская технология / Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, Д. Ю. Трофимов [и др.]. – Москва, 2011. – 34 с.
120. Прогнозирование и группа риска запоздалых родов / О. В. Тысячный, О. Р. Баев, А. А. Чаусов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 36–42.
121. Пустотина, О. А. Обзор современных рекомендаций ведения женщин с выделениями из половых путей / О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 180–184.
122. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия v2.0 / В. Е. Радзинский. – Москва : Status Praesense, 2017. – 872 с.
123. Регуляция объема амниотической жидкости / Ю. В. Кореновский, И. А. Калитникова, С. И. Бурякова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 44–48.
124. Результаты исследования цервика-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами / Ю. Э. Доброхотова, К. Р. Бондаренко, А. Е. Гущин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 50–59.
125. Роль toll-like рецепторов 2-го, 4-го, 9-го типов в патогенезе хронического эндометрита / Е. А. Коган, Н. А. Гомболевская, Т. А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 81–88.
126. Роль инсулинорезистентности в механизмах адаптации и формировании патологии женской репродуктивной системы / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 1. – С. 5–13.

127. Роль интерлейкина-10 и α - Фактора некроза опухоли в недонашивании беременности с урогенитальной инфекцией / Е. И. Барановская, Е. Л. Лашкевич, Е. В. Воропаев [и др.] // Здравоохранение. – 2011. – № 9. – С. 4–8.
128. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек / В. А. Новикова, Г. А. Пенжоян, Е. В. Рыбалка [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 6. – С. 35–39.
129. Роль орально-кишечного микробиома в развитии акушерских осложнений / М. Е. Железова, Л. И. Мальцева, Т. П. Зефирова [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 13–19.
130. Роль продукции цитокинов, органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости в развитии спонтанных преждевременных родов / И. И. Крукиер, М. А. Левкович, В. В. Авруцкая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 60–65.
131. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита / Л. В. Ганковская, Н. М. Хелминская, Е. А. Молчанова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 100–107.
132. Рухляда, Н. Н. Связь амниотического индекса с риском развития дистресса плода при неосложненных беременностях на сроках более 40 нед / Н. Н. Рухляда, О. А. Клиценко, Э. Р. Семенова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 62–68.
133. Савицкий, А. Г. Гипертоническая дисфункция матки в первом периоде родов : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Савицкий Алексей Геннадиевич. – Санкт-Петербург, 2008. – 40 с.

134. Санталова, Г. В. Проблема персистирующих инфекций у детей / Г. В. Санталова, И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Персистирующие инфекции: профилактика внутриутробного инфицирования, формирование здоровья детей. – Самара : Офорт, 2018. – С. 11–82.
135. Сарыева, О. П. Патоморфология плодных оболочек при их преждевременном разрыве / О. П. Сарыева, А. П. Вахромеев, В. В. Парейшвили // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1(27). – С. 105–106.
136. Сидорова, И. С. Внутриутробная инфекция: диагностика, профилактика и лечение: пособие для врачей женских консультаций / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 31 с.
137. Симбиоз и его роль в инфекции / О. В. Бухарин, Е. С. Лобакова, Н. Б. Перунова [и др.]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2011. – 300 с.
138. Смольнова, Т. Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т. Ю. Смольнова // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 8. – С. 42–46.
139. Современное состояние проблемы преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности (обзор литературы) / В. В. Астафьев, С. В. Назарова, А. Д. Ли [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 187–193.
140. Современные методы лечения при преждевременных родах / О. В. Макаров, Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 29–34.
141. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Наталья Енкиновна Кан, В. Л. Тютюнник, М. И. Кесова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б. В. Петровского. – 2016. – Т. 4, № 1(11). – С. 44–50.

142. Содержание цитокинов в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом / Л. В. Кречетова, М. М. Зиганшина, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 39–44.
143. Содержание цитокинов в периферической крови женщин в зависимости от фазы первого периода родов / О. В. Тысячный, О. А. Павлова, В. В. Вторушина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 86–92.
144. Состояние локального иммунного статуса при различных вариантах преждевременных родов / Н. Ю. Каткова, О. И. Бодрикова, А. В. Сергеева [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2017. – № 3. – С. 57–61.
145. Сравнение методов оценки воспалительной реакции нижних отделов женского репродуктивного тракта / О. В. Будиловская, Е. В. Шипицына, Н. А. Переверзева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 5. – С. 13–20.
146. Сравнительный анализ содержания фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного фактора роста 1 и матриксной металлопротеиназы 7 в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников / Я. З. Плиева, В. Д. Ермилова, И. В. Терешкина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 8. – С. 616–627.
147. Структурные особенности плодных оболочек при преждевременных родах / Н. В. Низяева, А. О. Карапетян, М. Д. Гапаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 63–69.
148. Сухих, Г. Т. Иммунология беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько. – Москва : Изд-во РАМН, 2003. – 400 с.

149. Талалаенко, А. К. Изучение физико-химических свойств околоплодных вод методом динамической межфазной тензиометрии / А. К. Талалаенко. – Текст : электронный // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки : эл. сб. статей XXXIV студенческой международной научно–практической конференции. – Новосибирск, 2015. – № 8(33). – URL: <http://sibac.info/studconf/natur/xxxiv> (дата обращения: 22.05.2022).
150. Тихаева, К. Ю. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии / К. Ю. Тихаева, Л. Н. Рогова, Л. В. Ткаченко // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 22–29.
151. Тошева Ирода Исроиловна. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек / Тошева Ирода Исроиловна, Ихтиярова Гулчехра Акмаловна // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 1. – С. 16–19.
152. Уварова, Е. В. Соотношение аэробной и анаэробной микрофлоры влагалища в различные периоды полового созревания / Е. В. Уварова, Ю. А. Артюх, А. В. Казакова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 124.
153. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика) / Е. В. Липова, М. Н. Болдырева, Д. Ю. Трофимов [и др.]. – Москва, 2009. – 46 с.
154. Участие провоспалительных цитокинов амниотической жидкости в регуляции уровня оксида азота при преждевременных родах / Н. А. Друккер, В. А. Линде, З. В. Зенкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 16–18.
155. Фадеева, Т. С. Влияние степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение беременности вестник новых медицинских технологий / Т. С. Фадеева, М. В. Молоканова, О. Г. Павлов. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 3. – С. 12–17. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38241312> (дата обращения: 16.05.2022).

156. Хаитов, Р. М. Иммунология: атлас / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
157. Характеристика биоты урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР в реальном времени / М. Н. Болдырева, Е. В. Липова, Л. П. Алексеев [и др.] // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 6. – С. 36–42.
158. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек / З. С. Ходжаева, Г. Э. Гусейнова, В. В. Муравьева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 64–72.
159. Характеристика основных клеточных дифферонов тканей дефинитивной шейки матки / Ю. В. Григорьева, Г. Н. Суворова, О. Н. Тулаева [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № (1-2). – С. 12–16.
160. Цизерлинг, В. А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) / В. А. Цизерлинг, В. Ф. Мельникова. – Санкт–Петербург : Элби, 2002. – 352 с.
161. Цитокины пуповинной крови при самопроизвольных родах и кесаревом сечении / О. В. Тысячный, Л. В. Кречетова, О. Р. Баев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 68–72.
162. Чайка, В. К. Инфекции в акушерстве и гинекологии : практическое руководство / В. К. Чайка. – Донецк : Альматео, 2006. – 640 с.
163. Шатилова, Ю. А. Некоторые биофизические и иммунологические показатели в прогнозировании аномалий родовой деятельности у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шатилова Юлия Александровна. – Волгоград, 2013. – 119 с.

164. Шатилова, Ю. А. Прогнозирование развития спонтанной родовой деятельности у беременных с преждевременным излитием вод / Ю. А. Шатилова // Врач – аспирант. – 2012. – Т. 52, № 3. – С. 40–45.
165. Шатилова, Ю. А. Прогнозирование течения и исхода родов при преждевременном излитии околоплодных вод / Ю. А. Шатилова, Н. А. Жаркин, Б. Ю. Гумилевский // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1(41). – С. 78–81.
166. Щеголев, А. И. Морфология плаценты : пособие для врачей / А. И. Щеголев, Е. А. Дубова, К. А. Павлов ; Федеральное гос. учреждение «Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» М-ва здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – Москва : Форза, 2010. – 46 с. : ил.
167. Щеголев, А. И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты / А. И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 16–23.
168. Экология микроорганизмов человека / О. В. Бухарина, А. В. Валышев, Ф. Г. Гильмутдинова [и др.]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2006. – 477 с.
169. Экспрессия генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и NBD1) в реализации внутриутробной инфекции / И. В. Бахарева, Л. В. Ганковская, Л. В. Ковальчук [и др.] // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1(2). – С. 44–50.
170. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной 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.
171. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM) / R. Romero, L. A. Friel, D. R. Velez Edwards [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203, N 4. – P. 361.e1–361.e30.

172. A prospective population-based study of maternal, fetal, and neonatal outcomes in the setting of prolonged labor, obstructed labor and failure to progress in low- and middle-income countries / M. S. Harrison, S. Ali, O. Pasha [et al.] // *Reprod. Health.* – 2015. – Vol. 12 Suppl 2(Suppl 2). – S9.
173. A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes / P. Chaemsaitong, R. Romero, S. J. Korzeniewski [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29(3). – P. 349–359.
174. A review of evidencebased care of symptomatic Trichomoniasis and asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infections / E. Meites, C. A. Gaydos, M. M. Hobbs [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61(Suppl 8). – P. S837–S848.
175. A role for the NLRC4 inflammasome in premature rupture of membrane / J. Zhu, C. Ma, L. Zhu [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Aug. 24., vol. 15(8). – e0237847.
176. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries / S. McIntyre, D. Taitz, J. Keogh [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2013. – Vol. 55(6). – P. 499–508.
177. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review / R. van de Laar, D. P. van der Ham, S. G. Oei [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – Dec., vol. 147(2). – P. 124–129.
178. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study / J. Caloone, M. Rabilloud, F. Boutitie [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 205. – P. 133–140.
179. ACOG Committee Opinion No 764: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Feb., vol. 133(2). – P. e151–e155.
180. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114(2 Pt 1). – P. 386–397.

181. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor rupture of membranes / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Jan., vol. 131. – P. e1–14.
182. ACOG Practice Bulletin, Number 21: Prelabor Rupture of Membranes // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Mar., Vol. 135(3). – P. e80–e97.
183. Actions of interleukin-4 on prostaglandin biosynthesis at the chorion-decidual interface / S. Adamson, S. S. Edwin, S. LaMarche [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169(6). – P. 1442–1447.
184. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaihong [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Oct., vol. 213(4 Suppl). – P. S29–S52.
185. Acute Placental Villitis as Evidence of Fetal Sepsis: An Autopsy Case Report / G. F. Bae, N. Yoon, M. Choi [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2016. – Vol. 19. – P. 165–168.
186. Ali, A. I. Vitamin C and IL-6 in women with preterm premature rupture of membranes compared to normal pregnant women - a case-control study / A. I. Ali // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2021. – Dec., vol. 71 (Suppl 8) (12). – P. S45–S48.
187. Ambulant Management in Case of Premature Rupture of Membranes (PROM) at Term: Maternal and Perinatal Outcome / G. Vetter, A. Knipprath, A. Niklaus [et al.] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 2016. – Oct., vol. 220(5). – P. 215–220.
188. Amniocentesis for threatened preterm labor with intact membranes and the impact on adverse outcome in infants born at 22 to 28 weeks of gestation / Y. Maki, S. Furukawa, Y. Kodama [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2015. – Vol. 91(5). – P. 333–337.
189. Amnion epithelial cell derived exosomes induce inflammatory changes in uterine cells / E. E. Hadley, S. Sheller-Miller, G. Saade [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Nov., vol. 219(5). – P. 478.e1–478.e21.

190. Amnion membrane organ-on-chip: an innovative approach to study cellular interactions / L. Richardson, S. Jeong, S. Kim [et al.] // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 33(8). – P. 8945–8960.
191. Amniotic fluid C-reactive protein as a predictor of infection in caesarean section: a feasibility study / Z. Marchocki, A. Vinturache, K. Collins [et al.] // *Scientific Report.* – 2018. – Apr. 23, vol. 8(1). – 6372.
192. Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intra amniotic infection in preterm labor / R. Romero, C. Jimenez, A. K. Lohda [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1990. – Vol. 163. – P. 968–974.
193. Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor. Association with infection / R. Romero, C. Avila, U. Santhanam [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 85(5). – P. 1392–1400.
194. Amniotic fluid soluble Toll-like receptor 4 in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of the membranes / M. Kacerovsky, C. Andrys, H. Hornychova [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, N 7. – P. 1148–1155.
195. An elevated amniotic fluid prostaglandin F_{2α} concentration is associated with intra-amniotic inflammation/infection, and clinical and histologic chorioamnionitis, as well as impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes / J. Y. Park, R. Romero, J. Lee [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29(16). – P. 2563–2572.
196. Analysis of the concentrations of interleukin 18 in amniotic fluid in the second and the third trimesters of pregnancy / D. Klimkiewicz-Blok, J. Florjański, J. Zalewski [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Sep.-Oct., vol. 22(5). – P. 699–703.
197. Anemia in Pregnancy: Screening and Clinical Management Strategies / A. Y. Stanley, J. B. Wallace, A. M. Hernandez [et al.] // *MCN Am. J. Matern. Child. Nurs.* – 2022. – Jan.-Feb. 01, vol. 47(1). – P. 25–32.
198. Antibiotic prophylaxis for premature rupture of membranes and perinatal outcome / T. Barišić, V. Mandić, V. Tomić [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Mar., vol. 30(5). – P. 580–584.

199. Apoptosis in the chorion of fetal membranes in preterm premature rupture of membranes / R. B. George, J. Kalich, B. Yonish [et al.] // *Am. J. Perinatol.* –2008. – Vol. 25(1). – P. 29–32.
200. Arias, C. A. Enterococcus species, Streptococcus gallolyticus group, and Leuconostoc species / C. A. Arias, B. E. Murray // *Principles and Practice of Infectious Diseases* / eds G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin. – ed. 8. – Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, Elsevier, 2015. – P. 2328–2339.
201. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome / X. Ha, H. Du, Y. Cao [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 31. – P. 1–9.
202. Association of Self-Reported Physical Fitness during Late Pregnancy with Birth Outcomes and Oxytocin Administration during Labour-The GESTAFIT Project / L. Baena-García, N. Marín-Jiménez, L. Romero-Gallardo [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Aug. 3, vol. 18(15). – P. 8201.
203. Ayres-de-Campos, D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography / D. Ayres-de-Campos, C. Y. Spong, E. Chandrachud ; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Oct., vol. 131(1). – P. 13–24.
204. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes / K. B. Fortner, C. A. Grotegut, C. E. Ransom [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(1). – e83338.
205. Bacterial DNA is present in the fetal intestine and overlaps with that in the placenta in mice / K. A. Martinez, J. Romano-Keeler, J. P. Zackular [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – Vol. 13. – e0197439.
206. Bacterial Modulation of Human Fetal Membrane Toll-like Receptor Expression / V. M. Abrahams, J. A. Potter, Geeta Bhat [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Jan., vol. 69(1). – P. 33–40.

207. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / R. L. Fang, L. X. Chen, W. S. Shu [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2016. – Vol. 8(3). – P. 1581e–1592e.
208. Bauer, A. M. Term Labor Outcomes after Cerclage Placement in a Multi-institutional Cohort / A. M. Bauer, J. R. Lappen, D. N. Hackney // *Am. J. Perinatol.* – 2020. – Jan., vol. 37(1). – P. 119–126.
209. Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes / M. Kacerovsky, I. Musilova, H. Hornychova [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 211. – P. 385.e1–385.e9.
210. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review / K. Angelescu, B. Nussbaumer-Streit, W. Sieben [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Nov. 2, vol. 16(1). – P. 336.
211. Benirschke, K. Pathology of the human placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann, R. Baergen. – Springer, 2006. – 1050 p.
212. Benitz, W. E. Technical assessment of the neonatal early-onset sepsis risk calculator / W. E. Benitz, N. B. Achten // *Lancet Infect. Dis.* – 2021. – May, vol. 21(5). – P. e134–e140.
213. Berezchna, V. A. CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction / V. A. Berezchna, T. V. Mamontova, A. M. Gromova // *Wiad. Lek.* – 2021. – Vol. 74(2). – P. 213–219.
214. Berghella, V. Preterm birth: prevention and management / V. Berghella. – Blackwell Publishing LTD, 2010. – 285 p.
215. Bersani, I. Chorioamnionitis – the good or the evil for neonatal outcome? / I. Bersani, W. Thomas, C. P. Speer // *J. of Maternal and Neonatal Medicine.* – 2012. – Vol. 25. – P. 12–16.
216. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta / R. Satokari, T. Gronroos, K. Laitinen [et al.] // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2009. – Vol. 48. – P. 8–12.

217. Bishop, E. H. Pelvic scoring for elective induction / E. H. Bishop // *Obstet. Gynecol.* – 1964. – Vol. 24. – P. 266–268.
218. Brocklehurst, P. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy / P. Brocklehurst, M. Hannah, H. McDonald // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – Vol. (2). – CD000262.
219. Brubaker, L. The Female Urinary Microbiota/Microbiome: Clinical and Research Implications / L. Brubaker, A. J. Wolfe // *Rambam Maimonides Med. J.* – 2017. – Apr. 28, vol. 8(2). – e0015.
220. Brubaker, L. The new world of the urinary microbiota in women / L. Brubaker, A. J. Wolfe // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213(5). – P. 644–649.
221. Bryant, A. H. Cytokines and the innate immune response at the materno-fetal interface / A. H. Bryant, C. A. Thornton // *Recent Advances in Research on the Human Placenta* / ed. J. Zheng. – 2012. – P. 181–210.
222. Cabrol, D. Induction of labor with mifepristone in case of premature rupture of membranes / D. Cabrol, M. Magnani, I. Matheron // *Presse Med.* – 1991. – Vol. 20, N 4. – P. 176.
223. Cai, T. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen – and when to treat? / T. Cai, B. Koves, T. E. Johansen // *Curr. Opin. Urol.* – 2017. – Vol. 27(2). – P. 107–111.
224. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker / D. A. Chistiakov, M. C. Killingsworth, V. A. Myasoedova [et al.] // *Lab. Invest.* – 2017. – Jan., vol. 97(1). – P. 4–13.
225. Cerebral palsy and perinatal infection in children born at term / K. Ahlin, K. Himmelmann, G. Hagberg [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122(1). – P. 41–49.
226. Cervical and Amniotic Fluid Matrix Metalloproteinase-8 and Interleukin-6 Concentrations in Preterm Pregnancies with or without Preterm Premature Rupture of Membranes / E. Holmström, T. Myntti, T. Sorsa [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2019. – Vol. 46(2). – P. 103–110.

227. Cervical leukocytes and spontaneous preterm birth / P. J. Hunter, S. Sheikh, A. L. David [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Feb., vol. 113. – P. 42–49.
228. Chacón, K. M. Outpatient Expectant Management of Term Prelabor Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study / K. M. Chacón, A. S. Bryant Mantha, M. A. Clapp // *Am. J. Perinatol.* – 2021. – Jun., vol. 38(7). – P. 714–720.
229. Chandra, I. Third Trimester Preterm and Term Premature Rupture of Membranes: Is There Any Difference in Maternal Characteristics and Pregnancy Outcomes? / I. Chandra // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2017. – Oct., vol. 80(10). – P. 657–661.
230. Characteristics of CD68+ and CD163+ expression in placenta of women with preeclampsia and obesity / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko, T. V. Mamontova [et al.] // *Wiad. Lek.* – 2021. – Vol. 74(9 cz 1). – P. 2152–2158.
231. Chen, H. J. Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? / H. J. Chen, T. L. Gur // *Trends Neurosci.* – 2019. – Vol. 42. – P. 402–413.
232. Chorioamnionitis after premature rupture of membranes in nulliparas undergoing labor induction: prostaglandin E2 vs. oxytocin / M. Gulersen, C. Zottola, X. Li [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2021. – Jun. 9, vol. 49(9). – P. 1058–1063.
233. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Beck, K. Gallagher, L. A. Taylor [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2021. – Jun. 1, vol. 137(6). – P. 1007–1022.
234. Chorioamniotic membrane senescence: a signal for parturition? / F. Behnia, B. D. Taylor, M. Woodson [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213(3). – P. 359.e1–359.e16.
235. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaihong [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213(4 Suppl). – P. S53–S69.
236. Circulating mRNAs are differentially expressed in pregnancies with severe placental insufficiency and at high risk of stillbirth / N. J. Hannan, O. Stock, R. Spencer [et al.] // *BMC Med.* – 2020. – May 22, vol. 18. – P. 145.

237. Clinical and prognostic value of combined measurement of cytokines and vascular cell adhesion molecule-1 in premature rupture of membrane / Y. Wang, H. L. Wang, J. Chen [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Jan., vol. 32(1). – P. 85–88.
238. Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: overview and updates / E. Galliera, L. Massaccesi, E. de Vecchi [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2019. – Vol. 58(1). – P. 11–17.
239. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques / R. Romero, J. Miranda, J. P. Kusanovic [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2015. – Vol. 43. – P. 19–36.
240. Clinical chorioamnionitis at term VI: acute chorioamnionitis and funisitis according to the presence or absence of microorganisms and inflammation in the amniotic cavity / R. Romero, Piya Chaemsathong, Nikolina Docheva [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2016. – Vol. 44(1). – P. 33–51.
241. Clinical chorioamnionitis at term VIII: a rapid MMP-8 test for the identification of intra-amniotic inflammation / N. Chaiyasit, R. Romero, P. Chaemsathong [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Jul. 26, vol. 45(5). – P. 539–550.
242. Clinical chorioamnionitis at term X: microbiology, clinical signs, placental pathology, and neonatal bacteremia – implications for clinical care / R. Romero, P. Pacora, J. Kusanovic [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2021. – Vol. 49(3). – P. 275–298.
243. Clinical chorioamnionitis criteria are not sufficient for predicting intra-amniotic infection / Y. Maki, S. Furukawa, T. Nakayama [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Jan., vol. 35(1). – P. 52–57.
244. Clonally Expanded Decidual Effector Regulatory T Cells Increase in Late Gestation of Normal Pregnancy, but Not in Preeclampsia, in Humans / S. Tsuda, X. Zhang, H. Hamana [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Aug. 24, vol. 9. – 1934.
245. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – May, vol. 212(5). – P. 611.e1–611.e9.

246. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota / A. P. Lauder, A. M. Roche, S. Sherrill-Mix [et al.] // *Microbiome*. – 2016. – Jun. 23, vol. 4(1). – 29.
247. Comparison of rapid MMP-8 and interleukin-6 point-of-care tests to identify intra-amniotic inflammation/infection and impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes / P. Chaemsaitong, R. Romero, N. Docheva [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Jan., vol. 31(2). – P. 228–244.
248. Controversies in antenatal corticosteroids / A. L. Shanks, J. L. Grasch, S. K. Quinney [et al.] // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Jun., vol. 24(3). – P. 182–188.
249. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes / K. P. Muyayalo, D. H. Huang, S. J. Zhao [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Nov., vol. 84(5). – e13304.
250. Cytokine production in chorioamnionitis / F. Saji, Y. Samejima, S. Kamiura [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2000. – Vol. 47, N 2. – P. 185–196.
251. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome / M. Kunze, M. Klar, C. A. Morfeld [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215(1). – P. 96.e1–96.e8.
252. De Nardo, D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation / D. De Nardo // *Cytokine*. – 2015. – Aug., vol. 74(2). – P. 181–189.
253. Delanghe, J. R. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis / J. R. Delanghe, M. M. Speeckaert // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Dec., vol. 451(Pt A). – P. 46–64.
254. Density of Stromal Cells and Macrophages Associated With Collagen Remodeling in the Human Cervix in Preterm and Term Birth / A. Dubicke, G. Ekman-Ordeberg, P. Mazurek [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – May, vol. 23(5). – P. 595–603.

255. Detection of microbial invasion of the amniotic cavity by analysis of cervicovaginal proteins in women with preterm labor and intact membranes / C. A. Combs, T. J. Garite, J. A. Lapidus [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212(4). – P. 482.e1–482.e12.
256. Determinants of premature rupture of membrane in Southern Ethiopia, 2017: case control study design / Y. Workineh, S. Birhanu, S. Kerie [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2018. – Dec. 27, vol. 11(1). – 927.
257. Diagnostic and prognostic value of presepsin for subclinical chorioamnionitis in pregnancies between 23-28 week with preterm premature rupture of the membranes / E. Çakar, S. E. Çakar, H. A. Taşan [et al.] // *Balkan Med. J.* – 2016. – Vol. 33(6). – P. 668–674.
258. Differences in the expression of TLRs and inflammatory cytokines in preeclamptic compared with healthy pregnant women / F. Dabagh-Gorjani, F. Anvari, J. Zolghadri [et al.] // *Iran. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 11(4). – P. 233e–245e.
259. Differential Expression of Local Immune Response Genes in the Vagina: Implication for the Diagnosis of Vaginal Infections / O. V. Budilovskaya, E. V. Shipitsina, E. V. Spasibova [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2020. – Mar., vol. 168(5). – P. 646–650.
260. DiGiulio, D. B. Diversity of microbes in amniotic fluid / D. B. DiGiulio // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 17(1). – P. 2–11.
261. Diguisto, C. Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - Definition, Epidemiology, Complications and Risk Factors / C. Diguisto // *Gynecol. Obstet. Fertil Senol.* – 2020. – Jan., vol. 48(1). – P. 19–23.
262. Discovery and characterization of human amniochorionic membrane microfractures / L. S. Richardson, G. Vargas, T. Brown [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2017. – Vol. 187(12). – P. 2821–2830.
263. Dobrindt, U. Uropathogens and virulence factors / U. Dobrindt, J. Hacker // *Urogenital Infections* / K. G. Naber, A. J. Schaeffer, C. F. Heyns [et al.] ; European Association of Urology. – Arnhem, the Netherlands, 2010. – P. 4–22.

264. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics / K. R. Theis, R. Romero, A. D. Winters [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Mar., Vol. 220(3). – P. 267.e1–267.e39.
265. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? / L. Karstens, M. Asquith, S. Davin [et al.] // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2016. – Jul. 27, N 6. – P. 78.
266. Duration of spontaneous labour in ‘low-risk’ women with ‘normal’ perinatal outcomes: A systematic review / E. Abalos, O. T. Oladapo, M. Chamillard [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Apr., vol. 223. – P. 123–132.
267. Early amniotomy after cervical ripening for induction of labor: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. De Vivo, L. Carbone, G. Saccone [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Apr., vol. 222(4). – P. 320–329.
268. Earlylife events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota / R. Martin, H. Makino, A. Cetinyurek Yavuz [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(6). – e0158498.
269. Effect of bacterial vaginosis on premature rupture of membranes and related complications in pregnant women with a gestational age of 37-42 weeks / S. Ziaei, M. Sadrkhanlu, A. Moeini [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2006. – Vol. 61(3). – P. 135–138.
270. Effect of bacterial virulence on IL-18 expression in the amnion infected with *Echerichia coli* / A. Splíchalová, I. Trebichavský, Y. Muneta [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 255–260.
271. Effect of Premature Rupture of Membranes on Induction of Labor: A Historical Cohort Study / S. Kehl, C. Weiss, U. Dammer [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2017. – Vol. 77(11). – P. 1174–1181.

272. Effects of histone H4 hyperacetylation on inhibiting MMP2 and MMP9 in human amniotic epithelial cells and in premature rupture of fetal membranes / Z. Song, L. Yang, W. Hu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – May, vol. 21(5). – 515.
273. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery / W. W. Andrews, R. L. Goldenberg, J. C. Hauth [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193 (3 Pt 1). – P. 739e–745e.
274. Eng, H. L. Differences in TLR7/8 activation between monocytes and macrophages / H. L. Eng, Y. Y. Hsu, T. M. Lin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2018. – Feb. 26, vol. 497(1). – P. 319–325.
275. 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.] // *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* – 2019. – Vol. 207. – P. 30–43.
276. European Association of Urology. – Guideline, 2018. – 415 p.
277. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis / R. D. Higgins, G. Saade, R. A. Polin [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 127, N 3. – P. 426–436.
278. Evaluation of reference genes for expression studies in leukocytes from term human pregnancy / R. Vega-Sanchez, M. Arenas-Hernandez, J. A. Vazquez-Perez // *Placenta.* – 2015. – Feb., vol. 36(2). – P. 240–245.
279. Evaluation of two real time PCR assays for the detection of bacterial DNA in amniotic fluid / P. Girón de Velasco-Sada, I. Falces-Romero, I. Quiles-Melero [et al.] // *Journal of Microbiological Methods.* – 2018. – Jan., vol. 144. – P. 107–110.
280. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency / K. J. Oh, R. Romero, J. Y. Park [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Aug., vol. 221(2). – P. 140.e1–140.e18.

281. Exosomes cause preterm birth in mice: evidence for paracrine signaling in pregnancy / S. Sheller-Miller, J. Trivedi, S. M. Yellon [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Jan. 24, vol. 9(1). – 608.
282. Expression and activity of Toll-like receptors 1-9 in the human term placenta and changes associated with labor at term / S. Patni, L. P. Wynen, A. L. Seager [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2009. – Vol. 80(2). – P. 243e–248e.
283. Expression and function of NOD-like receptors by human term gestation-associated tissues / A. H. Bryant, R. J. Bevan, S. Spencer-Harty [et al.] // *Placenta.* – 2017. – Vol. 58. – P. 25–32.
284. Expression of Toll-like receptors in the human decidua / G. Krikun, C. J. Lockwood, V. M. Abrahams [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 847–854.
285. Extracellular matrix remodeling effects of serum amyloid A1 in the human amnion: Implications for fetal membrane rupture / Y. W. Wang, W. S. Wang, L. Y. Wang [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Jan., vol. 81(1). – e13073.
286. Factors affecting the rates of caesarean sections in cases with premature rupture of membranes (PROM) at term / M. Namli Kalem, A. Köşüş, Z. Kamalak [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Jul., vol. 37(5). – P. 585–590.
287. Fahey, J. O. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature / J. O. Fahey // *J. Midwifery Women's Heal.* – 2008. – Vol. 53(3). – P. 227–235.
288. Fassett, M. J. Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation / M. J. Fassett, D. A. Wing // *Gynecologic and obstetric investigation.* – 2008. – Vol. 65, N 2. – P. 112–115.
289. Fazelil, A. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans / A. Fazelil, C. Bruce, D. O. Anumba // *Human Reprod.* – 2005. – Vol. 20, N 5. – P. 1372–1378.

290. Fetal membrane imaging and the prediction of preterm birth: a systematic review, current issues, and future directions / V. Nunes, J. Cross, J. E. Speich [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2016. – Dec. 9, vol. 16(1). – 387.
291. Figueiredo, A. S. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy / A. S. Figueiredo, A. Schumacher // Immunology. – 2016. – May, vol. 148(1). – P. 13–21.
292. Foley catheter compared with the controlled-release dinoprostone insert: a randomized controlled trial / R. K. Edwards, J. M. Szychowski, J. L. Berger [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 123(6). – P. 1280–1287.
293. Fortunato, S. J. Collagenase-3 (MMP-13) in Fetal Membranes and Amniotic Fluid During Pregnancy / S. J. Fortunato, B. LaFleur, R. Menon // American Journal of Reproductive Immunology. – 2003. – Vol. 49, N 2. – P. 120–125.
294. Fortunato, S. J. IL-1 β is a Better Inducer of Apoptosis in Human Fetal Membranes than IL-6 / S. J. Fortunato, R. Menon // Placenta. – 2003. – Vol. 24. – P. 922–928.
295. Fox, C. Maternal microbiome and pregnancy outcomes / C. Fox, K. Eichelberger // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 104(6). – P. 1358–1363.
296. Function and failure of the fetal membrane: modelling the mechanics of the chorion and amnion / S. W. Verbruggen, M. L. Oyen, A. T. Phillips [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12(3). – e0171588.
297. Functional activity but not gene expression of toll-like receptors is decreased in the preterm versus term human placenta / S. Patni, A. H. Bryant, L. P. Wynen [et al.] // Placenta. – 2015. – Sep., vol. 36(9). – P. 1031–1038.
298. Gasdermin D: in vivo evidence of pyroptosis in spontaneous labor at term / N. Gomez-Lopez, R. Romero, B. Panaitescu [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2021. – Feb., vol. 34(4). – P. 569–579.
299. Gene expression and protein localization of TLR-1, -2, -4 and -6 in amniochorion membranes of pregnancies complicated by histologic chorioamnionitis / N. P. Moço, L. F. Martin, A. C. Pereira [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – Nov., vol. 171(1). – P. 12–17.

300. Genetic and epigenetic mechanisms combine to control MMP1 expression and its association with preterm premature rupture of membranes / H. Wang, M. Ogawa, J. R. Wood [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2008. – Vol. 17, N 8. – P. 1087–1096.
301. Gestational tissue inflammatory biomarkers at term labor: A systematic review of literature / E. E. Hadley, L. S. Richardson, M. R. Torloni [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Feb., vol. 79(2). – 10.1111/aji.12776.
302. Ghafarzadeh, M. Effect of early amniotomy on dystocia risk and cesarean delivery in nulliparous women: a randomized clinical trial / M. Ghafarzadeh, S. Moeininasab, M. Namdari // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Aug., vol. 292(2). – P. 321–325.
303. Ghafoor, S. Current and Emerging Strategies for Prediction and Diagnosis of Prelabour Rupture of the Membranes: A Narrative Review / S. Ghaffor // *Malays. J. Med. Sci.* – 2021. – Jun., vol. 28(3). – P. 5–17.
304. Gibson, K. S. Periviable Premature Rupture of Membranes / K. S. Gibson, K. Brackney // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2020. – Dec., vol. 47(4). – P. 633–651.
305. Girault, A. Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - Methods for Inducing Labor / A. Girault // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* – 2020. – Jan., vol. 48(1). – P. 48–58.
306. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition / H. Minakami, T. Maeda, T. Fujii [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40(6). – P. 1469–1499.
307. Gupta, S. Neonatal complications in women with premature rupture of membranes (PROM) at term and near term and its correlation with time lapsed since PROM to delivery / S. Gupta, S. Malik, S. Gupta // *Trop. Doct.* – 2020. – Jan., vol. 50(1). – P. 8–11.

308. Hagberg, H. Role of cytokines in preterm labour and brain injury / H. Hagberg, C. Mallard, B. Jacobsson // BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology. – 2005. – Vol. 112, suppl 1. – P. 16–18.
309. Hagen, I. D. Outcomes of Expectant Management of Term Prelabor Rupture of Membranes / I. D. Hagen, J. M. Bailey, R. E. Zielinski // J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. – 2021. – Mar., vol. 50(2). – P. 122–132.
310. Hapangama, D. Mifepristone for induction of labour / D. Hapangama, J. P. Neilson // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – Jul. 8, vol. 2009(3). – CD002865.
311. Henderson, J. T. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / J. T. Henderson, E. M. Webber, S. I. Bean // JAMA. – 2019. – Vol. 322(12). – P. 1195–1205.
312. 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.
313. Histologic chorioamnionitis is more common after spontaneous labor than after induced labor at term / H. S. Park, R. Romero, S. M. Lee [et al.] // Placenta. – 2010. – Vol. 31, N 9. – P. 792–795.
314. HMGB1 promotes a p38MAPK associated non-infectious inflammatory response pathway in human fetal membranes / S. Bredeson, J. Papaconstantinou, J. H. Deford [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – e113799.
315. Human fetal membranes generate distinct cytokine profiles in response to bacterial Toll-like receptor and nod-like receptor agonists / M. Hoang, J. A. Potter, S. M. Gysler [et al.] // Biol. Reprod. – 2014. – Feb. 27, vol. 90(2). – P. 39.
316. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid / N. C. Collado, S. Rautava, J. Aakko [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Mar. 22, vol. 6. – 23129.

317. Human microbiome project: Diversity of human microbes greater than previously predicted / NIH/National Human Genome Research Institute. – Text : electronic // ScienceDaily [website]. – <https://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100520141214.htm> (date accessed: 24.01.2022).
318. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens / M. C. de Goffau, S. Lager, U. Sovio [et al.] // Nature. – 2019. – Aug., vol. 572(7769). – P. 329–334.
319. Identifying the associated factors with onset of preterm PROM compared with term PROM - A retrospective cross-sectional study / T. Samejima, T. Yamashita, Y. Takeda [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2021. – Jul., vol. 60(4). – P. 653–657.
320. IL-17 regulates systemic fungal immunity by controlling the functional competence of NK cells / E. Bär, P. G. Whitney, K. Moor [et al.] // Immunity. – 2014. – Jan. 16, vol. 40(1). – P. 117–127.
321. IL-18 in pregnancy; the elevation of IL-18 in maternal peripheral blood during labour and complicated pregnancies / A. Ida, Y. Tsuji, J. Muranaka [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2000. – May, vol. 47(1). – P. 65–74.
322. IL-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion / V. Gocheva, H. W. Wang, B. B. Gadea [et al.] // Genes. – 2010. – Dev., vol. 24. – P. 241–255.
323. Immune Cells and Toll-like Receptor-Dependent Responses at the Maternal-Fetal Interface / A. Olmos-Ortiz, P. Flores-Espinosa, I. Mancilla-Herrera [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Jul. 26, vol. 20(15). – 3654.
324. Immunohistochemical analysis of CD68, CD4, CD8 and CD20 expression in cervical dysplasia and its relationship with HR-HPV infection / J. Raonic, M. Lopacic, L. Vuckovic [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2021. – Dec., vol. 25(23). – P. 7598–7606.

325. Immunohistochemical distribution of Toll-like receptor 4 in term and preterm human placentas from normal and complicated pregnancy including chorioamnionitis / K. Kumazaki, M. Nakayama, I. Yanagihara [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol. 35. – P. 47–54.
326. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term / A. Young, A. J. Thomson, M. Ledingham [et al.] // *Biology of reproduction.* – 2002. – Vol. 66, N 2. – P. 445–449.
327. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress / J. Kwak-Kim, S. Bao, S. K. Lee [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2014. – Aug., vol. 72(2). – P. 129–140.
328. Impact of Progesterone on Molecular Mechanisms of Preterm Premature Rupture of Membranes / B. Lee, E. Norwitz, I. S. Hwang [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2021. – Nov., vol. 28(11). – P. 3137–3146.
329. In vitro secretion and activity profiles of matrix metalloproteinases, MMP-9 and MMP-2, in human tenn extra-placental membranes after exposure to *Escherichia coli* / V. Zaga-Clavellina, G. Garcia-Lopez, A. Flores-Pliego [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2011. – Vol. 9, N 13. – P. 2–11.
330. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes / S. El-Shazly, M. Makhseed, F. Azizieh [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 52. – P. 45–52.
331. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM study group / M. E. Hannah, A. Ohlsson, D. Farine [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334(16). – P. 1005–1010.
332. Induction of labour : maternity and neonatal clinical guideline (MN17.22–V7–R22) / Queensland Clinical Guidelines. – URL: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0020/641423/g-iol.pdf (publication date: march 2017). – Text : electronic.

333. Induction of labour in case of premature rupture of membranes at term with an unfavourable cervix: protocol for a randomised controlled trial comparing double balloon catheter (+oxytocin) and vaginal prostaglandin (RUBAPRO) treatments / E. Devillard, A. Delabaere, M. Rouzaire [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Jun. 20, vol. 9(6). – e026090.
334. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial / Leila Pouralil, Nafiseh Saghafi, Saeed Eslami Hasan Abadi [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2018. – Feb., vol. 38(2). – P. 167–171.
335. Induction of labour. This is an update of NICE inherited clinical guideline D (July 2008) / National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). – URL: <https://www.nhs.uk/planners/pregnancy-care-planner/documents/nice-induction-of-labour.pdf> (date accessed: 24.01.2022). – Text : electronic.
336. Inflammasome components and ADAMTS4 in premature rupture of membranes / J. Zhu, C. Ma, X. Luan [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2021. – Feb., vol. 23(2). – 101.
337. Innate lymphoid cells at the human maternal-fetal interface in spontaneous preterm labor / Y. Xu, R. Romero, D. Miller [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Jun., vol. 79(6). – e12820.
338. Interleukin 18 messenger RNA and proIL-18 protein expression in chorioamniotic membranes from pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes / J. Poletini, E. P. Vieira, M. P. Santos [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Apr., vol. 161(2). – P. 134–139.
339. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein / C. A. Dinarello, D. Novick, S. Kim [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2013. – Vol. 4. – 289.
340. Interleukin-18 in cervical mucus and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation and preterm delivery / B. Jacobsson, R. M. Holst, I. Mattsby-Baltzer [et al.] // *Int. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Jun., vol. 110(6). – P. 598–603.

341. International multicentre term prelabor rupture of membranes study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term / P. G. Seaward, M. E. Hannah, T. L. Myhr [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 177(5). – P. 1024–1029.
342. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis / A. Shiozaki, S. Yoneda, N. Yoneda [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Nov. 5, vol. 9(11). – e111374.
343. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes / K. J. Oh, K. A. Lee, Y. K. Sohn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, N 3. – P. 211e211–211e218.
344. Intra-amniotic inflammation and child neurodevelopment: a systematic review protocol / Laurence Soucy-Giguère, Cédric Gasse, Yves Giguère [et al.] // *Systematic Reviews.* – 2018. – Jan. 22, vol. 7(1). – 12.
345. Intrapartum Care: Care of Healthy Women and Their Babies During Childbirth / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. – London : National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK290736/> (date accessed: 24.05.2022). – Text : electronic.
346. Intrapartum fever at term: diagnostic markers to individualize the risk of fetal infection: a review / A. C. Evers, L. Nijhuis, M. P. Koster [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2012. – Mar., vol. 67(3). – P. 187–200.
347. Intrapartum fever, epidural analgesia and histologic chorioamnionitis / W. M. Curtin, P. J. Katzman, H. Florescue [et al.] // *J. Perinatol.* – 2015. – Jun., vol. 35(6). – P. 396–400.

348. Intrauterine infection, immune system and premature birth / F. R. Helmo, E. A. R. Alves, R. A. A. Moreira [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 31. – P. 1227–1233.
349. 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. – Jun., vol. 59(3). – P. 231–237.
350. Investigators, Characterization of chorioamnionitis in 2nd-trimester C-section placentas and correlation with microorganism recovery from subamniotic tissues / J. L. Hecht, A. Onderdonk, M. Delaney [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2008. – Vol. 11(1). – P. 15e–22e.
351. Isoform-Specific Compensation of Cyclooxygenase (Ptgs) Genes during Implantation and Late-Stage Pregnancy / X. Li, L. L. Ballantyne, M. C. Crawford [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Aug. 14, vol. 8(1). – 12097.
352. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section / E. Jimenez, L. Fernandez, M. L. Marin [et al.] // *Curr. Microbiol.* – 2005. – Oct., vol. 51(4). – P. 270–274.
353. Jaiswal, A. A. Study of maternal and fetal outcomes in premature rupture of membrane in central rural India / A. A. Jaiswal, C. Hariharan, D. K. Dewani // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 1409–1412.
354. Jia, X. Value of amniotic fluid IL-8 and Annexin A2 in prediction of preterm delivery in preterm labor and preterm premature rupture of membranes / X. Jia // *J. Reprod. Med.* – 2014. – Mar.-Apr., vol. 59(3-4). – P. 154–160.
355. Kaambo, E. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity / E. Kaambo, C. W. J. Africa // *Afr. J. Reprod. Health.* – 2017. – Jun., vol. 21(2). – P. 108–118.
356. Kim, J.-M. Lactobacillus and urine microbiome in association with urinary tract infections and bacterial vaginosis / J.-M. Kim, Y.-J. Park // *UTI.* – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. 7–13.

357. Kulhan, N. G. Labor induction in term nulliparous women with premature rupture of membranes: oxytocin versus dinoprostone / N. G. Kulhan, M. Kulhan // Arch. Med. Sci. – 2019. – Jul., vol. 15(4). – P. 896–901.
358. Labor induction in term premature rupture of membranes: comparison between oxytocin and dinoprostone followed 6 hours later by oxytocin / K. Gungorduk, O. Asicioglu, B. Besimoglu [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2012. – Vol. 206, N 1. – P. 60e61–60e68.
359. Lack of evidence for a viable microbiota in murine amniotic fluid / A. Winters, R. Romero, J. Greenberg [et al.]. – Text : electronic // bioRxiv. – 2021. – Aug. 21. – URL: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2021/08/11/2021.08.10.455893.full.pdf> (date accessed: 24.01.2022).
360. Late preterm prelabor rupture of fetal membranes: fetal inflammatory response and neonatal outcome / I. Musilova, C. Andrys, M. Drahosova [et al.] // Pediatr. Res. – 2018. – Mar., vol. 83(3). – P. 630–637.
361. Li, K. Predictive value of procalcitonin or c-reactive protein for subclinical intrauterine infection in patients with premature rupture of membranes (PROM) / K. Li // J. Prenat. Med. – 2016. – Vol. 10(3–4). – P. 23–28.
362. Lim, E. S. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community / E. S. Lim, C. Rodriguez, L. R. Holtz. – Text : electronic // Microbiome. – 2018. – May, art. nub. 87(2018). – URL. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0475-7> (date accessed: 24.05.2022).
363. Lim, R. NOD-like receptor pyrin domain-containing-3 (NLRP3) regulates inflammation-induced pro-labor mediators in human myometrial cells / R. Lim, M. Lappas // Am. J. Reprod. Immunol. – 2018. – Apr., vol. 79(4). – e12825.
364. Livak, K. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method / K. Livak, T. D. Schmittgen // Methods. – 2001. – Dec., vol. 25(4). – P. 402–408.

365. Local immunity in Indian women with bacterial vaginosis / P. Yasodhara, M. Raghunath, D. Sreeramulu [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2006. – Vol. 70, N 1-2. – P. 133–141.
366. Localization of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogeneic pregnancy / G. Haouat, V. Cayol, V. Mairovitz [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1999. – Vol. 42(1). – P. 1–13.
367. Longitudinal plasma inflammatory proteome profiling during pregnancy in the Born into Life study / A. M. Hedman, C. Lundholm, E. Andolf [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Oct. 20, vol. 10(1). – P. 17819.
368. Macrophages are a source of IL-17 in the human placenta / O. Pavlov, A. Selutin, O. Pavlova [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Oct., vol. 80(4). – e13016.
369. Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor / S. Hamilton, Y. Oomomian, G. Stephen [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2012. – Feb. 14, vol. 86(2). – 39.
370. Mahomed, K. Prostaglandin gel versus oxytocin – prelabour rupture of membranes at term - A randomised controlled trial / K. Mahomed, K. Wild, C. R. Weekes // *Aust N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Dec., vol. 58(6). – P. 654–659.
371. Management of prelabor rupture of membranes at term. A randomized study / L. S. Sperling, A. L. Schantz, A. Wahlin [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 1993. – Vol. 72, N 8. – P. 627–632.
372. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial / B. M. Kazemier, F. N. Koningstein, C. Schneeberger [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2015. – N 15(11). – P. 1324–1333.
373. Maternal and Perinatal Outcome of Maternal Obesity at RSCM in 2014-2019 / J. Indarti, S. A. Susilo, P. Hyawicaksono [et al.] // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2021. – Feb. 9, vol. 2021. – 6039565.

374. 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. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 136(2). – P. 145–150.
375. Maternal lead exposure and premature rupture of membranes: a birth cohort study in China / Sha Huang, Wei Xia, Xia Sheng [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Jul. 23, vol. 8(7). – e021565.
376. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova, M. Kacerovsky, M. Stepan [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Aug. 16, vol. 12(8). – e0182731.
377. Maternal serum interleukin-6: a non-invasive predictor of histological horioamnionitis in women with preterm-prelabor rupture of membranes / R. J. Martinez-Portilla, A. Hawkins-Villarreal, P. Alvarez-Ponce [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 2019. – Vol. 45(3). – P. 168–175.
378. Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease / J. A. Goldstein, K. Gallagher, C. Beck [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Nov. 13, vol. 11. – P. 531–543.
379. Maul, H. Aktuelles Vorgehen bei frühem vorzeitigem Blasensprung: neue Definitionen? Ist die CRP-Bestimmung sinnvoll? Sind Alternativen in Sicht? [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. 54(3). – P. 186–194.
380. Mechanisms of thrombin-Induced myometrial contractions: Potential targets of progesterone / F. Nishimura, H. Mogami, K. Moriuchi [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – May 4, vol. 15(5). – e0231944.
381. Membrane progesterone receptors in human regulatory T cells: a reality in pregnancy / A. Areia, S. Vale-Pereira, V. Alves [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122. – P. 1544–1550.

382. Menon, R. Editorial: The Role of the Fetal Membranes in Pregnancy and Birth / R. Menon, M. Lappas, T. Zakar // *Front Physiol.* – 2021. – Feb. 18, vol. 12. – 653084.
383. Menon, R. Fetal Membranes, Not a Mere Appendage of the Placenta, but a Critical Part of the Fetal-Maternal Interface Controlling Parturition / R. Menon, J. J. Moore // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2020. – Mar., vol. 47(1). – P. 147–162.
384. Menon, R. IL-18, a product of choriodecidual cells, increases during premature rupture of membranes but fails to turn on the Fas-FasL-mediated apoptosis pathway / R. Menon, S. J. Lombardi, S. J. Fortunato // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2001. – May, vol. 18(5). – P. 276–284.
385. Menon, R. Initiation of human parturition: signaling from senescent fetal tissues via extracellular vesicle mediated paracrine mechanism / R. Menon // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2019. – Jul., vol. 62(4). – P. 199–211.
386. Menon, R. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes / R. Menon, L. S. Richardson // *Semin. Perinatol.* – 2017. – Nov., vol. 41(7). – P. 409–419.
387. Menon, R. Programmed fetal membrane senescence and exosome-mediated signaling: a mechanism associated with timing of human parturition / R. Menon, S. Mesiano, R. N. Taylor // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2017. – Vol. 8. – 196.
388. Metabolomics of Human Amniotic Fluid and Maternal Plasma during Normal Pregnancy / M. Orczyk-Pawilowicz, E. Jawien, S. Deja [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11(4). – e0152740.
389. Methods of induction of labour: a systematic review / E. L. Mozurkewich, J. L. Chilimigras, D. R. Berman [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2011. – Vol. 27(11). – 84.
390. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles / L. A. Parnell, C. M. Briggs, B. Cao [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – 11200.

391. Middleton, P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term / P. Middleton, E. Shepherd, C. A. Crowther // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Issue 5. Art., No.: CD004945.
392. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and associations with spontaneous early (32 weeks) preterm delivery / M. T. Gervasi, R. Romero, G. Bracalente [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2012. – Vol. 40. – P. 329–343.
393. Mid-trimester amniotic fluid interleukins (IL-1 β , IL-10 and IL-18) as possible predictors of preterm delivery / K. Puchner, C. Iavazzo, D. Gourgiotis [et al.] // *In Vivo*. – 2011. – Jan.-Feb., vol. 25(1). – P. 141–148.
394. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): Etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome / M. Tchirikov, N. Schlabritz-Loutsevitch, J. Maher [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol. 46. – P. 465–488.
395. Mirkuzie, A. H. High proportions of obstetric referrals in Addis Ababa: the case of term premature rupture of membranes / A. H. Mirkuzie, M. M. Sisay, M. M. Bedane // *BMC Res. Notes*. – 2016. – Jan. 25, vol. 9. – 40.
396. Misoprostol and oxytocin for induction of cervical ripening and labor in patients with term pregnancy and premature membrane rupture / F. Morgan Ortiz, J. Báez Barraza, E. Quevedo Castro [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2002. – Vol. 70. – P. 469–476.
397. Morphometric characteristics of acroteric villi in case of placenta infection by pathogens of intrauterine infections / O. V. Ostrovskaya, O. V. Kozharskaya, S. V. Suprun [et al.] // *Pacific Medical Journal*. – 2018. – No. 4. – P. 29–33.
398. Mozurkewich, E. L. Premature rupture of membranes at term: a meta-analysis of three management schemes / E. L. Mozurkewich, F. M. Wolf // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 89. – P. 1035–1043.

399. Mysorekar, I. U. Microbiome in parturition and preterm birth / I. U. Mysorekar, B. Cao // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Jan., vol. 32(1). – P. 50–55.
400. Neonatal outcome in pregnancy hypotiroidee women / S. Luisi, M. Giorgi, S. Riggi [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Sep., vol. 36(9). – P. 772–775.
401. Neuman, H. The Pregnancy Microbiome / H. Neuman, O. Koren // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* – 2017. – Vol. 88. – P. 1–9.
402. No Consistent Evidence for Microbiota in Murine Placental and Fetal Tissues / K. R. Theis, R. Romero, J. M. Greenberg [et al.] // *mSphere.* – 2020. – Feb. 26, vol. 5(1). – e00933-19.
403. Nuriel-Ohayon, M. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy / M. Nuriel-Ohayon, H. Neuman, O. Koren // *Front Microbiol.* – 2016. – Jul. 14, vol. 7. – 1031.
404. Ocviyanti, D. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane / D. Ocviyanti, W. T. Wahono // *J. Pregnancy.* – 2018. – Oct. 1. – 4823404.
405. Oral Misoprostol for Induction of Labour in Term PROM: A Systematic Review / L. Padayachee, M. Kale, J. Mannerfeldt [et al.] // *Obstet. Gynaecol. Can.* – 2020. – Dec., vol. 42(12). – P. 1525–1531.e1.
406. Os macrófagos na placenta durante o trabalho de parto [The macrophages in the placenta during labor] / J. A. Alves, L. M. Câmara, Fda S. Costa [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2009. – Feb., vol. 31(2). – P. 90–93.
407. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial / O. R. Baev, V. P. Rumyantseva, O. V. Tsyachnyu [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Oct., vol. 217. – P. 144–149.
408. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes / E. H. Dutta, F. Behnia, I. Boldogh [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 22(2). – P. 143–157.

409. Oxytocin Compared to Buccal Misoprostol for Induction of Labor after Term Prelabor Rupture of Membranes / T. S. Freret, K. M. Chacón, A. S. Bryant [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2021. – Feb., vol. 38(3). – P. 224–230.
410. Parallel detection of lactobacillus and bacterial vaginosis associated bacterial DNA in the chorioamnion and vagina of pregnant women at term / S. M. R. Lannon, K. M. Adams Waldorf, T. Fiedler [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Aug., vol. 32(16). – P. 2702–2710.
411. Parry, S. Premature rupture of the fetal membranes / S. Parry, J. F. Strauss // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Mar. 5, vol. 338(10). – P. 663–670.
412. Perinatal outcome in women with prolonged premature rupture of membranes at term undergoing labor induction / E. Ashwal, E. Krispin, A. Aviram [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Nov., vol. 294(6). – P. 1125–1131.
413. Periodontal pathogens in the placenta and membranes in term and preterm birth / R. McCuaig, D. Wong, F. W. Gardiner [et al.] // *Placenta.* – 2018. – Aug., vol. 68. – P. 40–43.
414. Phillips, R. J. Prostaglandin pathway gene expression in human placenta, amnion and choriodecidua is differentially affected by preterm and term labour and by uterine inflammation / R. J. Phillips, M. A. Fortier, A. López Bernal // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2014. – Jul. 22, vol. 14. – 241.
415. Placental exosomes during gestation: liquid biopsies carrying signals for the regulation of human parturition / C. Salomon, Z. Nuzhat, C. L. Dixon [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2018. – Vol. 24. – P. 974–982.
416. Placental microbiome and its role in preterm birth / B. Cao, M. J. Stout, I. Lee [et al.] // *Neoreviews.* – 2014. – Vol. 15(12). – P. e537–e545.
417. Placental protein 14 as a potential biomarker for diagnosis of preterm premature rupture of membranes / Y. Wang, H. Luo, G. Che [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 18(1). – P. 113–122.

418. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) / P. Middleton, E. Shepherd, V. Flenady [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Jan. 4, vol. 1(1). – CD005302.
419. 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 [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Mar. 3, vol. 3(3). – CD004735.
420. Platelet-to-lymphocyte ratio: a new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes / E. Toprak, M. Bozkurt, B. Dinçgez Çakmak [et al.] // *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc.* – 2017. – Vol. 18(3). – P. 122–126.
421. Popova, E. N. Modern ideas about human microbiota / E. N. Popova, I. G. Gordeev // *Microbiota* / eds.: E. L. Nikonov, E. N. Popova. – Moscow : Media Sfera, 2019. – P. 5–19.
422. Positive and Negative Regulation of Th17 Cell Differentiation: Evaluating The Impact of RORC2 / Hakemi M. Ganjalikhani, K. Ghaedi, V. Homayouni [et al.] // *Cell. J.* – 2014. – Fall., vol. 16(3). – P. 343–352.
423. Prelabor rupture of membranes and the association with cerebral palsy in term born children: a national registry-based cohort study / M. Mynarek, S. Bjellmo S. Lydersen [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Jan. 31, vol. 20(1). – 67.
424. Premature rupture of membranes at term in low risk women: how long should we wait in the "latent phase"? / A. Pintucci, V. Meregalli, P. Colombo [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Mar., vol. 42(2). – P. 189–196.
425. Premature rupture of the membranes (PROM) at term in nulliparous women with a ripe cervix. A randomized trial of 12 or 24 hours of expectant management / R. Hjertberg, M. Hammarstrom, B. Moberger [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1996. – Vol. 75(1). – P. 48–53.

426. Premature rupture of the membranes at term: time to reevaluate the management / D. Sadeh-Mestechkin, N. Samara, A. Wiser [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2016. – Nov., vol. 294(6). – P. 1203–1207.
427. Preterm and term prelabour rupture of membranes: A review of timing and methods of labour induction / P. Delorme, E. Lorthe, J. Sibiude [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2021. – Nov., vol. 77. – P. 27–41.
428. Preterm premature rupture of membranes / C. H. Meller, M. E. Carducci, J. M. Ceriani Cernadas [et al.] // Arch Argent Pediatr. – 2018. – Aug. 1, vol. 116(4). – P. e575–e581.
429. 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. – May, vol. 236. – P. 1–6.
430. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797 // Obstet. Gynecol. – 2020. – Feb., vol. 135(2). – P. e51–e72.
431. Procianoy, R. S. The challenges of neonatal sepsis management / R. S. Procianoy, R. C. Silveira // J. Pediatr. (Rio J). – 2020. – Mar.-Apr., vol. 96, suppl 1. – P. 80–86.
432. Prognostic Markers for Chorioamnionitis: IL-6, TNF- α , and MMP-8 in Vaginally Obtained Amniotic Fluid / G. Balciuniene, V. Gulbinienė, I. Dumalakiene [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Mar. 8, vol. 10(5). – 1136.
433. Pro-inflammatory immune responses in leukocytes of premature infants exposed to maternal chorioamnionitis or funisitis / C. M. Jackson, C. B. Wells, M. E. Tabangin [et al.] // Pediatr. Res. – 2017. – Feb., vol. 81(2). – P. 384–390.
434. Prolonged rupture of membranes in the term newborn / S. E. Marlowe, J. Greenwald, M. Anwar [et al.] // Am. J. Perinatol. – 1997. – Vol. 14(8). – P. 483–486.

435. PTGS2 (prostaglandin endoperoxide synthase-2) expression in term human amnion in vivo involves rapid mRNA turnover, polymerase-II 5'-pausing, and glucocorticoid transrepression / C. Mitchell, R. Johnson, A. Bisits [et al.] // *Endocrinology*. – 2011. – May, vol. 152(5). – P. 2113–2122.
436. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term / R. S. Gibbs, J. D. Blanco, P. J. St. Clair [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1982. – Vol. 145(1). – P. 1–8.
437. Questioning the role of pituitary oxytocin in parturition: spontaneous onset of labor in women with panhypopituitarism--a case series / S. Shinar, A. Many, S. Maslovitz [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2016. – Feb., vol. 197. – P. 83–85.
438. Recommandations pour l'administration d'oxytocine au cours du travail spontané. Texte court des recommandations [Oxytocin administration during spontaneous labour: Guidelines for clinical practice. Guidelines short text] / C. Dupont, M. Carayol, C. Le Ray [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* – 2017. – Jan., vol. 45(1). – P. 56–61.
439. Regulatory T Cells in Pregnancy: It Is Not All About FoxP3 / J. Krop, S. Heidt, F. H. J. Claas [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Jun. 23, vol. 11. – 1182.
440. Relationship of IL-6, IL-8, TNF and sICAM-1 levels to PROM, pPROM, and the risk of early-onset neonatal sepsis / M. Jr. Velemínský, P. Stránský, M. Sr. Velemínský [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2008. – Jun., vol. 29(3). – P. 303–311.
441. Role of NF- κ B/GATA3 in the inhibition of lysyl oxidase by IL-1 β in human amnion fibroblasts / C. Zhang, W. Wang, C. Liu [et al.] // *Immunol. Cell. Biol.* – 2017. – Nov., vol. 95(10). – P. 943–952.
442. Rupture des membranes à terme avant travail. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF – Introduction [Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - Introduction] / L. Lassel, T. Schmitz, L. Sentilhes [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* – 2020. – Jan., vol. 48(1). – 12.

443. Safe prevention of the primary cesarean delivery / American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine ; A. B. Caughey, A. G. Cahill, J. M. Guise [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Mar., vol. 210(3). – P. 179–193.
444. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement / T. Y. Khong, E. E. Mooney, I. Ariel [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2016. – Vol. 140. – P. 698–713.
445. Selected physicochemical properties of amniotic fluid according to week of pregnancy / B. Velika, A. Birkova, R. Dudic [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. – 2018. – Vol. 119(03). – P. 175–179.
446. Serum decorin and biglycan as potential biomarkers to predict PPRM in early gestation / L. A. Underhill, N. Avalos, R. Tucker [et al.] // Reprod. Sci. – 2020. – Vol. 27(8). – P. 1620–1626.
447. Sharifi, B. G. Aging and GATA3-positive macrophages / B. G. Sharifi, M. Yang, P. K. Shah // Aging (Albany NY). – 2019. – Apr. 24, vol. 11(8). – P. 2179–2180.
448. Should the diagnostic criteria for suspected clinical chorioamnionitis be changed? / J. H. Sung, S. J. Choi, S. Y. Oh [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2021. – Mar., vol. 34(5). – P. 824–833.
449. Sibiude, J. Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - Timing of Labor Induction / J. Sibiude // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. – 2020. – Jan., vol. 48(1). – P. 35–47.
450. Single Nucleotide Polymorphisms from CSF2, FLT1, TFPI and TLR9 Genes Are Associated with Prelabor Rupture of Membranes / W. I. Wujcicka, M. Kacerovsky, M. Krekora [et al.] // Genes (Basel). – 2021. – Oct. 28, vol. 12(11). – 1725.
451. Smith, M. Management of PROM at term / M. Smith // J. Fam. Pract. – 1997. – Vol. 45, N 3. – P. 198–199.
452. Solt, I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine / I. Solt // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2015. – Feb., vol. 29(2). – P. 165–175.

453. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaihong [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28(12). – P. 1394–1409.
454. Sunarno, I. Factors associated with and mode of delivery in prelabour rupture of membrane at secondary health care / I. Sunarno, D. S. Riu, N. A. Mappaware // *Gac. Sanit.* – 2021. – Vol. 35, suppl 2. – P. S498–S500.
455. Surayapalem, S. A study on maternal and perinatal outcome in premature rupture of membranes at term / S. Surayapalem, V. Cooly, B. Salicheemala // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 5368–5372.
456. Suryavanshi, A. Study of Association of C-Reactive Protein with Maternal Chorioamnionitis and Early-Onset Neonatal Sepsis in Premature Rupture of Membranes Deliveries: A Diagnostic Dilemma / A. Suryavanshi, R. Kalra // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* – 2019. – Oct.-Dec., vol. 9(4). – P. 236–240.
457. Suzuki, S. Association between clinical chorioamnionitis and histological funisitis at term / S. Suzuki // *J. Neonatal Perinatal Med.* – 2019. – Vol. 12(1). – P. 37–40.
458. Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes / S. M. R. Lannon, J. P. Vanderhoeven, D. A. Eschenbach [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21(10). – P. 1215–1227.
459. Takeuchi, O. Pattern recognition receptors and inflammation / O. Takeuchi, S. Akira // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 805–820.
460. Taxonomical and Functional Assessment of the Endometrial Microbiota in A Context of Recurrent Reproductive Failure: A Case Report / I. Garcia-Grau, D. Perez-Villaroya, D. Bau [et al.] // *Pathogens.* – 2019. – Oct. 24. – Vol. 8(4). – 205.
461. Telomere fragment induced amnion cell senescence: a contributor to parturition? / J. Poletini, F. Behnia, B. D. Taylor [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – e0137188.

462. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition / N. Conti, M. Torricelli, C. Voltolini [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – May, vol. 188. – P. 34–38.
463. The imbalance of Th17/Treg axis involved in the pathogenesis of preeclampsia / S. Eghbal-Fard, M. Yousefi, H. Heydarlou [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Apr., vol. 234(4). – P. 5106–5116.
464. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus / C. La Rocca, F. Carbone, S. Longobardi [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2014. – Nov., vol. 162(1 Pt A). – P. 41–48.
465. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction / S. Al-Nasiry, E. Ambrosino, M. Schlaepfer [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Mar. 16, vol. 11. – 378.
466. The microbial load with genital mycoplasmas correlates with the degree of histologic chorioamnionitis in preterm PROM / M. Kacerovsky, L. Pliskova, R. Bolehovska [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, N 3. – P. 213e211–213e217.
467. The microbiome in preterm birth / D. M. Chu, M. Seferovic, R. M. Pace [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Oct., vol. 52. – P. 103–113.
468. The MMP-9/TIMP-1 imbalance and the reduced level of TGF- β in the cervical area of amniotic membrane is a possible risk factor of PROM and premature labor - proof-of-concept study / M. Litwiniuk, M. Radowicka, A. Krejner [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2017. – Vol. 88(7). – P. 379–384.
469. The NIH Human Microbiome Project / J. Peterson, S. Garges, M. Giovanni [et al.] // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2317–2323.
470. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited / D. Kumar, R. M. Moore, B. M. Mercer [et al.] // *Placenta.* – 2016. – Jun., vol. 42. – P. 59–73.
471. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6(237). – 237ra65.

472. The preterm cervix reveals a transcriptomic signature in the presence of premature prelabor rupture of membranes / S. Makieva, A. Dubicke, S. F. Rinaldi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216(6). – P. 602.e1–602.e21.
473. The Role of Interleukin-17, Interleukin-23, and Transforming Growth Factor- β in Pregnancy Complicated by Placental Insufficiency / D. Darmochwal-Kolarz, M. Michalak, B. Kolarz [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – N 2017. – 6904325.
474. The utility of amniotic fluid pH and electrolytes for prediction of neonatal respiratory disorders / S. Y. Semerci, B. Yücel, I. M. Erbas [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2020. – Jan., vol. 33(2). – P. 253–257.
475. TLR4-activated microglia require IFN- γ to induce severe neuronal dysfunction and death in situ / I. E. Papageorgiou, A. Lewen, L. V. Galow [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2016. – Vol. 113. – P. 212–217.
476. Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): A potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages / O. M. Young, Z Tang, T. Niven-Fairchild [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73. – P. 22–35.
477. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis / O. T. Van Gerwen, M. C. Craig-Kuhn, A. T. Jones [et al.] // *BJOG.* – 2021. – Nov., vol. 128(12). – P. 1907–1915.
478. Trochez-Martinez, R. D. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review / R. D. Trochez-Martinez, P. Smith, R. F. Lamont // *BJOG.* – 2007. – Vol. 114. – P. 796–801.
479. Umbilical cord prostaglandins in term and preterm parturition / J. S. Hong, R. Romero, D. C. Lee [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29(4). – P. 523–531.
480. Unutmaz, D. RORC2: the master of human Th17 cell programming / D. Unutmaz // *Eur. J. Immunol.* – 2009. – Jun., vol. 39(6). – P. 1452–1455.

481. Use of urea and creatinine levels in vaginal fluid for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes and delivery interval after membrane rupture / C. Gezer, A. Ekin, C. Golbasi [et al.] // J. Matern. Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30(7). – P. 772–778.
482. Uterine electrical activity, oxytocin and labor: translating electrical into mechanical / A. Lavie, S. Shinar, L. Hirsch [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol. 297. – P. 1405–1413.
483. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates / K. M. Adams Waldorf, N. Singh, A. R. Mohan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Dec., vol. 213(6). – P. 831–839.
484. Vaginal Lactobacillus species and inflammatory biomarkers in pregnancy / K. Gandhi, P. Gutierrez, J. Garza [et al.] // Minerva Ginecol. – 2020. – Oct., vol. 72(5). – P. 299–309.
485. Vaginal smear TNF-alpha, IL18, TLR4, and GATA3 mRNA levels correlate with local inflammation / O. Bourmenskaya, G. Bayramova, O. Nepsha [et al.] // Int. J. Biomed. – 2014. – Vol. 4(4). – P. 204–208.
486. Vorzeitiger spontaner Blasensprung am Termin: Hospitalisation oder ambulantes Management? Eine Erhebung in Deutschschweizer Geburtsinstitutionen / C. Fankhauser, I. Bürklin, M. Hodel [et al.] // Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie. – 2016. – Vol. 220(05). – P. 207–214.
487. Wang, X. X. Placental microbiota and pregnancy / X. X. Wang, K. Huang, F. B. Tao // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. – 2019. – Jun. 6, vol. 53(6). – P. 633–637.
488. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis / Z. Alfirevic, E. Keeney, T. Dowswell [et al.] // Health Technol. Assess. – 2016. – Aug., vol. 20(65). – P. 1–584.

489. WHO Recommendations for induction of Labour. – Geneva : World Health Organization, 2011. – 40 p.
490. WHO recommendations: Intrapartum care for a positive childbirth experience. – Geneva : World Health Organization, 2018. – 200 p.
491. Whole metagenomic shotgun sequencing reveals a vibrant placental microbiome harboring metabolic function / K. Aagaard, R. Ganu, J. Ma [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 208, N 1. – S5.
492. Wing, D. A. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation / D. A. Wing, C. Guberman, M. Fassett // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192(2). – P. 445–451.
493. Women and their microbes: the unexpected friendship / A. L. Prince, J. A. Younes, E. Lievens [et al.] // Trends Microbiol. – 2017. – Vol. 26. – P. 16–32.
494. Workineh, Y. Latency period and early initiation of breastfeeding in term premature rupture of membrane in Southern Ethiopia, 2017 / Y. Workineh, T. Gultie // Italian Journal of Pediatrics. – 2019. – Jun. 7, vol. 45(1). – 70.
495. Xu, D. Correlation Between Hypothyroidism During Pregnancy and Glucose and Lipid Metabolism in Pregnant Women and Its Influence on Pregnancy Outcome and Fetal Growth and Development / D. Xu, H. Zhong // Front Surg. – 2022. – Mar. 28, vol. 9. – 863286.
496. Yasmina, A. Prelabour rupture of membranes (PROM) at term: prognostic factors and neonatal consequences / A. Yasmina, A. Barakat // Pan. Afr. Med. J. – 2017. – Feb. 5, vol. 26. – 68.
497. Zhu, Q. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes / Q. Zhu, J. Sun, Y. Chen // Transl. Pediatr. – 2014. – Vol. 3(2). – P. 120–134.
498. Zindel, J. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation / J. Zindel, P. Kubes // Ann. Rev. Pathol. – 2020. – Jan. 24, vol. 15. – P. 493–518.
499. Zlatnik, F. J. Management of premature rupture of membranes at term / F. J. Zlatnik // Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. – 1992. – Vol. 19(2). – P. 353–364.