

Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан

Бухарский Государственный Медицинский Институт

На правах рукописи

УДК: 618.39:616.9-07

Кудратова Дилноза Шарифовна

Современные аспекты ведение беременности и родов у женщин с
доношенной беременностью осложненные с дородовым излитием
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

5A510101-«Акушерство и гинекология»

**Диссертация написана для получения академической степени
магистра**

Научный руководитель:

д.м.н. Туксанова Дилбар

Исмаатовна

Бухара 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 <u>СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ</u> О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ <u>ОКОЛОПЛОДНЫХ</u> <u>ОБОЛОЧЕК</u>, <u>МЕХАНИЗМАХ</u> ИХ ДЕСТРУКЦИИ И ТАКТИКЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ДОРОДОВЫМИЗЛИТИЕМ <u>ОКОЛОПЛОДНЫХ</u> <u>ВОД</u> ПРИ <u>ДОНОШЕННОЙ</u> <u>БЕРЕМЕННОСТИ</u> (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	
1.1 Структура и функция околоплодных оболочек	11
1.2 Этиология и патогенез дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности	12
1.3 Родоразрешение пациенток с дородовымизлитием околоплодных вод при доношенной беременности в аспекте риска инфекционно-воспалительных осложнений	22
ГЛАВА 2 <u>МАТЕРИАЛЫ</u> И <u>МЕТОДЫ</u> <u>ИССЛЕДОВАНИЯ</u>	32
2.1 Программа исследования	32
2.2 Общая характеристика материала исследования	36
2.3 Методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований	49
2.3.1 Анализ медицинской документации	49
2.3.2 Методы клинического обследования	50
2.3.3 Инструментальные методы исследования	50
2.3.4 Лабораторные методы исследования	51
Статистическая обработка результатов	53
	5
	4
ГЛАВА 3 <u>ФАКТОРЫ</u> <u>РИСКА</u> И <u>ИСХОДЫ</u> <u>СРОЧНЫХ</u> <u>РОДОВ</u> У <u>ЖЕНЩИН</u> С <u>ДОРОДОВЫМИЗЛИТИЕМ</u> <u>ОКОЛОПЛОДНЫХ</u> <u>ВОД</u>	58

3.1 Анализ частоты носительства протромбогенных мутаций у женщин с дородовымизлитием околоплодных вод при доношенной беременности	58
3.2 Факторы риска дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности	60
3.3 Течение и исходы срочных родов в зависимости от тактики родоразрешения женщин с дородовымизлитием околоплодных вод.....	63
3.4 Факторы риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС у доношенных детей, рожденных женщинами с дородовымизлитием околоплодных вод	70
ГЛАВА 4 ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА, ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТАКТИКИ РОДРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С ДОРОДОВЫМИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОГО АЛГОРИТМА.....	73
4.1 Исходы родов и результаты гистологического исследования плаценты и околоплодных оболочек у женщин II и II групп.....	73
4.2 Показатели воспалительного ответа у женщин с дородовыми своевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности ...	79
4.3 Обоснование дифференцированной тактики родоразрешения женщин с дородовымизлитием околоплодных вод при доношенной беременности с учетом параметров воспалительного ответа и оценка эффективности предложенного алгоритма	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на позитивные тенденции рождаемости на современном этапе развития, удельный вес физиологических родов составляет не более 37% [Радзинский В.Е., 2011, Савельева Г.М. и соавт., 2011]. Одним из наиболее распространенных осложнений при беременности и родов является дородовое (дородовое) излитие околоплодных вод (ДИОВ), частота которого составляет 7,8–19,6% и не имеет тенденции к снижению [ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, 2007, Болотских В.М., 2011; Радзинский В.Е., 2011]. Дородовое излитие околоплодных вод занимает ведущее место среди осложнений родов у первобеременных (18,5–48,3%), часто сочетается с аномалиями родовой деятельности (24,3%) и травмами мягких тканей родового канала (32,6%) [Глухова Т.Н. и соавт., 2011; Албутова М.Л. и Казамбаева Л.В., 2006; Амирова Ж.С., 2006]. При нарастании длительности безводного периода нередко применяется медикаментозное родовозбуждение, в связи с чем дальнейшее ведение родов становится «агрессивным». По данным И.А. Аржаевой и И.А. Саловой (2011), наиболее частыми осложнениями со стороны матери при активном ведении родов, осложненных ДИОВ, являются дискоординированная родовая деятельность, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, а также преждевременная отслойка плаценты. К осложнениям со стороны плода относятся интранатальная гипоксия и асфиксия новорожденного. Следствием этого является повышение частоты родоразрешения путем операции кесарево сечение, достигающее при активной тактике ведения родов 26,4% [Савельева Г.М. и соавт., 2011]. Устранение акушерской агрессии при родоразрешении пациенток с ДИОВ является ключевым моментом снижения уровня постгипоксической заболеваемости новорожденных. Однако нарастание безводного периода увеличивает риск развития инфекционно-воспалительных осложнений, что определяет необходимость разработки критериев, указывающих на риск их развития, для выбора оптимальной тактики родоразрешения.

Цель исследования: Прогнозировать исход родов у женщин с дородовым отхождением околоплодных вод при доношенной беременности и разработать алгоритм тактики родоразрешения.

Задачи исследования:

1. Изучить факторы риска особенности течения беременности и родов у женщин с дородовым излитием околоплодных вод.
2. Определить факторы риска воспалительного характера при дородовым излитием околоплодных вод.
3. Разработать алгоритм прогнозирования и тактики родоразрешения у женщин с дородовым излитием околоплодных вод.

Материалы и методы исследования:

Материалом и методом исследования послужат 30 женщин с доношенной беременностью (контрольная группа) и 30 женщин с доношенной беременностью осложненные с дородовым излитием околоплодных вод(основная группа).

1. Клинические методы исследования (общий анализ крови, мочи, определение С-реактивного белка)
2. УЗИ исследование плода, плацентометрия, доплерометрия маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Научная новизна.

Впервые изучено факторы риска у женщин с доношенной беременностью осложненное с дородовым излитием околоплодных вод с позицией доказательной медицины. Будут изучены состояние фетоплацентарного комплекса маточно-плодового и плодово-плацентарного кровотока при дородовом отхождении околоплодных вод у женщин с доношенной беременностью.

Определены факторы воспалительного характера у женщин с дородовым излитием околоплодных вод, на основании чего будут обоснованы тактика родоразрешения с позиций воспалительного ответа.

Диагностировано истинное отхождение околоплодных вод, что определить дальнейшую тактику ведения женщин с дородовым излитием околоплодных вод с доношенной беременностью.

На основании выявленных факторов риска при дородовом излитие околоплодных вод при доношенной беременности разработан алгоритм ведение беременности и тактики родоразрешения у женщин с отхождением околоплодных вод при доношенной беременности, что может способствовало предотвращение перинатальных потерь и уменьшение гнойно-септических осложнений у женщин с дородовые излитием околоплодных вод при доношенной беременностью.

Практическая значимость: Выявление факторов риска при дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности, определение наиболее информативных лабораторных показателей могут определить выбора родоразрешения с учетом активно, активно-выжидательной и консервативно-выжидательной тактики. На основании выявляемых параметров при доношенной беременности с отхождением

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК, МЕХАНИЗМАХ ИХ ДЕСТРУКЦИИ И ТАКТИКЕ РОДРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ДОРОДОВЫМИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)

1.2. Структура и функция околоплодных оболочек

Человеческий амнион состоит из 5 отдельных слоев: эпителия, базальной мембраны, компактного слоя, слоя фибробластов и промежуточного слоя [8, 59, 117, 120]. Клетки амниотического эпителия секретируют коллаген II и III типов, а также неколлагеновые гликопротеины (ламинин, нидоген и фибронектин), участвующие в формировании базальной мембраны амниона. Компактный слой состоит из соединительной ткани и прилегает к базальной мембране, формируя основной фиброзный скелет амниона, коллаген которого секретируется мезенхимальными клетками в слое трофобласта. Интерстициальный коллаген (I и II типов) преобладает и формирует параллельные расслоения, которые сохраняют целостность амниона. Волокна коллагена V и VI типов создают соединения с эпителием базальной мембраны. Слой фибробластов состоит из мезенхимальных клеток и макрофагов внутри экстрацеллюлярного матрикса, где коллагеновые волокна формируют рыхлую сеть с островками неколлагеновых гликопротеинов. Между амнионом и хорионом лежит промежуточный слой (губчатый слой или спонгиозная зона), представленный нефибриллярной сетчатой структурой, состоящей в основном из коллагена II типа [59, 120]. Промежуточный слой амортизирует физические нагрузки, позволяя амниону скользить по нижележащему хориону, крепко прилегающему к материнской децидуальной ткани [120].

Амниотическая оболочка образует стенку резервуара, заполненного амниотической жидкостью, в которой находится плод. Основная функция

околоплодной оболочки - выработка амниотической жидкости, обеспечивающей среду для развивающегося организма и предохраняющей его от механического повреждения. Эпителий амниона принимает участие в выработке околоплодных вод и в их обратном всасывании, а также в поддержании концентрации солей в течение всей беременности. Амнион также выполняет защитную функцию, предупреждая попадание к плоду вредоносных агентов [5, 59].

1.3. Этиология и патогенез дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности

Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез ДИОВ окончательно не изучены. В норме околоплодные воды изливаются в первом периоде родов на высоте одной из схваток, когда плодный пузырь разрывается под воздействием высокого интраамниального давления. При физиологическом течении беременности одновременно с созреванием шейки матки плодовые оболочки в области внутреннего зева размягчаются: наряду с утолщением соединительной ткани истончаются слои цитотрофобласта и децидуальной оболочки, нарушаются связи между амнионом и хорионом. Это происходит под воздействием фосфолипаз, эйкозаноидов (особенно простагландина E_2), цитокинов, протеаз (эластаз, матриксных металлопротеиназ). Однако запуск аналогичных механизмов может быть обусловлен и патологическими процессами: местным воспалением (интраамниотической инфекцией), наследственной несостоятельностью соединительной ткани, неполноценной структурой оболочки после образования ретроамниальной гематомы или отслойки плаценты [45, 64, 100].

Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) разделяет факторы риска ДИОВ на две группы: материнские и маточно-плацентарные. К материнским факторам относятся: ДИОВ при предшествовавшей беременности, маточные кровотечения во время настоящей беременности, длительная терапия

глюкокортикоидами, системные заболевания соединительной ткани (синдром Элерса-Данлоса, СКВ), тупая травма живота, курение, наркомания (употребление кокаина), анемия, дефицит массы тела до беременности (ИМТ менее 19,8 кг/м²), недостаточное потребление меди и аскорбиновой кислоты, низкий социально-экономический статус, мать-одиночка. Маточноплацентарные факторы включают: аномалии развития матки, отслойку плаценты, истмико-цервикальную недостаточность, конизацию шейки матки в анамнезе, укорочение шейки матки во I триместре беременности (<2,5 см), перерастяжение матки при многоводии, многоплодной беременности (7-10% беременностей двойней осложнены ДИОВ); интраамниотическую инфекцию (хориоамнионит); многократные влагалищные исследования (но не осмотр в стерильных зеркалах или трансвагинальное УЗИ) [45, 64].

Ряд авторов придерживается биохимической теории ДИОВ, считая, что причина дородового разрыва околоплодных оболочек заключается в нарушении продукции матриксных металлопротеиназ (ММП) - протеолитических ферментов, участвующих в деструкции коллагеновых волокон околоплодных оболочек [67, 71]. Семейство ММП представляет собой цинк- и кальций-зависимые эндопептидазы, способные специфически гидролизовать основные компоненты внеклеточного матрикса [46, 57, 62,]. Главными источниками их продукции считаются активированные макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, фибробласты [57, 78,].

ММП 1, 2, 3, 7 и 9 типов присутствуют в околоплодных водах и плодовых оболочках при физиологической беременности, однако при ДИОВ количество матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 7, 8, 9, 13 изменяется [76, 100]. После протеолитической активации в экстрацеллюлярном матриксе ММП-1 расщепляет в определенном участке тройную спираль коллагенового волокна, нарушая его стабильность. Одной из причин изменения функциональной активности данного фермента может быть полиморфизм в гене ММП-1 [76, 90], но В.М. Болотских и Т.Э. Иващенко (2011) не нашли достоверных различий в частоте аллелей генов ММП-1 и ММП-3 у женщин с ДИОВ [12].

Рядом авторов установлено, что ММП-2 способна разрушать коллаген II типа, и

ДИОВассоциировано с повышением экспрессии данного фермента, особенно типа (MT1)-ММР, а также снижением уровня экспрессии его тканевого ингибитора [76,]. В то же время имеются данные, что концентрация TIMP-2 снижается при преждевременном разрыве околоплодных оболочек, обусловленном наличием внутриутробной инфекции при доношенной беременности [76]. ММР-8 расщепляет фибриллярный коллаген I, I, II, V и XI типов, а также нефибриллярный коллаген IX, XI и XII типов [100]. Н. Wang и S. Parry (2004) выявили, что некоторые однонуклеотидные замены в гене ММР-8 приводят к повышенной активности промотора . Ряд авторов относит ММР-7, -8 к антибактериальным факторам, рассматривая их повышение в качестве фактора риска восходящего инфицирования и дородового разрыва околоплодных оболочек . ММР-9 определяется в минимальных концентрациях до наступления родовой деятельности Активированная ММР-9 способствует ослаблению околоплодных оболочек через запуск процессов апоптоза посредством повышения концентрации фактора некроза опухолей (TNF) и интерлейкина-1В (IL-1В), повышая продукцию простагландинов E₂ хориоамнионом [78, 84].

Увеличение концентрации ММР, в частности ММР-1 и ММР-13 (коллагеназы-3), в амниотической жидкости при доношенной беременности наблюдается при многоводии и связано с процессом ремоделирования плодных оболочек, а также у курящих женщин в связи с иммуноингибирующими свойствами сигаретного дыма [67, 77].

Правомочность биохимической теории ДИОВподтверждается фактом, что при некоторых системных заболеваниях соединительной ткани данное осложнение встречается чаще. Дородовоеизлитие околоплодных вод является частым осложнением родов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, особенно с висцеральными и костно-мышечными проявлениями [5, 17, 24, 27, 29].

В связи с многочисленностью подобных наблюдений, ряд авторов высказывает мнение о генетической этиологии ДИОВ, а именно о полиморфизме генов, ответственных за метаболизм коллагена [63]. В 2010 году R. Romero и соавт. выявили, что однонуклеотидный полиморфизм в гене 775 гаплотипа rs1882435-

rs10178458-GNSK_634673878 ассоциирован с ДИОВпри недоношенной беременности у испанских женщин в связи с ингибированием MMP-2 [63]. Ранее Н. Wang и соавт. (2006) обнаружили вариации гена в промоторе SERPINH1. Наличие SERPINH1 - 656 T аллеля является причиной ДИОВпри недоношенной беременности, поскольку SERPINH1 кодирует 47 белок теплового шока (Hsp47). Данный белок участвует в синтезе и стабилизации коллагена и может являться фактором, влияющим на количество фибриллярного коллагена в амнионе, придавая ему прочность при растяжении. Так, при синдроме Элерса-Данлоса частота ДИОВ, по данным разных авторов, варьирует от 46,6% до 72% [61, 63]. У пациенток с отсутствием синдрома Элерса-Данлоса, но при наличии его у плода, дородовоеизлитие околоплодных вод при недоношенной беременности происходит в два раза чаще, чем в популяции, в то время как при наличии заболевания женщины и отсутствии его у плода - лишь в 20% случаев [63].

Наиболее распространенным мнением об этиологии ДИОВсреди практикующих акушеров-гинекологов является наличие инфекции [10, 22, 38]. Согласно данным доказательной медицины, более чем у одной трети беременных с ДИОВпри доношенной беременности обнаруживается инфекционный агент, который формирует воспалительный ответ организма женщины, опосредованный полиморфноядерными нейтрофильными лейкоцитами и, в меньшей степени, макрофагами [87, 91.. Хотя простагландины (особенно простагландин E₂ и F_{2a}) считаются медиаторами родов у всех млекопитающих, простагландин E₂ снижает синтез коллагена в плодовых оболочках и повышает экспрессию MMP-1 и MMP-3 фибробластами человека.

Многочисленные исследования подтверждают факт повышения риска дородового излития околоплодных вод у женщин с хроническими инфекционными заболеваниями и инфекционными осложнениями гестации. Наблюдения Н.В. Орджоникидзе и соавт. (2009) свидетельствуют, что при обострении хронического пиелонефрита во время беременности вероятность ДИОВувеличивается до 53,5-64% [10]. По данным Т.В. Дианова, Е.С. Свердлова и С.И. Кулинич (2008), частота ДИОВувеличивается до 27,6% у женщин наблюдационного профиля с наличием

инфекций цервикального канала (гонорея, хламидийная инфекция), бактериальных инфекций влагалища (вагинит, бактериальный вагиноз, кандидоз, трихомонадная инвазия и их сочетания), системных инфекций (сифилис), а также вирусных инфекций (ВПГ -

2, ЦМВ, ВПЧ) [22]. П.М. Самчук и И.А. Козловская (2008) установили, что хламидийная инфекция выявляется только у женщин с дородовым излитием околоплодных вод [51], в то время как, по данным М.Р. Морскова (2008), начало родов с дородового разрыва плодного пузыря составляет при для хламидийной инфекции только 11,8% [38], что также подтверждается исследованиями В.М. Сидельниковой (2001) [52]. Исследования Н.С. Seong и соавт. (2008) свидетельствуют, что микробная инвазия в околоплодные воды при своевременном излитии околоплодных вод у женщин с доношенной беременностью регистрируется в 19% случаев, а при ДИОВ составляет 34% . Несмотря на противоречивые данные, инфекционный фактор этиологии ДИОВ в ряде случаев, безусловно, имеет значение. S.S. Daneshmand и соавт. (2002) в своем исследовании показали, что первичным регулятором, приводящим к ДИОВ независимо от наличия или отсутствия хориоамнионита, является эндотелиальный фактор роста, определяемый в эмбриональных оболочках, а воспаление чаще возникает после излития вод .

Ряд авторов рассматривают роды как иммунологический ответ, характеризующийся секрецией хемотаксических сигналов для стимуляции проникновения лейкоцитов в ткани репродуктивной системы [82, 83, 87, 98]. Эти исследователи считают, что лейкоцитарная инфильтрация тканей матки к моменту родов наблюдается всегда (даже при отсутствии инфекции) и имеет сходство с асептическим воспалением [73]. При физиологических родах миграция лейкоцитов в ткани матки начинается за 12 часов до начала родовой деятельности и усиливается в активную фазу родов, что связано с экспрессией хемоаттрактантов и молекул адгезии децидуальной тканью [87, 91]. При этом к миометрию происходит мощный приток макрофагов, в меньшей степени - нейтрофильных лейкоцитов и Т-клеток, совпадающий с наступлением срочных родов [91, 98]. Лейкоциты и другие клетки, расположенные на границе материнских и плодовых тканей, создают специфическое

микроокружение, вызывающее коллагеноз, и способствуют разрыву плодовых оболочек в родах, хотя их роль в синтезе и регуляции биомеханических регуляторов, запускающих разрыв околоплодных оболочек, недостаточно изучена. Известно, что эти медиаторы включают в себя простагландины, цитокины, матриксные металлопротеиназы и некоторые гормоны, регулирующие экспрессию и активность энзимов, разрушающих экстрацеллюлярный матрикс мембран [87, 91]. Аналогичные медиаторы выявляются при инфекции, передающейся половым путем. Сеть сигнализаций запускается в специфической последовательности, позволяя быстро усилить взаимодействия конечных эффекторов в тесной взаимосвязи с развитием родовой деятельности [1 41]. Околоплодные оболочки также подвергаются инфильтрации макрофагами, нейтрофильными лейкоцитами и Т- лимфоцитами, которые выделяют специфические хемокины и провоспалительные цитокины, создавая их возрастающий градиент от периплацентарной зоны к зоне разрыва в околоплодных оболочках. Подобным образом повышается и Т-клеточная инфильтрация плодовых оболочек. Хемокины привлекают материнские лейкоциты в место разрыва плодовых оболочек, где эти лейкоциты (Т-клетки и нейтрофильные лейкоциты) выделяют цитокины (IL-1В и TNF), а также эластазу, коллагеназу и MMP-9, усиливают процесс коллагеноза и апоптоза плодовых оболочек и, возможно, таким образом способствуют их разрыву [91]. Рядом авторов установлено, что на фоне ДИОВ отсутствуют значимые различия в общей лейкоцитарной хемотаксической активности между разными зонами (зоной разрыва, срединной и периплацентарной зоной) в плодовых оболочках, хотя общая лейкоцитарная хемотаксическая активность при преждевременном разрыве околоплодных оболочек выше, чем при их физиологическом разрыве. Поскольку большинство привлеченных лейкоцитов являются гранулоцитами, высокий уровень хемокинов в месте разрыва влияет на миграцию гранулоцитов к месту воспаления. Высокие уровни этих цитокинов/хемокинов могут быть вовлечены в инфильтрацию гранулоцитами в зоне разрыва при ДИОВ. Таким образом, при ДИОВ даже без наличия первичной инфекции, как мать, так и плод менее защищены от инфекционных агентов и дальнейшего развития воспалительного процесса.

N.G. Reti и соавт. (2007) представили данные о роли апоптоза в этиологии разрыва околоплодных оболочек при доношенной беременности. Результаты исследований данных авторов свидетельствуют о том, что супрацервикальная область плодовых оболочек представляет собой зону с повышенным количеством маркеров апоптоза и пониженным содержанием его ингибиторов. В более ранних исследованиях имеются данные о том, что в плодовых оболочках на фоне ДИОВ при доношенной беременности повышается количество матриксных металлопротеиназ и усиливается деградация оболочки, запущенная медиаторами апоптоза [96]. Процессы апоптоза и ремоделирования коллагена могут усиливаться под воздействием увеличивающейся концентрации TNF и IL-1B, что вызывает ослабление околоплодных оболочек и может привести к их преждевременному разрыву. В течение беременности апоптоз, индуцированный действием TNF, блокируется влиянием прогестерона.

C.J. Lockwood и соавт. (2001) высказали мнение о роли осложненного течения ранних сроков беременности в развитии ДИОВ: при наличии кровотечения в первом триместре беременности происходит экстраплацентарное отложение гемосидерина, провоцирующее экспрессию клеточного фактора (TF)

- трансмембранного 45 kDa гликопротеина. Сосудистое повреждение активирует свертывание, плазменный фактор VI связывается с экстрацеллюлярным доменом периваскулярных мембраносвязывающих TF. Комплекс TF/VIa расщепляет протромбин до тромбина [100]. Тромбин ослабляет место в околоплодной оболочке, ранее пропитанное кровью, с сопутствующей индукцией в ней продукции MMP-9 и MMP-3 [66]. Тромбин также увеличивает экспрессию децидуальными клетками IL-8 - ключевого медиатора, вызывающего инфильтрацию тканей нейтрофильными лейкоцитами, что также является причиной экспрессии некоторых экстрацеллюлярных матричных деградирующих протеаз.

C.D. Stephenson и соавт. (2005) представили данные о способности тромбина повышать концентрацию MMP-9 в околоплодных оболочках, ослабляя их. Более поздние исследования M. Puthiyachirakkal и соавт. (2013) указывают на способность тромбина ослаблять компоненты экстрацеллюлярного матрикса амниона, тем самым способствуя

ДИОВ[132]. Таким образом, тромбин способен действовать как аутокринно-паракринный медиатор и способствует разрыву околоплодных оболочек.

В случае отслойки плодного яйца в первом триместре беременности нередко в последующем формируется плацентарная дисфункция. По данным О.В. Третьяковой (2008), дородовое излитие вод также может являться следствием наличия у пациенток плацентарной недостаточности, частота ДИОВ при данном осложнении составляет 23% [56].

И.А. Козловская (2009) представила данные о влиянии атмосферного давления на частоту ДИОВ: автор отмечает, что при наличии плацентарной недостаточности и снижении атмосферного давления относительно ранее зарегистрированного в течение суток удельный вес ДИОВ повышается до 74% [30].

В 2001 году J.R. Woods и соавт. предположили, что генерация активных форм кислорода разного происхождения может подвергнуть обратному развитию патологический процесс, приводящий к преждевременному излитию околоплодных вод. Авторы высказали мнение, что активные формы кислорода, генерирующиеся человеческим организмом в ответ на различные воздействия, такие как: инфекция, табакокурение, кровотечение или употребление наркотиков - способны активировать коллагенолитические системы и нарушать целостность плодовой оболочки. Эти и другие исследователи предложили использовать антиоксиданты, в частности витамины С и Е, для профилактики ДИОВ[70]. В то же время, исследования последних лет показали отсутствие эффекта подобной профилактики.

Таким образом, имеющиеся литературные сведения позволяют сделать заключение о многофакторности дородового излития околоплодных вод. Важная роль в этиологии данного осложнения принадлежит как инфекционным факторам, так и причинам неинфекционного характера, обусловленным врожденными или приобретенными нарушениями структуры соединительной ткани и особенностями формирования околоплодных оболочек. Многообразие патологических состояний, способствующих ДИОВ, свидетельствует о том, что данные женщины представляют собой неоднородную группу пациенток.

1.4. Родоразрешение пациенток с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности в аспекте риска инфекционно-воспалительных осложнений

Диагностика дородового излития околоплодных вод в большинстве случаев не вызывает сложностей. Излитие большого количества прозрачной жидкости без цвета и запаха или обнаружение амниотической жидкости в заднем своде влагалища при осмотре в стерильных зеркалах являются наиболее простыми методами диагностики разрыва околоплодных оболочек. В случаях диагностических затруднений используют «пробу кашлевого толчка» и лабораторные методы (микроскопию вагинального мазка, определение рН влагалищного содержимого и др.). Существуют и иммунологические методы диагностики ДИОВ, которые основаны на выявлении в отделяемом влагалища веществ, в большом количестве содержащихся преимущественно в околоплодных водах (протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1), плацентарного α 1-микроглобулина) [45, 64].

Тактика родоразрешения пациенток с ДИОВ при доношенной беременности до настоящего времени остается предметом научной дискуссии. Многие исследователи указывают на целесообразность активного ведения подобных родов [1]. Так, К. Li и соавт. (2011) считают необходимым проведение родовозбуждения окситоцином при безводном периоде 12 часов в связи с повышением риска гнойно-септических осложнений для матери и плода [108]. Отечественные клинические рекомендации (2013 года) ведения пациенток с ДИОВ («Дородовый разрыв плодных оболочек (дородовое излитие вод)») предполагают целесообразность выжидательной тактики при доношенной беременности не более 6 часов [44]. Необходимость активного родоразрешения обусловлена возрастанием риска инфекционно-воспалительных осложнений для матери и плода на фоне увеличения длительности безводного периода [1, 2, 19, 26]. Однако А. Pintucci и соавт. (2013) на основании анализа 1439 случаев срочных родов у пациенток с ДИОВ установили, что при использовании

выжидательной тактики до 48 часов хориоамнионит возникает в 2,3% случаев и только у 2,8% новорожденных регистрируются инфекционновоспалительные осложнения, тогда как частота родоразрешения путем операции кесарева сечения снижается до 4,5%. В связи с подобными закономерностями многие исследователи указывают на рациональность более длительной выжидательной тактики для самопроизвольного развития родовой деятельности [39, 45, 48], поскольку имеются данные об увеличении перинатального риска при использовании методов усиления сократительной способности утеромиоцитов, способствующих формированию гипертонической дисфункции матки [23, 39, 47]. Кроме того, у большинства беременных с ДИОВспонтанная родовая деятельность развивается в течение 12-24 часов после излития вод, и только 6% женщин не вступают в роды самостоятельно в течение 48 часов [45, 64]. М. Kunze и соавт. (2011) установили, что даже в группе женщин с недоношенной беременностью частота самопроизвольных родов при выжидательной тактике ведения составляет 87% [99]. Л.А. Нусейтова (2007) на основании изучения биохимических процессов и сонографических данных при выборе выжидательной тактики ведения до 24 часов установила, что созревание шейки матки и последующее развитие спонтанной родовой деятельности зафиксировано у 90% женщин с «незрелой» шейкой матки [39]. Ю.А. Шатилова (2013) рекомендует составлять прогноз развития спонтанной родовой деятельности с учетом не только биологической готовности к родам, но и оценки состояния вегетативной нервной системы [60].

В.М. Болотских (2007) предлагает использование активно-выжидательной тактики ведения родов у пациенток с доношенным сроком беременности, предполагающей медикаментозную индукцию родовой деятельности и последующее родовозбуждение при достижении оптимальной биологической готовности к родам [13]. Для ускорения «созревания» шейки матки рекомендуется использование простагландинов E₂ [85]. В последние годы для преиндукции родовой деятельности активно изучаются и внедряются препараты группы антигестагенов. В 1980 г. в лаборатории фирмы Russel Uclaf (Франция) был разработан и лицензирован первый антигестаген - мифепристон (Ru 486) [75]. В результате многолетних исследований в

клиниках Франции, Великобритании, США, Швеции, Китая и Индии были разработаны оптимальные схемы применения данного препарата. Мифепристон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, блокирует его эффекты за счет конкурентного ингибирования рецепторов [37, 49] и влияет на активность других рецепторных систем: восстанавливает чувствительность клеток миометрия к окситоцину, сниженную под действием прогестерона при доношенном сроке беременности, активирует сократительную деятельность матки, увеличивая частоту и амплитуду сокращений; изменяет соотношение цАМФ/цГМФ в цитоплазме клеток шейки матки (увеличивает уровень цАМФ и снижает уровень цГМФ), что приводит к релаксации шейки матки [16]. При приеме per os препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и на 98% связывается с белками плазмы (альбумином и кислым α_1 - гликопротеином), его абсолютная биодоступность составляет 69%. Пик его концентрации в сыворотке крови достигается через 1,5 часа после приема, период полувыведения составляет 18 часов, препарат метаболизируется в печени [43]. 20.09.2010 г. в Российской Федерации была утверждена к использованию технология применения мифепристона для подготовки шейки матки к родам (патент РФ 2179024 от 22.02.2001) и разработаны схемы индукции родовой деятельности при ДИОВ[41, 42].

На сегодняшний день предложено несколько схем применения мифепристона на фоне дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности. Так, В.М. Болотских (2011) предлагает использовать данный препарат при выборе активно-выжидательной тактики ведения родов у пациенток без хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и инфекционных осложнений гестации «незрелой» и «созревающей» шейке матки, и длительности безводного периода до 72 часов [11]. Автором предложены схемы введения препарата (патент РФ №2408375): при поступлении и через 6 или 12 часов при отсутствии родовой деятельности [42]. О.Р. Баев и соавт. (2013) рекомендуют использовать мифепристон 200 мг непосредственно после излития вод и через 6 часов [44]. Результаты Кохрановских исследований показали, что мифепристон значительно чаще, чем плацебо, вызывает «созревание» шейки матки или развитие родовой деятельности в течение 48 часов,

частота родов через естественные родовые пути повышается [92].

Важным аспектом ведения пациенток с ДИОВ является вопрос назначения профилактической антибактериальной терапии с целью снижения риска инфекционно-воспалительных осложнений у матери и плода. Л.А. Тоноян (2007) отмечает, что при увеличении безводного промежутка более 12 часов возникают дисбиотические нарушения, а после 18 часов - нарастание обсемененности родовых путей патогенной микрофлорой (облигатно-анаэробной) [55]. Многие акушеры-гинекологи считают целесообразным назначение антибиотиков при длительности безводного периода более 12 часов [13, 68, 69, 95]. М.Н. Yudin и соавт. (2009) рекомендуют использовать пенициллины или макролиды, но отмечают, что амоксициллин в сочетании с клавулоновой кислотой не следует применять из-за высокого риска развития некротизирующего энтероколита у плода [69]. Ряд исследователей предлагает использовать клиндамицин [93]. Рекомендации Национального института здравоохранения и социального развития Великобритании предполагают назначение антибиотиков при выборе выжидательной тактики через 24 часа после излития околоплодных вод [102]. Однако систематический обзор базы Cochrane (2009) показал, что в случае длительного использования антибиотиков у беременных возможно формирование резистентных штаммов микроорганизмов [88]. В то же время риск развития хориоамнионита существенно увеличивается при возрастании длительности безводного периода [65].

Диагноз хориоамнионита может быть установлен на основании клинических, микробиологических или гистологических данных. По данным А.Т.Н. Tita и W.W. Andrews (2010), в США и Великобритании данное осложнение регистрируется при доношенной беременности с частотой от 1% до 4% и осложняет течение 1-13% случаев дородового излития околоплодных вод. Исследования D.J. Roberts и соавт. (2012) показали, что гистологический диагноз хориоамнионита при доношенной беременности устанавливается в 34% случаев, а клинические проявления присутствуют лишь в 4% случаев, однако при увеличении безводного периода более 24 часов риск хориоамнионита возрастает до 40% [65]. Концентрация IL-8 и IL-6 в плазме крови увеличивается при наличии как гистологического, так и клинического

хориоамнионита, однако при наличии клинических проявлений концентрация интерлейкинов в плазме крови существенно выше (IL-6: 5,3 pg/mL и 24,5 pg/mL; IL-8: 1,5 pg/mL и 2,1 pg/mL соответственно) [65]. A.T.N. Tita и W.W. Andrews (2010) указывают на риск развития хориоамнионита при повышении в плазме крови концентраций С-реактивного белка, липополисахаридсвязывающего протеина (LBP), растворимых внутриклеточных молекул адгезии 1 (sICAM 1) и IL-6. При наличии воспалительного процесса в полости матки возможно развитие и синдрома фетального воспалительного ответа, характеризующегося активацией врожденного иммунитета с повышением в пуповинной крови концентрации IL-6, что ассоциировано с неблагоприятным перинатальным прогнозом [143]. A. Gordon и соавт. (2011) отмечают наличие воспалительного ответа в организме плода в 10,1% случаев (исследование проводилось на мертворожденных плодах) при верификации гистологического хориоамнионита в 22,6% случаев [94]. У плода также возможно развитие инфекционного процесса в форме сепсиса, септического шока, пневмонии, внутрижелудочковых кровоизлияний и повреждения белого вещества мозга, а также отсроченных осложнений вплоть до церебрального паралича [145]. D.P. Nam и соавт. (2012) сравнили риск развития сепсиса у плода в случае активного ведения родов (раннего использования родовозбуждения) и выжидательной тактики при ДИОВу женщин с доношенной беременностью; полученные результаты свидетельствуют, что риск не увеличивается и составляет 3% и 4% соответственно [111]. Напротив, по данным Abdul Quader Tahir Ismail и Soma Lohiri (2013), пролонгирование беременности при излитии околоплодных вод является существенным фактором риска развития неонатального сепсиса, смертность при котором достигает 50%. Частота неонатальной инфекции составляет 2-3%, но при верификации хориоамнионита показатель повышается в 2 раза.

Представленные литературные данные свидетельствуют о необходимости разработки критериев, адекватно указывающих на развитие воспалительного процесса в организме беременной (или угрозу его развития), для выбора тактики родоразрешения и проведения антибактериальной профилактики

возможных осложнений. Известно, что при развитии воспалительного процесса синтезируются белки острой фазы, индуцируемые и регулируемые рядом медиаторов: цитокинами, анафилаксинами и глюкокортикоидами. Особенностью белков острой фазы является их неспецифичность и высокая корреляция концентрации в крови с тяжестью заболевания, что делает их более точными и надежными маркерами воспаления в отличие от СОЭ, количества лейкоцитов и нейтрофильного сдвига [15]. Такими показателями могут служить ранние маркеры воспалительного ответа: высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухолей, прокальцитонин, интерлейкины.

С-реактивный белок (СРБ, CRP) - классический белок острой фазы, состоящий из 5 одинаковых субединиц, нековалентно связанных между собой. СРБ относится к семейству пентраксинов, одним своим участком способен определять чужеродный антиген, а другим - связываться с рецепторами С1q комплемента и с Fc-рецепторами, повышая фагоцитоз микроорганизмов [53]. При воспалении концентрация СРБ в плазме крови увеличивается в 10-100 раз, при этом имеется прямая связь между повышением уровня СРБ в крови и тяжестью, а также динамикой клинических проявлений воспалительного процесса. Поэтому СРБ является наиболее специфичным и чувствительным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза. Так, при развитии воспалительного процесса концентрация СРБ возрастает значительно в первые 6-8 часов, достигая максимальных значений в течение 12-24 часов [15, 53, 72].

Классическими методами определения СРБ в плазме/сыворотке крови являются радиальная иммунодиффузия и иммунотурбидиметрия, позволяющие произвести определение концентрации белка методом высокочувствительного анализа (с реактивный белок). Для повышения точности метода антитела к СРБ иммобилизируют на частичках латекса, что называется высокочувствительной латексной турбидиметрией с латексным усилением [15]. В современной лабораторной диагностике разработаны методы аппаратного определения концентрации высокочувствительного СРБ [74].

Большинство исследований по определению концентрации СРБ в плазме крови

у женщин с ДИОВ проводилось при недоношенной беременности. Данные о концентрации высокочувствительного СРБ в плазме крови при доношенной беременности, осложненной ДИОВ, немногочисленны. Н.Д. Watts и соавт. (1991) определили нормативные показатели концентрации СРБ у женщин с физиологической беременностью (0,7-0,9 mg/dL) и пациенток в первом периоде срочных родов (1,3 mg/dL), которые существенно превышали значения у здоровых небеременных женщин [81]. По данным М.Б. Игитовой (2010), при доношенной физиологической беременности концентрация с реактивный белок составляет $6,65 \pm 0,71$ мг/л [23]. А. Wisner и соавт. (2008) указывают на более высокую концентрацию СРБ (12,7 мг/л) у женщин с ДИОВ при доношенной беременности по сравнению с концентрацией белка у пациенток в первом периоде физиологических родов (7,2 мг/л) и у женщин с переношенной беременностью (10,2 мг/л) [80]. По данным М.Ж. Loukovaara и соавт. (2003), уровень с реактивный белок повышается у пациенток с дородовым излитием околоплодных вод при увеличении длительности безводного периода при сохраненном уровне стандартных маркеров воспаления (общего количества лейкоцитов, СОЭ), что, по мнению авторов, может отражать наличие субклинического воспалительного процесса [135]. R. Laag и соавт. (2009) обобщили немногочисленные данные литературы об информативности определения СРБ в диагностике как гистологического, так и клинического хориоамнионита при ДИОВ, однако в данном исследовании верификация гистологического и клинического диагнозов не проводилась одновременно, а относилась к различным исследованиям [103]. Критериев для выявления риска инфицирования плода и последующего развития у него сепсиса установлено не было.

Маркером, отражающим развитие системного воспалительного ответа, является прокальцитонин (PCT) - полипептид, состоящий из 116 аминокислот [14]. В обычных условиях PCT расщепляется на три молекулы: кальцитонин, катакальцин (гормоны, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен в организме человека) и М-концевой пептид. В организме человека PCT продуцируется в различных органах: щитовидной железе, печени, легких, а также в лейкоцитах; его синтез осуществляется под влиянием провоспалительных стимуляторов [14]. У здоровых людей концентрация

РСТ в плазме либо не определяется, либо составляет 0,05-0,1 нг/мл, тогда как значения более 0,5 нг/мл обычно интерпретируются как патологические. Период полураспада прокальцитонина составляет от 24 до 30 часов и является длительным в отличие от периодов полураспада других маркеров системного воспалительного ответа [14]. Так, концентрация TNF-а и IL-6 возвращается к исходному уровню через 6-8 часов [72]. Уровень прокальцитонина повышается при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе, в то время как при грибковых и вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях его уровень остается неизменным [14, 72]. Необходимо отметить, что содержание прокальцитонина в крови увеличивается только при системном воспалительном ответе, но не при наличии локальных очагов воспаления [14]. Существенным является также тот факт, что дисфункция почек мало влияет на период полувыведения прокальцитонина, что было показано в исследовании М. Meisner и соавт. (2000) . С. Cheval и соавт. (2000) установили прямую корреляционную взаимосвязь повышения концентраций СРБ и прокальцитонина при септическом шоке .

Исследования концентрации прокальцитонина у пациенток с ДИОВпри доношенной беременности немногочисленны и, в основном, являются частью тестов контрольной группы в исследованиях, посвященных дородовым родам [97]. А. Torb'e (2007) выявил у женщин с доношенной беременностью концентрацию РСТ в плазме крови, равную 0,71 нг/мл, тогда как у пациенток с ДИОВпри доношенной беременности без проявлений инфекционных осложнений концентрация белка была более высокой - 1,60 нг/мл. Автор указывает на высокий риск инфицирования плода и развития хориоамнионита при уровне прокальцитонина 1,9 нг/мл и выше . R.A. Nowman и соавт. (2013), проводившие исследование при недоношенной беременности, определили среднее значение концентрации прокальцитонина в плазме крови при наличии гистологического хориоамнионита, составляющее 0,293 нг/мл, в то время как при отсутствии признаков инфицирования последа средний уровень РСТ не превышал 0,064 нг/мл [97]. Т. Oludag и соавт. (2013) в процессе проведения исследования при преждевременных и срочных родах установили диагностический порог концентрации РСТ в плазме крови (0,54 нг/мл) у пациенток с наличием

гистологического хориоамнионита .

Таким образом, представленные данные литературы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для более точной верификации маркеров воспалительного ответа, при наличии которых у женщин с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности возможно развитие субклинического воспалительного процесса, поскольку именно данная группа пациенток нуждается в «активном» родоразрешении.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Программа исследования

I ЭТАП. Сравнительный анализ течения и исхода родов у пациенток с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности (I группа, n=30) и у женщин со своевременным излитием околоплодных вод (I группа, n=30).

Оценка факторов риска дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности: I группа (n=30), I группа (n=30).

II ЭТАП. Оценка параметров воспалительного ответа у пациенток с

дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности (I группа, n=30) и у женщин со своевременным излитием околоплодных вод (I группа, n=30). Проспективное когортное исследование.

III ЭТАП. Разработка, внедрение и оценка эффективности алгоритма дифференцированной тактики ведения женщин с дородовым излитием околоплодных вод с учетом параметров воспалительного ответа.

Внутрибольничное, нерандомизированное, интервенционное, контролируемое исследование (n=30). Группа (n=30) – родоразрешение с учетом факторов риска и показателей воспалительного ответа.

Клинической базой исследования явилась Городской родильный комплекс. Родильный комплекс является клинической базой кафедры акушерства и гинекологии № 1.

2.2 Общая характеристика материала исследования

Характеристика пациенток I и II групп. Социальная характеристика женщин представлена в таблице 1. Средний возраст женщин существенно не различался и составил $25,6 \pm 0,4$ года у рожениц с ДИОВи $25,4 \pm 0,3$ года у женщин I группы ($p =$). В

обеих группах преобладали пациентки оптимального репродуктивного возраста (от 21 года до 35 лет).

Таблица 1 - Социальная характеристика женщин I и I групп

Признак	Группы женщин				
	I(n=30)		I (n=30)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст, лет					
21-25	15	50	12	56.6	0,921
26-30	5	16.67	8	26.6	0,652
31-35	5	16.67	6	20	0,580
Старше 35	5	16.67	4	13.3	0,097
Профессия					
Учащиеся	8	26.6	7	23.3	0,092
Служащие	4	13.3	3	10	0,160
Рабочие	4	13.3	5	16.67	0,366
Домохозяйки	14	46.6	15	50	0,243
Семейное положение					
Брак зарегистрирован	21	93.3	18	96.6	0,084
Брак не зарегистрирован	5	16.67	7	36.6	0,015
Одинокая	4	13.3	5	16.67	0,370

Практически по всем социальным параметрам женщины групп сравнения были сопоставимы. Единственное различие заключалось в том, что количество женщин, состоящих в незарегистрированном браке, в группе беременных со своевременным излитием околоплодных вод было существенно больше (17,8% и 28,7%, $p=0,015$).

Таким образом, в рамках нашего исследования прослеживается влияние возраста и социального статуса беременных на вероятность дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности, однако значимого влияния курения не выявлено, что несколько отличается от данных других исследователей [79].

Средний возраст наступления менархе в группах сравнения был одинаковым и составил $13,4 \pm 0,11$ года в I группе и $13,4 \pm 0,09$ года во I группе ($p=0,871$). Раннее менархе в I группе женщин имело место в 7 случаях (4,5%), во I группе - у 18 женщин (5,7%, $p=0,716$). Частота позднего менархе также не имела статистически

значимых различий (2,6% и 1,6% соответственно, $p=0,721$).

Таблица 2 - Особенности гинекологического анамнеза женщин I и I групп

Гинекологические заболевания в анамнезе	Группы женщин			
	I (n=30)		I (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Воспалительные заболевания	17	10,8	33	10,5
Гормонально-зависимые заболевания	12	7,7	38	12,1
Фоновые заболевания шейки матки	35	22,3	101	32,2
Бесплодие	5	3,2	11	3,5
Опухоли и опухолевидные образования яичников	1	0,6	10	3,2
Нарушение менструальной функции	4	2,6	28	8,9
Без гинекологических заболеваний	58	37,2	104	33,1

Удельный вес гинекологических заболеваний в анамнезе пациенток сравниваемых групп отражен в таблице 2. Как видно из таблицы, удельный вес женщин без гинекологических заболеваний в группах сравнения был сопоставим (37,2% и 33,1%, $p=0,471$). У беременных с дородовым излитием околоплодных вод достоверно реже встречались фоновые заболевания шейки матки (22,3% и 32,2%, $p=0,034$), тогда как воспалительные заболевания органов малого таза регистрировались с одинаковой частотой (10,8% и 10,5%, $p=0,958$). Удельный вес гормонально-зависимых заболеваний гениталий, бесплодия и опухолей и/или опухолевидных образований яичников не имел статистически значимых различий, однако нарушения менструальной функции в группе женщин с дородовым излитием околоплодных вод наблюдались достоверно реже (2,6% и 8,9%, $p=0,017$).

Акушерский анамнез беременных I и I групп (таблица 3) не имел существенных различий, удельный вес первородящих и повторнородящих женщин в группах сравнения был практически одинаковым.

Таблица 3 - Особенности акушерского анамнеза беременных I и II групп

Анамнестические данные	II группы женщин			
	I(n=30)		II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Первобеременные	11	36.3	16	53.3
Первородящие	16	53.3	18	60
Повторнородящие	14	46.6	12	40
Аборты (всего)	2	6.6	2	6.6
Самопроизвольные аборты в анамнезе	1	3.3	2	6.6
2 аборта в анамнезе	2	6.6	1	3.3
3 и более абортов	4	13.	1	3.3

Таким образом, в рамках данного исследования не выявлено существенного влияния акушерского паритета на вероятность дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности.

Изучение терапевтического анамнеза выявило наличие экстрагенитальных заболеваний у большинства женщин обеих групп: у 30 пациенток II группы (75,2%) и у 30 женщин I группы (77,7%, $p=0,616$). Анализ частоты и структуры хронических заболеваний инфекционно-воспалительного характера (таблица 4) позволил установить достоверно более высокий удельный вес заболеваний почек и мочевыводящих путей в группе женщин с дородовым излитием околоплодных вод (21,0% и 12,7%, $p=0,027$).

воспалительного характера у беременных I и II групп

Таблица 4 - Удельный вес соматических заболеваний инфекционно

Хроническое инфекционное заболевание	II группы женщин			
	I(n=30)		II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	10	21,0	18	12,7
Бронхо-легочные заболевания	5	2,6	5	4,5
Заболевания ЛОР-органов	5	9,6	2	15,0
Сифилис и туберкулез		3,8		2,5
Наличие двух и более очагов бактериальной инфекции	10	9,6	5	7,6
Вирусные гепатиты В и С		5,1	10	3,2

Удельный вес соматических заболеваний неинфекционного характера

представлен в таблице 5. В I группе женщин с более высокой частотой (24,2% и 16,2%, $p=0,049$) наблюдался синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, оцененный по критериям Т.Ю. Смольновой (2003) [58].

Таблица 5 - Удельный вес соматических заболеваний неинфекционного характера у беременных I и II групп

Заболевание	Группы женщин			
	I(n=30)		II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Миопия	10	10,8	11	5,7
Варикозная болезнь нижних конечностей	5	10,2	4	9,6
Ожирение	10	8,9	12	8,6
Дефицит массы тела	3	11,5	1	9,6
Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани		24,2		16,2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	2	7,7	2	4,1

Осложнения беременности у пациенток I и II групп представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Удельный вес осложнений гестации у женщин I и II групп

Осложнения беременности	Группы женщин				P
	I(n=30)		II (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Ранний токсикоз	8	5,1	15	4,8	
Угрожающий аборт в I триместре	20	14,0	5	19,7	
Частичная отслойка плодного яйца	2	3,8	10	6,4	
Результаты ультразвукового обследования	нового обследования				
Гемодинамические нарушения МПК во I триместре (IA тип)	12	7,0	10	10,2	
Гемодинамические нарушения МПК в II триместре (IA тип)	8	6,4	10	4,5	
Гемодинамические нарушения ИИК во I триместре (III тип)	4	2,6	4	3,8	
Гемодинамические нарушения ИИК в II триместре (ГВ тип)	2	7,7	2	12,7	
Задержка роста плода	2	8,3	2	3,5	
Маловодие	2	6,4	2	5,4	
Многоводие		9,6		8,6	

Примечание: МПК - маточно-плацентарный кровоток, ППК - плодово-плацентарный кровоток.

Как видно из таблицы, по результатам ультразвукового обследования был установлен ряд особенностей формирования фетоплацентарной системы: в группе женщин с дородовым излитием околоплодных вод во I триместре гестации в 6 раз чаще выявлялись низкая плацентация и предлежание плаценты (17,2% и 2,9%, $p < 0,001$). Вероятно, данные осложнения могут способствовать нарушению формирования околоплодных оболочек. Следует отметить, что у пациенток с ДИОВ достоверно чаще регистрировалась задержка роста плода (8,3% и 3,5%, $p = 0,045$), что свидетельствует о наличии плацентарной дисфункции.

Инфекционно-воспалительные заболевания женщин во время беременности представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Удельный вес острых инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности у женщин I и II групп

Заболевание	II группы женщин			
	I (n=30)		II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гестационный пиелонефрит во I триместре	7	4,5	5	2,9
Гестационный пиелонефрит в II триместре	0	0	5	1,6
Заболевания ЛОР-органов и бронхо-легочные заболевания	5	3,2	4	1,2
Острые во I триместре	2	1,3	2	0,6
ОРВИ в I триместре	4	3,8	2	2,5
ОРВИ во II триместре	2	1,3	2	3,8
ОРВИ в II триместре	3	1,9	4	2,5
Острая ВПЧ-инфекция	0	0	1	0,9
Herpes labialis, genitalis	2	1,3	1	0,3
Инфекционно-воспалительные заболевания в I триместре, всего	2	6,4	1	4,8
Инфекционно-воспалительные заболевания во I триместре, всего	1	8,3	1	9,2
Инфекционно-воспалительные заболевания в II триместре, всего	1	5,7	1	4,8
Острая вирусная инфекция во время беременности, всего	1	8,3	1	9,2

Как видно из таблицы, в II группе женщин достоверно чаще наблюдались

неспецифические вагиниты во время беременности (27,4% и 18,8%, $p=0,044$).

Таким образом, в рамках нашего исследования у беременных с дородовым излитием околоплодных вод выявлено увеличение частоты неспецифических вагинитов во время беременности, хронических воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей и более высокий удельный вес соматических заболеваний неинфекционного характера, связанных с нарушением структуры коллагена.

Характеристика женщин II и III групп. Возраст беременных в группах сравнения варьировал в пределах от 17 до 42 лет и не имел достоверных различий (таблица 8). Средний возраст беременных II группы составил $27,8 \pm 0,7$ года, III группы - $27,6 \pm 0,6$ года ($p=0,895$).

Таблица 8 - Возрастной состав и социальный статус женщин I и II групп

Признак	Группы женщин			
	II (n=30)		III (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Возраст, годы				
До 20	2	3,3	7	9,6
21-25	8	13,3	20	28,7
26-30	10	68,2	1	38,4
31-35	5	8,3	1	13,7
Старше 35	5	6,6	1	9,6
Социальный статус				
Учащиеся	5	8,3	4	5,5
Служащие	5	8,3	40	54,8
Рабочие	12	20	11	15,0
Домохозяйки	8	63,3	18	24,7

Характеристика социального статуса беременных (таблица 8) демонстрирует, что в обеих клинических группах преобладали домохозяйки (46,9% и 54,8%, $p=0,415$), удельный вес представительниц других социальных групп не имел статистически значимых различий.

В зарегистрированном браке состояла 61 пациентка I группы (75,3%) и 57 беременных II группы (78,1%, $p=0,939$). В гражданском браке состояли

соответственно 15 и 13 пациенток (18,5% и 17,8%, $p=0,924$); одинокими были 5 женщин I группы и 3 женщины I группы (6,2% и 4,1% соответственно, $p=0,832$).

Средний возраст наступления менархе не имел достоверных различий и составил $13,1\pm 0,1$ года в I группе и $13,1\pm 0,1$ года в I группе ($p=0,936$).

женщин I и II групп

Таблица 9 - Удельный вес гинекологических заболеваний в анамнезе

Гинекологические заболевания в анамнезе	Группы женщин			
	I (n=30)		II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Воспалительные заболевания	8	9,9	9	12,3
Носительство <i>Syphilis trachomatis</i>	1	5,8	1	7,8
Гормонально-зависимые заболевания матки и придатков	1	3,7	3	4,1
Фоновые заболевания шейки матки	5	16,0	2	19,2
Бесплодие	2	3,7	1	1,4
Опухоли яичников	3	4,9	2	2,7
Нарушения менструальной функции	5	3,7	2	2,7
Без гинекологических заболеваний	5	63,0	10	63,0

Частота осложнений беременности представлена в таблице 12. У пациенток II группы достоверно чаще регистрировались угроза прерывания беременности (43,2% и 21,9%, $p=0,008$), низкая плацентация и предлежание плаценты во I триместре (48,1% и 31,5%, $p=0,05$). Следует отметить, что у женщин с ДИОВ достоверно реже регистрировалось многоводие (7,4% и 21,9%, $p=0,019$), тогда как удельный вес пациенток с маловодием был сопоставимым (1,2% и 2,7%, $p=0,928$).

групп

Таблица 12 - Удельный вес гестационных осложнений у беременных I и II

Осложнение беременности	Группы женщин			
	I (n=30)		II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Угрожающий аборт в I триместре	23	28,4	15	20,5
Частичная отслойка плодного яйца	3	3,7	5	6,8
Угроза прерывания беременности во I триместре	35	43,2	16	21,9
Угрожающие преждевременные роды в II триместре	5	6,2	6	8,2
Гестационный сахарный диабет	4	4,9	1	1,4
Преэклампсия умеренная	6	7,4	3	4,2
Низкая плацентация и предлежание плаценты во I триместре	39	48,1	23	31,5
Задержка роста плода (по УЗИ)	7	8,6	7	9,6
Маловодие	1	1,2	2	2,7
Многоводие	6	7,4	16	21,9
Гемодинамические нарушения МПК во I триместре (IA тип)	5	6,2	6	8,2
Гемодинамические нарушения МПК во II триместре (IA тип)	7	8,6	4	5,5
Гемодинамические нарушения ШПК во I триместре (Ш тип)	0	0	1	1,4
Гемодинамические нарушения ШПК во II триместре (!B тип)	2	2,5	1	1,4
Острые инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности				
Гестационный пиелонефрит	7	8,6	8	11,0
Заболевания ЛОР-органов	8	9,8	6	8,2
ОРВИ в I триместре	1	1,2	2	2,7
ОРВИ во I и II триместрах	8	9,8	6	8,2
Острая ЦМВИ и герпесвирусная инфекция	1	1,2	2	2,7
Неспецифический вагинит	43	53,1	27	37,0
Рецидивирующий бактериальный вагинит	15	18,5	5	6,8

Примечание: МПК - маточно-плацентарный кровоток, ШПК - плодово-плацентарный кровоток.

Таблица 14 - Удельный вес гестационных осложнений у беременных

Осложнение беременности	Г руппы женщин			
	I (n=30)		II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Угрожающий аборт в I триместре	21	21,0	24	24,0
Частичная отслойка плодного яйца	5	5,0	4	4,0
Угроза прерывания беременности во I триместре	26	26,0	39	39,0
Угрожающие преждевременные роды в II триместре	8	8,0	9	9,0
Преэклампсия умеренная	7	7,0	7	7,0
Г естационный пиелонефрит	9	9,0	8	8,0
ОРВИ во I и II триместрах	12	12,0	9	9,0
Бактериальный вагинит	29	29,0	35	35,0
Низкая плацентация во I триместре беременности	39	39,0	33	33,0
Задержка роста плода (по УЗИ)	17	17,0	9	9,0
Маловодие	3	3,0	1	1,0
Многоводие	4	4,0	7	7,0
Г емодинамические нарушения МПК (IA тип)	14	14,0	10	10,0
Г емодинамические нарушения Ш1К (!B тип)	2	2,0	8	8,0

Примечание: МПК - маточно-плацентарный кровоток, ППК - плодовоплацентарный кровоток.

2.3 Методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований

2.3.1 Анализ медицинской документации

Для каждой единицы наблюдения была разработана карта обследования, включающая данные о течении беременности путем выкопировки из истории родов (УФ № 096/У). Раздел данных из медицинской документации женской консультации содержит параметры, отражающие возраст беременной, весо-ростовые показатели, сроки появления первой менструации и начала половой жизни, наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, исходы предыдущих беременностей, заболевания во время настоящей беременности, течение

беременности, результаты стандартного клинико-лабораторного и ультразвукового обследования, данные о госпитализации и лечении беременной. Особое внимание уделялось наличию хронических очагов инфекции, а также перенесенным острым вирусным и бактериальным инфекциям во время беременности. Данные о родах и течении послеродового периода заносились в раздел «роды» и содержали параметры, позволяющие оценить продолжительность родов, характер осложнений и пособий в родах и послеродовом периоде, оперативных вмешательств. Выкопировка данных из истории развития новорожденного включала антропометрические показатели и функциональное состояние ребенка в момент рождения, а также состояние его здоровья и заболевания в период пребывания в родильном доме.

2.3.2 Методы клинического обследования

При обследовании беременных и рожениц проводилось антропометрическое, общеклиническое и специальное акушерское исследование.

Течение послеродового (послеоперационного) периода оценивали по наличию и частоте осложнений, продолжительности пребывания женщины в стационаре после родоразрешения.

2.3.3 Инструментальные методы исследования

В течение беременности все женщины были обследованы в соответствии с отраслевыми стандартами в акушерстве. В рамках стандартной скрининг-программы всем беременным было проведено ультразвуковое исследование с доплерометрией на аппаратах экспертного класса **Voluson E8, Toshiba Aplio XG, а также «SonoHne-Elegra (Simens)» и «ALOKA - SSD-2000»**. Оценка гемодинамических нарушений маточноплацентарного (МПК) и плодово-плацентарного (ППК) кровообращения производилось по классификации М.В. Медведева (1990), в которой выделены три степени тяжести гемодинамических нарушений: I степень: А - нарушение МПК; В -

нарушение ППК при сохраненном МПК; I степень: одновременное нарушение МПК и ППК, не достигающее критических значений; II степень: критическое нарушение ППК при сохраненном или нарушенном МПК [34, 35].

Задержка роста плода диагностировалась в соответствии с процентильными таблицами с выделением гипотрофического типа (асимметричная форма - низкая масса тела при нормальной длине), гипопластического типа (симметричная форма - пропорциональное уменьшение всех фетометрических параметров, характеризующееся уменьшением массы тела и его длины), диспластический тип (смешанная форма - непропорциональное отставание всех фетометрических параметров, с преимущественным отставанием длины конечностей и размера живота плода, характеризующихся значительным уменьшением массы тела и его длины) [32, 33].

2.3.4 Лабораторные методы исследования

Метод высокочувствительного анализа определения концентрации С-реактивного белка (с реактивный белок). Исследование концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови осуществлялось методом стандартных сывороток. Принцип определения основан на измерении концентрации СРБ методом кинетики фиксированного времени путем фотометрического измерения реакции антиген-антитело между антителами к человеческому СРБ, иммобилизованными на полистироловых частицах, и СРБ, присутствующего в пробе. Результаты исследования выражали в мг/л, чувствительность теста составляет 0,1 мг/л.

Исследования у женщин II группы выполнены однократно на фоне дородового излития околоплодных вод без родовой деятельности, у рожениц II группы - однократно в латентную фазу первого периода родов (при раскрытии маточного зева не более 4 см). У пациенток V группы исследования проведены первоначально на фоне дородового излития околоплодных вод и повторно - в динамике, в случае отсутствия спонтанной родовой деятельности в течение 6 часов. Обязательным

условием для исследования являлось отсутствие активных очагов инфекции.

2.4 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных результатов производилась методом вариационной статистики, оценка достоверности различий количественных показателей производилась по критерию t таблиц Стьюдента.

Из полученных в отдельных исследованиях переменных вычислялись:

1. Среднее арифметическое - M .
2. Среднее квадратичное отклонение (σ):

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum a^2}{n-1}}$$

3. Средняя квадратическая ошибка (m):

При этом методе для каждой группы вычисляют средние арифметические M_1 и M_2 , их среднеквадратические ошибки m_1 и m_2 , исходя, из которых по указанной формуле вычисляют показатель существенности различия t :

Затем по таблице Стьюдента находят вероятность различия p на пересечении вычисленного показателя существенности различия t и величины

$$N = m_1 + n_2 - 2$$

Перед каждым вычислением достоверности различий между количественными признаками, а также для выбора критерия корреляции количественных признаков оценивали нормальность распределения этих количественных признаков по критерию Колмогорова - Смирнова.

В случае ненормального распределения количественных признаков или неравенстве дисперсий применялся [/]-критерий Манна - Уитни.

Для расчета коэффициента корреляции вычисляли квадрат каждого отклонения ($a_1^2 \dots a_n^2, b_1^2 \dots b_n^2$), сумму квадратов отклонений для каждого процесса (Sa и Sb) и из последних - максимальную сумму произведений отклонений S_{max} :

Расчет коэффициента корреляции r производили по формуле:

СлннС

Для получения коэффициентов корреляции факторов, имеющих различные виды распределения, использовался непараметрический метод корреляции Г Spearman.

Основной статистический анализ (среднее значение, стандартное отклонение, коэффициент корреляции, достоверность различий по t-критерию Стьюдента, U-МаннаУитни, парный t-тест Стьюдента) выполнялся с использованием статистической компьютерной программы SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., США; лицензия № 775050001).

Понятие клинической информативности лабораторных показателей

включало комплекс рассчитываемых с позиций клинической эпидемиологии (доказательной медицины) характеристик: чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия (likelihood ratio), диагностического порога (cut-off level). Общепринятым способом оценки клинической информативности диагностических тестов является ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis) [79, 89, 155], для которого в настоящее время разработаны специальные компьютерные программы. Наилучшей программой в этой группе, по мнению специалистов, является MedCalc 9.1.0.1 для Windows [79], которую мы применили в нашей работе (Серийный номер: 9SPP9-WA699-KY8MK-565PF).

Чувствительность и специфичность параметров оценивалась с помощью ROC-анализа следующим образом:

Чувствительность - вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни (доля истинно положительных результатов теста):

$$\text{Чувствительность} = a / a + b,$$

где: a - количество пациентов с заболеванием с наличием признака; b

- общее количество пациентов с заболеванием.

Специфичность - вероятность отрицательного результата теста в отсутствии заболевания (доля истинно отрицательных результатов теста):

$$\text{Специфичность} = d / d + c,$$

где: d - количество пациентов без заболевания с отсутствием признака; c -

общее количество пациентов без заболевания.

Неоднозначность факторов риска дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности потребовала эпидемиологического подхода к их определению. С этой целью производился расчет показателей относительного риска [21].

Таблица 15 - Определение относительного риска осложнения

Признак	Количество людей, подверженных воздействию фактора	Количество людей, не подверженных воздействию фактора
Количество заболевших	X_1	X_0
Количество незаболевших	$N_1 - X_1$	$N_0 - X_0$
Количество исследуемых в начале обследования	N_1	N_0
Относительный риск заболевания (IP-ratio)	$X_1 N_0 / X N_1$	

Относительный риск (ОР) демонстрирует, во сколько раз увеличивается соответствующий показатель при воздействии исследуемого фактора. Для вычисления показателя использовались четырехпольные таблицы (таблица 15) [54]. Условием для расчета ОР являлось наличие не менее 20 пациенток с наличием исследуемого фактора среди обследованных женщин.

ГЛАВА 3 ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ СРОЧНЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ДОРОДОВЫМИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

3.3 Течение и исходы срочных родов в зависимости от тактики родоразрешения женщин с дородовым излитием околоплодных вод

В I группе беременных у 8 пациенток (5,1%) дородовое излитие околоплодных вод произошло при «незрелой» шейке матки (оценка по модифицированной шкале Bishop, 1964) [44], у 76 женщин (48,4%) - при «недостаточно зрелой» и у 73 (46,5%) - при наличии «зрелой» шейки матки.

Осложнения и пособия в родах и послеродовом периоде у женщин I и II групп представлены в таблице 18.

Из представленных данных видно, что в группе женщин с дородовым излитием околоплодных вод преобладали такие показания, как неэффективность родовозбуждения (21,9%), наличие «незрелой» шейки матки (21,9%) и слабость родовой деятельности (21,9%), в то время как в группе пациенток со своевременным излитием околоплодных вод наиболее частым показанием к операции явилась слабость родовой деятельности (47,8%, $p=0,022$).

Следует отметить, что у женщин с дородовым излитием околоплодных вод значительно чаще имели место быстрые и стремительные роды (у 29 пациенток, что составляет 18,5%), тогда как в группе рожениц со своевременным излитием околоплодных вод - у 32 женщин (10,2%, $p=0,017$).

Существенных различий в частоте выявления субинволюции матки в послеродовом периоде установлено не было (9,6% и 5,4%, $p=0,136$).

Масса тела новорожденных I группы варьировала от 2370 г до 4900 г, II группы - 2530 г до 4600 г. Средняя масса тела детей I группы была достоверно ниже и составила $3374,1 \pm 37,4$ г (II группы - $3484,5 \pm 24,2$ г, $p=0,011$). Рост новорожденных I группы варьировал от 46 см до 59 см, II группы - от 46 см до 56 см. Средний рост детей I группы составил $51,9 \pm 0,2$ см, II группы - $52,3 \pm 0,2$ см ($p=0,336$). Антропометрические показатели новорожденных сравниваемых групп, представленные в таблице 20,

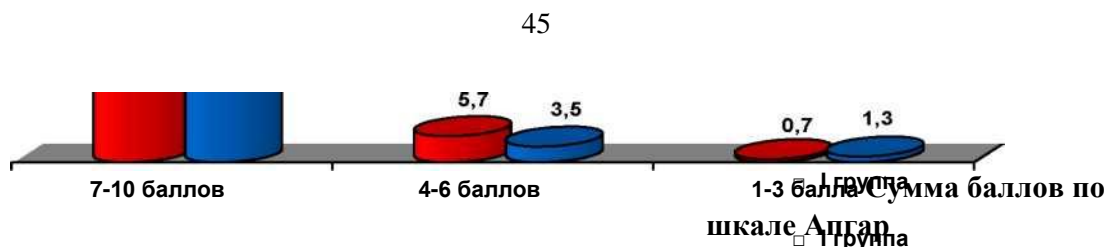
демонстрируют, что у детей, рожденных матерями I группы, достоверно чаще регистрировалась масса тела до 3000 г (21,7% и 11,5%, $p=0,05$) и рост до 50 см (14,0% и 6,3%, $p=0,010$).

Таблица 20 - Антропометрические показатели новорожденных I и I групп

Показатели	Группы новорожденных				
	I (n=30)		I (n=30)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Масса тела, г					
До 3000	10	33,7	18	60,5	0,05
От 3000 до 3999	15	50,7	10	33,0	0,164
4000 и более	5	16,6	2	6,1	0,258
Рост, см					
До 50	8	26,6	6	20,3	0,010
От 50 до 55	16	53,3	16	53,0	0,260
более 55	6	20	8	26,7	0,539

Таким образом, беременность у женщин с дородовым излитием околоплодных вод значительно чаще завершалась рождением детей с задержкой роста, что согласуется с данными других авторов [30].

93,6



$p > 0,05$.

Рисунок 2 - Оценка состояния новорожденных I и II групп по шкале Апгар на первой минуте после рождения

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой минуте жизни (рисунок 2) не выявила статистически значимых различий. Тем не менее, различные заболевания в раннем неонатальном периоде значительно чаще наблюдались у детей, рожденных матерями с дородовым излитием околоплодных вод (таблица 21): у 67 детей I группы (42,7%) и у 73 новорожденных (23,2%) II группы ($p < 0,001$). У новорожденных I группы достоверно чаще наблюдалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (25,5% и 16,2%, $p = 0,023$).

раннем неонатальном периоде

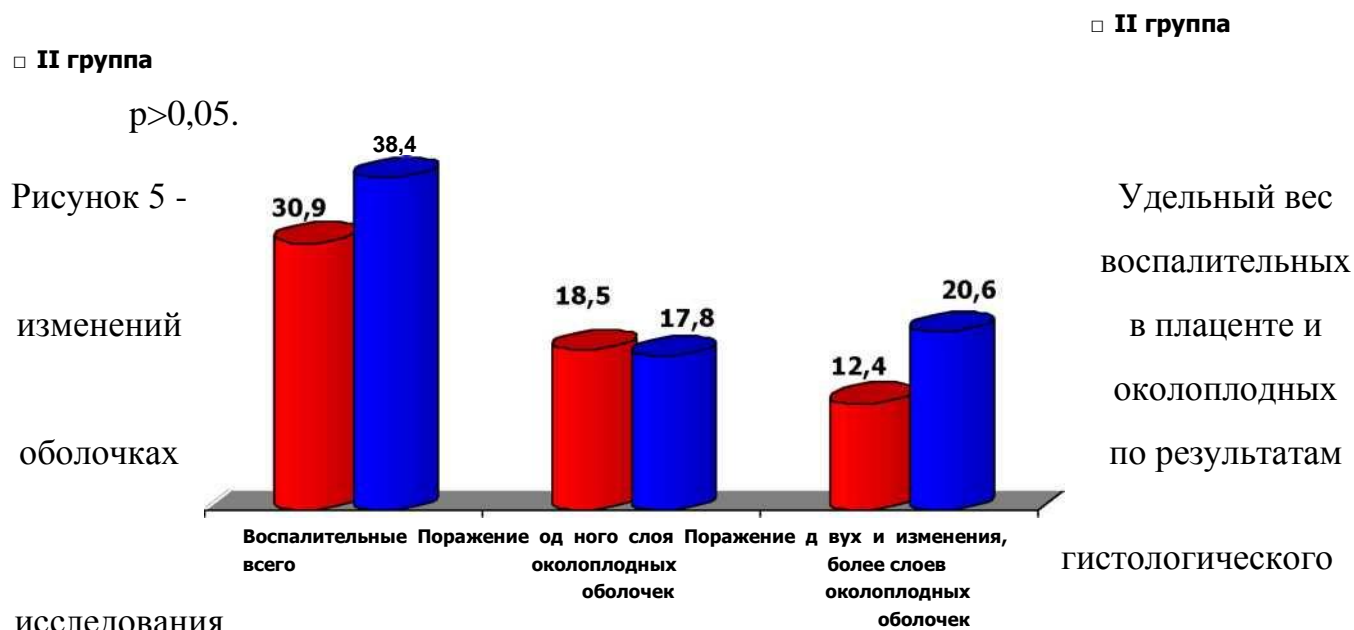
3.1 Исходы родов и результаты гистологического исследования плаценты и околоплодных оболочек у женщин II и III групп

В II группе беременных у трех пациенток (3,7%) дородовое излитие околоплодных вод произошло при «незрелой» шейке матки (оценка по модифицированной шкале Bishop, 1964) [44], у 42 женщин (51,9%) - при «недостаточно зрелой» и у 36 (44,4%) - при наличии «зрелой» шейки матки. У 63 беременных (77,8%) развилась спонтанная родовая деятельность, в том числе у 54 пациенток (66,7%) - в течение 6 часов после излития вод, у 8 (9,9%) - в период от 6 до 12 часов, у одной (1,2%) - через 24 часа; 7 беременным с ДИОВ (8,6%) проводилась индукция родовой деятельности мифепристоном (200 мг однократно) при длительности безводного периода до 6 часов, в том числе двум из них (2,5%) проведено последующее родовозбуждение окситоцином; 7

пациенткам (8,6%) проводилось только родовозбуждение окситоцином при безводном периоде от 4 часов до 25 часов, и 4 беременные (4,9%) отказались от индукции родов и родовозбуждения и были родоразрешены путем операции кесарева сечения при безводном периоде от 6 до 12 часов.

В II группе пациенток наблюдалась более высокая частота родоразрешения путем кесарева сечения (19,8% и 6,8%, $p=0,036$). Среди показаний к операции преобладали сочетанные показания (в 7 случаях, что составляет 43,7%), а также интранатальный дистресс плода (в 5 случаях, т.е. 31,3%).

Средняя продолжительность родов и безводного периода у рожениц II и IV групп представлена в таблице 26: у рожениц с дородовым излитием околоплодных вод длительность I периода родов практически не зависела от акушерского паритета и составила у первородящих $6,7 \pm 0,5$ часа, у повторнородящих - $6,5 \pm 0,5$ часа ($p=0,70$). Кроме того, установлено существенное увеличение продолжительности как первого, так и второго периодов родов у повторнородящих женщин II группы в сравнении с показателями пациенток III группы.



последа у женщин I и II групп

Достоверных различий в частоте поражения двух и более слоев околоплодных оболочек (хориодецидуите, хориоамнионите, сочетании децидуита с хориоамнионитом, виллизуитом и/или интервиллизуитом) также установлено не было: у 10 женщин I группы (12,4%) и у 15 пациенток II группы (20,6%, $p=0,246$).

Таблица 28 - Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови беременных I и II групп с факторами риска дородового излития околоплодных вод инфекционно-воспалительного характера, мг/л ($M\pm m$)

Заболевания	Группы женщин				
	I (n=30)		II (n=30)		p
	n	$M\pm m$	n	$M\pm m$	
Инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	17	$6,68\pm 1,25$	12	$6,58\pm 1,65$	0,946
Бактериальный вагинит во время беременности	43	$6,30\pm 0,98$	27	$8,77\pm 1,37$	0,130
Бактериальный вагинит в II триместре	23	$6,48\pm 0,89$	11	$7,75\pm 2,10$	0,518
Рецидивирующий бактериальный вагинит	15	$6,11\pm 1,96$	5	$6,54\pm 1,72$	0,804

Оценка показателей **с реактивного белка** в II группе беременных в зависимости от длительности безводного периода на момент исследования позволила установить, что средний показатель у пациенток с безводным периодом до 6 часов (n=69) составил $6,32 \pm 0,65$ мг/л, от 6 до 12 часов и более (n=12) - $4,27 \pm 1,10$ мг/л (p=0,207). Таким образом, существенных различий в показателях воспалительного ответа у пациенток с дородовым излитием околоплодных вод в зависимости от длительности безводного периода не установлено. Следует отметить, что в рамках нашего исследования были обследованы две пациентки с отсутствием факторов риска инфекционновоспалительного характера и длительностью безводного периода более 24 часов, показатели с реактивный белок составили 3,50 мг/л и 6,17 мг/л.

При наличии воспалительных изменений в плаценте и околоплодных оболочках показатели абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов у женщин II группы существенно не отличались от параметров пациенток II группы ($10,03 \pm 0,93 \times 10^9$ /л и $8,15 \pm 0,55 \times 10^9$ /л, p=0,860). В то же время при анализе показателей с реактивный белок (таблица 29) у пациенток с воспалительными изменениями в последе были установлены существенные различия: среднее значение с реактивный белок у женщин II группы составило $8,31 \pm 1,02$ мг/л, II группы - $5,20 \pm 0,78$ мг/л (p=0,025), причем по мере увеличения распространенности воспалительного процесса в околоплодных оболочках концентрация с реактивного белка возрастала.

Таблица 29 - Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови беременных II и II групп в зависимости от наличия или отсутствия воспалительных изменений в плаценте и околоплодных оболочках,

мг/л (M±m)

Воспалительные изменения в последе	Г группы беременных				
	II (n=30)		II (n=30)		p
	n	M±m	n	M±m	
Отсутствуют	56	4,54±0,60	45	5,99±0,76	0,137
Воспалительные изменения в последе имеются, всего	25	8,31±1,02	28	5,20±0,78	0,025
Поражение одного слоя околоплодных оболочек	15	5,86±0,75	18	4,90±1,90	0,681
Поражение двух и более слоев оболочек	10	12,05±1,55	10	8,67±1,30	0,122

При базальном или париетальном децидуите среднее значение **с реактивный белок** у пациенток с ДИОВ составило $5,86 \pm 0,75$ мг/л, тогда как при поражении двух и более слоев околоплодных оболочек концентрация **с реактивный белок** у пациенток II группы составила $12,05 \pm 1,55$ мг/л и существенно превысила показатель при наличии воспалительных изменений в одном слое околоплодных оболочек ($p < 0,001$). Таким образом, в рамках нашего исследования у женщин с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности установлена взаимосвязь между концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка и наличием (и степенью выраженности) воспалительных изменений в последе.

При анализе показателей абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови установлено достоверное увеличение показателя у женщин II группы при поражении двух и более слоев околоплодных оболочек ($13,60 \pm 1,53 \times 10^9$ /л, в II группе - $7,80 \pm 0,74 \times 10^9$ /л, $p = 0,002$), тогда как при воспалительных изменениях в одном слое околоплодных оболочек существенных различий не установлено ($7,56 \pm 0,64 \times 10^9$ /л и $7,28 \pm 0,83 \times 10^9$ /л, $p = 0,796$).

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что при наличии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и инфекционных осложнений гестации, а также воспалительных изменений в плаценте и околоплодных оболочках у женщин с ДИОВ имеет место увеличение показателей воспалительного ответа в сравнении с результатами обследования беременных со своевременным излитием околоплодных вод.

В процессе корреляционного анализа между концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка

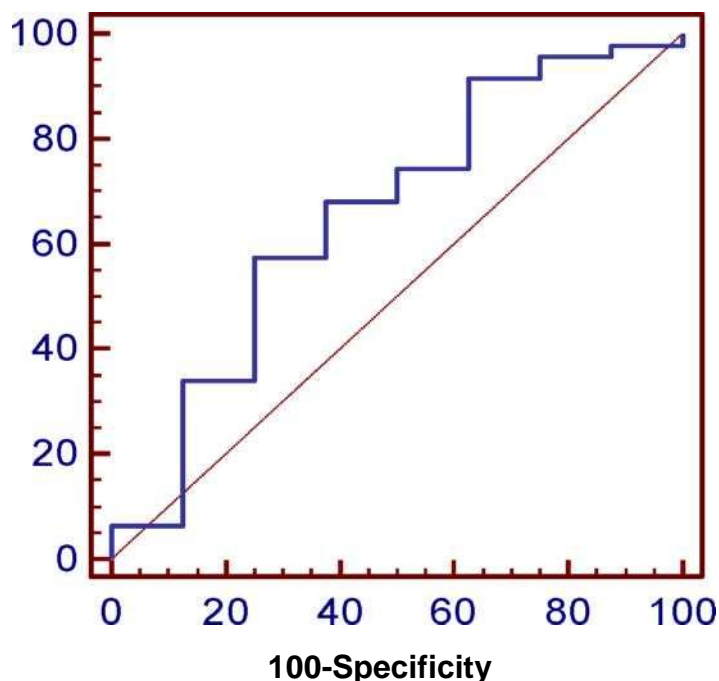
Проведенное исследование позволяет предположить, что показатели **с реактивный белок** и/или абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов могут служить маркерами для оценки вероятности развития инфекционно-воспалительного процесса в организме матери. В рамках настоящего исследования произведен расчет диагностического порога концентрации **с реактивный белок** посредством ROC-анализа (рисунок 8), показатель составил 7,2 мг/л (чувствительность теста - 51,3%,

Рисунок 8 - Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови

(площадь под кривой = 0,77)

специфичность - 94,4%).

Диагностический порог абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов, согласно данным ROC-анализа (рисунок 9), составил $7,48 \cdot 10^9/\text{л}$ (чувствительность теста - 57,5%, специфичность - 75,0%).



Для более точной диагностики наличия или отсутствия системного воспалительного ответа у 20 пациенток (в том числе у 10 беременных II группы и у 10 женщин II группы) с показателями **с реактивный белок** выше диагностического порога (7,2 мг/л) было выполнено исследование уровня прокальцитонина (PCT) в сыворотке крови полуколичественным методом.

У всех обследованных женщин уровень прокальцитонина был менее 0,5 нг/мл, несмотря на повышение концентрации **с реактивный белок**. Из них у 5 пациенток с ДИОВи у 4 женщин со своевременным излитием околоплодных вод были обнаружены воспалительные изменения при гистологическом исследовании последа. Возможно, низкий уровень прокальцитонина у беременных обеих

групп связан с отсутствием распространения воспалительного процесса за пределы матки, что также косвенно подтверждается отсутствием тяжелых послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений в обеих группах.

Таким образом, среди проанализированных факторов выявлено влияние хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и инфекционных осложнений гестации, а также воспалительных изменений в плаценте и околоплодных оболочках на формирование воспалительного ответа у пациенток с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности.

3.2 Обоснование дифференцированной тактики родоразрешения женщин с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности с учетом параметров воспалительного ответа и оценка эффективности предложенного алгоритма

Снижение частоты осложнений родов является залогом сохранения здоровья матерей и резервом улучшения перинатальных исходов. Выделение группы женщин с низким риском распространения инфекционно-воспалительного процесса на фоне дородового излития околоплодных вод позволяет обосновать возможность применения выжидательной тактики для развития спонтанной родовой деятельности. Напротив, при выявлении высокого риска инфекционно-воспалительных осложнений необходимо обеспечить родоразрешение в оптимально короткие сроки (активная тактика). Подобный дифференцированный подход может способствовать не только снижению инфекционно-воспалительной заболеваемости матерей и новорожденных, но и предотвращению осложнений родового акта, уменьшению частоты оперативного родоразрешения и медикаментозной нагрузки на роженицу и плод.

Результаты проведенного исследования выявили клиничкоанамнестические факторы риска дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности и информативные лабораторные маркеры воспалительного ответа,

повышение концентрации которых ассоциировано с воспалительными изменениями в плаценте и околоплодных оболочках (таблица 30).

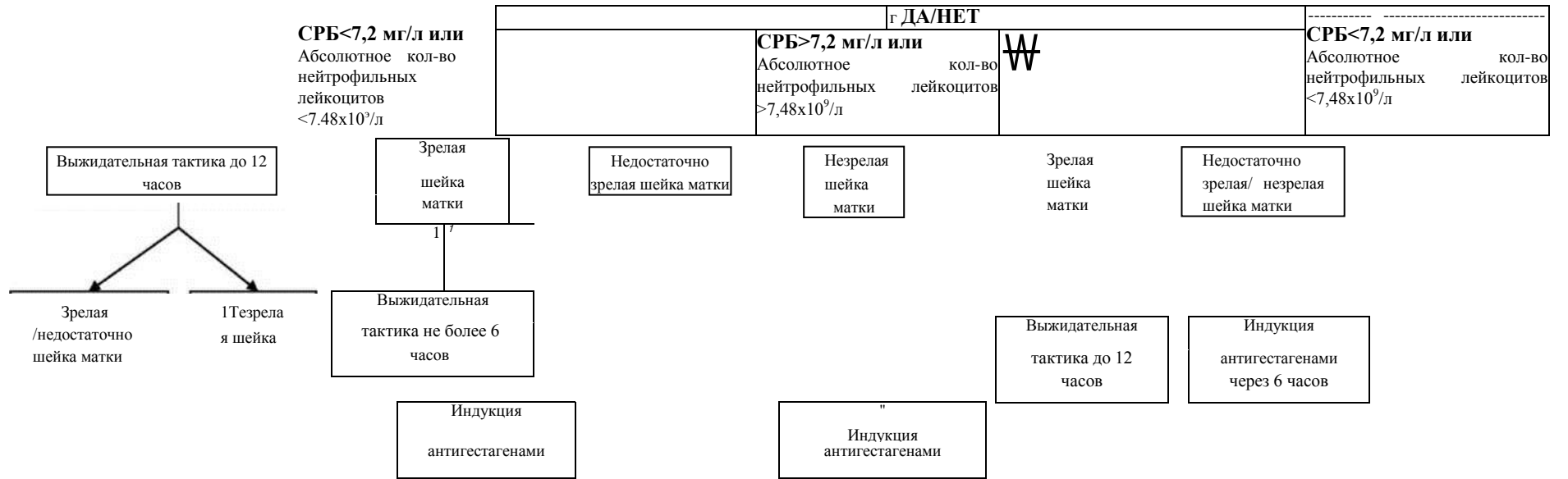
Представленные результаты свидетельствуют, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка и показатели абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов имеют приемлемые для практического использования характеристики клинической информативности. Среди предложенных тестов, как видно из таблицы, наилучшие сочетания чувствительности и специфичности, судя по отношению правдоподобия, имел уровень высокочувствительного СРБ (ОП=6,31) и в меньшей степени - показатели абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов (ОП=2,30). Таким образом, данные маркеры могут быть использованы с целью оценки вероятности воспалительных изменений в последе и возможности развития инфекционно-воспалительного процесса в организме женщины и/или плода. Сочетанное использование данных показателей не увеличивает их диагностической ценности (чувствительность теста - 45,0%, специфичность - 73,0%).

Алгоритм дифференцированного подхода к ведению беременных с дородовым излитием околоплодных вод представлен на рисунке 10. При отсутствии факторов риска ДИОВинфекционно-воспалительного характера и показателях с реактивный белок $<7,2$ мг/л целесообразно использование консервативно - выжидательной тактики в течение 12 часов. В случае отсутствия спонтанной родовой деятельности по истечении этого времени у пациенток со «зрелой» или «недостаточно зрелой» шейкой матки необходимо предпринять родовозбуждение, при наличии «незрелой» шейки матки - индукцию родовой деятельности антигестагенами.

Родоразрешение женщин, имеющих сочетание факторов риска ДИОВинфекционно-воспалительного характера с показателем **с реактивный белок** $>7,2$ мг/л (и/или абсолютным количеством нейтрофильных лейкоцитов более $7,48 \cdot 10^9$ /л), целесообразно осуществлять в соответствии с клиническими рекомендациями, предполагающими длительность выжидательной тактики не более 6 часов [44] на фоне проведения антибактериальной терапии. Однако при недостаточной биологической готовности к родам желательно выполнить исследование уровня прокальцитонина в

капиллярной крови; при показателе маркера $<0,5$ нг/мл необходимо проведение индукции родовой деятельности антигестагенами, в случае повышения концентрации белка $>0,5$ нг/мл целесообразно предпринять кесарево сечение на фоне антибактериальной терапии. Активно-выжидательная тактика показана пациенткам с наличием факторов риска ДИОВинфекционно-воспалительного характера при показателях воспалительного ответа ниже диагностического порога.

Инфекционные факторы риска ДИОВ



Кесарево сечение

Рисунок 10 - Алгоритм дифференцированной тактики родоразрешения женщин с дородовым излитием околоплодных вод

Для оценки эффективности разработанного алгоритма проведено внутрибольничное, нерандомизированное, интервенционное, контролируемое исследование с участием **200** женщин с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности. Родоразрешение **100** пациенток выполнено в соответствии с факторами риска ДИОВи показателями воспалительного ответа (V группа). В VI группу были включены **100** женщин, ведение которых осуществлялось в соответствии со стандартными лечебно-диагностическими протоколами (клинические рекомендации «Дорожный разрыв плодных оболочек (дородовое излитие вод)») [44].

Из 100 женщин V группы консервативно-выжидательная тактика родоразрешения была предпринята у 30 беременных, активно-выжидательная - у 37 пациенток и активная тактика - у 33 женщин.

Анализ индивидуальной динамики маркера показал, что у 10 женщин показатели в динамике существенно не изменились ($5,03 \pm 0,67$ мг/л и $5,14 \pm 0,70$ мг/л, $p=0,735$), и только у двух пациенток показатели с реактивный белок возросли, составили 7,54 мг/л и 7,59 мг/л, т.е. превысили диагностический порог (7,2 мг/л), что косвенно указывает на вероятность распространения инфекционно-воспалительного процесса (в обоих случаях по результатам гистологического исследования последа был выявлен базальный децидуит).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отсутствует единый подход к ведению пациенток с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности. Большинство практикующих акушеров-гинекологов предпочитает активное ведение родов в связи с риском развития инфекционно-воспалительных осложнений при увеличении длительности безводного периода. Отечественные

клинические рекомендации ведения пациенток с ДИОВ («Дородовый разрыв плодных оболочек (дородовое излитие вод)») отражают целесообразность проведения выжидательной тактики при доношенной беременности не более 6 часов, что может быть недостаточным для развития спонтанной родовой деятельности или достижения биологической готовности к родам при излитии околоплодных вод при «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейке матки.

Ряд авторов указывает на такие причины дородового излития околоплодных вод, как нарушение процесса плацентации и частичную отслойку плодного яйца в первом триместре, которые могут служить причиной нарушения формирования или повреждения околоплодных оболочек. Согласно полученным в настоящей работе результатам, у пациенток с дородовым излитием околоплодных вод значительно чаще регистрировались низкая плацентация и предлежание плаценты во I триместре (по данным ультразвукового скрининг-исследования), способствующие повышению риска ДИОВ в 2,5 раза. Высокая частота выявления данного гестационного осложнения косвенно указывает на наличие у пациенток с дородовым излитием околоплодных вод плацентарной дисфункции, подтверждением чего является достоверно более частое рождение маловесных детей (21,7% и 11,5%).

Неоспоримым этиологическим фактором дородового излития околоплодных вод при доношенной беременности является наличие инфекционно-воспалительного процесса в околоплодных оболочках, однако гистологический хориоамнионит при ДИОВ регистрируется, по литературным данным, только в 13 - 34% случаях. Тем не менее, как отечественные, так и зарубежные акушеры-гинекологи указывают на повышение частоты дородового излития околоплодных вод среди пациенток с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями и инфекционными осложнениями гестации, что связано с гематогенным или восходящим путем инфицирования плаценты и/или околоплодных оболочек. В рамках нашего исследования у пациенток с ДИОВ достоверно чаще регистрировались хронические инфекционно-

воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей (21,0% и 12,7%), которые способствовали повышению риска дородового излития околоплодных вод в 1,4 раза. Неспецифические вагиниты во время беременности также значимо чаще выявлялись у пациенток с дородовым излитием околоплодных вод (27,4% и 18,8%) и способствовали повышению риска ДИОВв 1,36 раза.

Тактика родоразрешения пациенток с ДИОВпри доношенной беременности до настоящего времени остается предметом научной дискуссии. Многие исследователи указывают на целесообразность активного ведения подобных родов в связи с возрастанием риска инфекционно-воспалительных осложнений для матери и плода на фоне увеличения длительности безводного периода, однако в современной литературе имеются указания на рациональность более длительной выжидательной тактики для самопроизвольного развития родовой деятельности. Оценка частоты и структуры осложнений у матерей и новорожденных в зависимости от акушерской тактики (активной или выжидательной) показала, что при выборе выжидательной тактики ведения значимо реже развивается гипертоническая дисфункция матки, а частота кесарева сечения уменьшается (20,0% и 7,5%). Новорожденные матерей с активной тактикой ведения имеют достоверно больший удельный вес гипоксическо-ишемического поражения ЦНС (31,4% и 13,1%).

Таким образом, литературные данные и результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости разработки критериев, адекватно указывающих на развитие воспалительного процесса в организме беременной (или угрозу его развития) для выбора тактики родоразрешения. Известно, что при развитии воспалительного процесса в организме синтезируются белки острой фазы, особенностью которых является неспецифичность и высокая корреляция концентрации в крови с тяжестью заболевания. Одним из наиболее специфичных и чувствительных клинико-лабораторных индикаторов воспаления является С-реактивный белок, определение концентрации которого в рамках нашего исследования выполнялось методом высокочувствительного анализа (с реактивный

белок) с целью выявления ранних (доклинических) признаков воспалительного процесса.

Результаты нашего исследования показали, что у пациенток с дородовым излитием околоплодных вод наблюдается достоверное повышение уровня с реактивный белок при наличии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и инфекционных осложнений гестации ($6,50 \pm 0,68$ и $3,05 \pm 0,71$ мг/л) при отсутствии подобных закономерностей у рожениц со своевременным излитием околоплодных вод. Данный факт может косвенно указывать на возможность гематогенного или восходящего распространения инфекционно-воспалительного процесса. Кроме того, в рамках настоящего исследования установлено, что при наличии воспалительных изменений в плаценте и околоплодных оболочках среднее значение с реактивный белок у женщин с ДИОВ достоверно выше, чем у беременных со своевременным излитием околоплодных вод ($8,31 \pm 1,02$ мг/л и $5,20 \pm 0,78$ мг/л), причем по мере увеличения распространенности воспалительного процесса концентрация с реактивный белок возрастает. При базальном и/или париетальном децидуите среднее значение с реактивный белок у пациенток с ДИОВ составило $5,86 \pm 0,75$ мг/л, при поражении двух и более слоев околоплодных оболочек концентрация с реактивный белок возросла до $12,05 \pm 1,55$ мг/л ($p=0,0002$). Таким образом, в рамках нашего исследования у женщин с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности установлена взаимосвязь между увеличением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и наличием (и степенью выраженности) воспалительных изменений в последе.

В ходе исследования был произведен расчет диагностического порога с реактивный белок с использованием ROC-анализа (показатель составил 7,2 мг/л, чувствительность теста - 51,3%, специфичность - 94,4%). На основании оценки факторов риска и лабораторно-диагностических маркеров воспалительного ответа был разработан алгоритм дифференцированного подхода к родоразрешению пациенток с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной

беременности, предполагающий выделение группы женщин, которым следует использовать активную тактику родоразрешения (при повышении концентрации маркеров воспалительного ответа выше диагностического порога) и групп пациенток, которым может быть применена выжидательная или активно-выжидательная тактика.

Апробация данного алгоритма, выполненная у 30 пациенток с дородовымизлитием околоплодных вод при доношенной беременности показала (в сравнении с группой женщин, ведение родов которых осуществлялось в соответствии со стандартными лечебно-диагностическими протоколами), что его использование способствует развитию спонтанной родовой деятельности в 96% случаев, уменьшению медикаментозной нагрузки на роженицу и плод в 2 раза и снижению удельного веса оперативного родоразрешения (в 2,6 раза) без увеличения частоты инфекционновоспалительных осложнений у матерей и новорожденных. Также было достигнуто улучшение перинатальных исходов за счет снижения удельного веса новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (в 2,4 раза).

Таким образом, использование дифференцированного подхода к родоразрешению с учетом параметров воспалительного ответа позволило улучшить акушерские и перинатальные исходы срочных родов, осложненных дородовымизлитием околоплодных вод.

102

ВЫВОДЫ

1. Доклиническими маркерами воспалительного ответа, ассоциированными с наличием инфекционно-воспалительного поражения плаценты и околоплодных оболочек, являются показатели концентрации высокочувствительного С-реактивного белка более 7,2 мг/л
2. Разработанный алгоритм ведения родов женщин с дородовымизлитием

околоплодных вод при доношенной беременности, основанный на оценке факторов риска инфекционно-воспалительного характера и определении параметров воспалительного ответа (высококчувствительного С-реактивного белка), позволяет выделить группы женщин для выжидательной, активно-выжидательной и активной тактики ведения.

3. Использование дифференцированного подхода к родоразрешению пациенток с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности с учетом параметров воспалительного ответа способствует развитию спонтанной родовой деятельности в 96% случаев, в 2 раза снижает частоту применения утеротонических препаратов, в 2,6 раза уменьшает количество случаев родоразрешения путем операции кесарево сечение и улучшает перинатальные исходы за счет снижения частоты гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных (в 2,4 раза).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин с дородовым излитием околоплодных вод при доношенной беременности следует проводить оценку факторов риска данного осложнения для выделения группы пациенток с наличием факторов риска инфекционно-воспалительного характера.
2. По результатам стандартного клинико-лабораторного обследования следует производить расчет в программу обследования целесообразно включить определение сывороточной концентрации С-реактивного белка методом высококчувствительного анализа. Ведение родов пациенток может осуществляться в соответствии с предложенным алгоритмом (рисунок 10, стр. 90).
3. При повышении концентрации маркеров воспалительного ответа выше

диагностического порога следует использовать активную тактику родоразрешения. При «незрелой» шейке матки и **уровне с реактивный белок** >7,2 мг/л целесообразно родоразрешение путем операции кесарево сечение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
 ВПГ-2 - вирус простого герпеса I типа
 ВПЧ - вирус папилломы человека
 ЗРП - задержка роста плода
 ИМТ - индекс массы тела
 КТГ - кардиотокография
 МПК - маточно-плацентарный кровоток
 ОП - отношение правдоподобия
 ОР - относительный риск
 ДИОВ- дородовое(дородовое) излитие околоплодных вод
 ППК - плодово-плацентарный кровоток
 СВЧГ - синдром внутричерепной гипертензии
 СКВ - системная красная волчанка
 СОЭ - скорость оседания эритроцитов
 СРБ (или CRP) - С-реактивный белок
 цАМФ - Циклический аденозинмонофосфат
 цГМФ - Циклический гуанозинмонофосфат
 ЦМВ - цитомегаловирус
 ЦНС - центральная нервная система
 УЗИ - ультразвуковое исследование
 F1 - I фактор (протромбин)
 FV - фактор V (Leiden)
 IL-1 - интерлейкин-1 IL1B - интерлейкин-1B IL 6 - интерлейкин 6 IL 8 - интерлейкин 8
с реактивный белок - (high sensitive) - высокочувствительный определения
 анализ
 концентрации С-реактивного белка
 Hsp47 - 47 белок теплового шока
 LBP - липополисахаридсвязывающий протеин
 LPS - липополисахарид
 MMP - матриксная металлопротеиназа
 MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза
 PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена 1 типа
 PCT - прокальцитонин
 PGE₂ - простагландин E₂
 sICAM 1 - растворимые внутриклеточные молекулы адгезии 1 TIMP-1 - тканевый ингибитор матриксной метеллопротеиназы 1 TIMP-2 - тканевый ингибитор матриксной метеллопротеиназы 2 TF - клеточный фактор TNF - фактор некроза опухолей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко, В. В. Активное ведение родов [Текст] / В. В. Абрамченко. - СПб.: СпецЛит, 2003. - С. 10, 329.
2. Абрамченко, В. В. Индукция родов и их регуляция простагландинами [Текст] / В. В. Абрамченко, Р. А. Абрамян, Л. Р. Абрамян. - СПб.: ЭЛБИ- СПб, 2005. - 288 с.
3. Албутова, М. Л. Особенности ведения беременности и родов у женщин с дородовым излитием околоплодных вод [Текст] / М. Л. Албутова, Л. В. Казамбаева // *Мать и Дитя : материалы VII Всерос. форума.* - М., 2006. - С. 15-16.
4. Амирова, Ж. С. К вопросу об исходах родов у женщин с рецидивирующей угрозой прерывания беременности [Текст] / Ж. С. Амирова // *Мать и дитя : материалы VII-го Всерос. науч. форума.* - М., 2006. - С. 18.
5. Анастасьева, В. Г. Акушерские осложнения и особенности здоровья новорожденных у женщин с некоторыми проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / В. Г. Анастасьева, Л. Н. Щетникова // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* - 2009. - № 4 (68). - С. 7.
6. Аржаева, И. А. Влияние дородового излития околоплодных вод у первобеременных на характер сократительной деятельности матки [Текст] / И. А. Аржаева, И. А. Салов // *Фундаментальные исследования.* - 2011. - № 7. - С. 13-14.
7. Арутюнян, А. М. Несвоевременное излитие околоплодных вод и родовой травматизм у беременных, принимающих глюкокортикоиды [Текст] / А. М. Арутюнян, А. Л. Мищенко, Л. А. Казакова // *Мать и Дитя : материалы VII Всерос. форума.* - М., 2006. - С. 21-22.
8. Афанасьева, Ю. И. Гистология, цитология и эмбриология [Текст] / Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юрьева. - М.: Медицина, 2002. - С. 125-126.
9. Баркаган, З. С. Геморрагические заболевания и синдромы [Текст] / З. С.

Баркаган. - М.: Медицина, 1988. - 527с.

10. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов [Текст] / Н. В. Орджоникидзе, А. И. Емельянова, В. О. Панов и др. - М., 2009. - С. 337-341.
11. Болотских, В. М. Клиническое обоснование активно-выжидательной тактики ведения родов, осложненных дородовымизлитием околоплодных вод [Текст] / В. М. Болотских // Журн. акушерства и женских болезней. - 2007. - № 3. - С. 3-9.
12. Болотских, В. М. Особенности полиморфизма генов MMP-1, MMP-3, TNFa у беременных с ДИОВпри доношенном сроке [Текст] / В. М. Болотских, Т. Э. Иващенко // Журн. акушерства и женских болезней. - 2011. - № 4. - С. 21-25.
13. Болотских, В. М. Дородовоеизлитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / В. М. Болотских. - СПб., 2013. - 38 с.
14. Вельков, В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике [Текст] / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. - 2009. - № 1. - С. 34-48.
15. Вельков, В. В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и оценке рисков сосудистой патологии [Текст] / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. - 2008. - № 2. - С. 37-48.
16. Влияние мифегина на сократительную деятельность миометрия in vitro при доношенной беременности [Текст] / Н. Д. Гаспарян, Е. Н. Карева, Н. В. Кирпичникова и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. - 2001. - № 3. - С. 12-14.
17. Вьюшкова, Н. В. Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние при пиелонефрите [Текст] / Н. В. Вьюшкова // Кубанский науч. мед. вестн. - 2009. - № 6. - С. 27-30.
18. Глухова, Т. Н. Факторы риска дородового излития околоплодных вод у первобеременных [Текст] / Т. Н. Глухова, И. А. Салов, И. А. Аржаева // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 11. - С. 30-31.

19. Глуховец, Б. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы [Текст] / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 204 с.
20. Глуховец, Б. И. Патология последа [Текст] / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. - СПб.: Грааль, 2002. - 448 с.
21. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины [Текст] / Т. Гринхальх. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 240 с.
22. Дианова, Т. В. Течение беременности и родов у женщин с урогенитальными инфекциями [Текст] / Т. В. Дианова, Е. С. Свердлова, С. И. Кулинич // Материалы II Съезда акушеров-гинекологов России. - М., 2008. - С. 72
73.
23. Игитова, М. Б. Прогнозирование, диагностика и лечение осложнений гестации у женщин с высоким перинатальным риском [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / М. Б. Игитова. - М., 2010. - 41 с.
24. Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии [Текст] / Т. И. Кадурина. - СПб.: Невский диалект, 2000. - 271 с.
25. Кварацхелия, Е. Е. Генетическая и приобретенная тромбофилия у пациенток с гипертензивным синдромом [Текст] / Е. Е. Кварацхелия // АГ-инфо. - 2006. - № 4. - С. 20-21.
26. Кесарево сечение в современном акушерстве [Электронный ресурс] : методическое письмо от 13 марта 2008 года № 1813-ВС. - М.: Минздравсоцразвития России, 2008. - Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=422004>.
27. Кесова, М. И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани [Текст] / М. И. Кесова // Вестн. Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2011. - № 2. - С. 81
84.
28. Клинические лабораторные исследования [Текст] / А. Я. Любина, Л. П. Ильичева, Т. В. Катасонова, С. А. Петрова. - М.: Медицина, 1984. - 116 с.
29. Козина, О. Б. Беременность и роды у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / О. Б. Козина // Вопр.

акушерства, гинекологии и перинатологии. - 2007. - № 1. - С. 66-69.

30. Козловская, И.А. Особенности клинического течения срочных родов при преждевременном излитии околоплодных вод [Текст] : автореф. дис. . канд. мед. наук : 14.01.01 / И.А. Козловская. - Иркутск, 2009. - 22 с.
31. Кудинова, Е. Г. Маркеры тромбофилий и вероятность акушерских осложнений у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани [Текст] / Е. Г. Кудинова // РМЖ. - 2010 - № 17. - С. 883-886.
32. Макаров, И. О. Задержка роста плода. Врачебная тактика [Текст] : учеб. пособие / И. О. Макаров, Е. В. Юдина, Е. И. Боровкова. - М.: МЕДпресс-информ, 2012. - 56 с.
33. Медведев, М. В. Задержка внутриутробного развития плода [Текст] / М. В. Медведев, Е. В. Юдина. - М.: РАВУЗДПП, 1998. - 208 с.
34. Медведев, М. В. Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях при физиологическом и осложненном течении беременности [Текст] / М. В. Медведев // Акушерство и гинекология. - 1991. - № 10. - С. 3-6.
35. Медведев, М. В. Маточно-плацентарный кровоток. Артериальный плодово-плацентарный кровоток [Текст] / М. В. Медведев // Допплерография в акушерстве / под ред. М. И. Медведева, А. Курьяка, Е. В. Юдиной. - М.: Реальное Время, 1999. - С. 15-46.
36. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии [Текст] / А. Д. Макацария, Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, В. О. Бицадзе. - М.: МИА, 2006. - 478 с.
37. Молекулярные механизмы действия антипрогестинов [Текст] / Е. Н. Карева, Е. В. Соловьева, Н. В. Кирпичникова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1999. - №4.-С. 72-76.

38. Морскова, М. Р. Течение беременности и родов при хламидийной инфекции у женщин с привычным невынашиванием [Текст] / М. Р. Морскова // Материалы II Съезда акушеров-гинекологов России. - М., 2008. - С. 169.
39. Нурсейтова, Л.А. Оптимизация ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод [Текст] : автореф. дис. . канд. мед. наук : 14.01.1 /Л.А. Нурсейтова. - Бишкек, 2007.- 19 с.
40. О стандарте нормальных родов [Электронный ресурс] : письмо Минздрава РФ от 17 июня 1999 г. № 2510/6690-99-32. - Режим доступа : http://www.pr3kam.net/info.php?s=3&id_1=003&id_2=061&id_3=000321.
41. Пат. 2179024 РФ. МПК А61К31/5575, А61К31/565, А61Р15/04. Способ медикаментозной подготовки к родам беременных группы риска по развитию аномальной родовой деятельности [Текст] / В. И. Краснопольский, Н. Д. Гаспарян, Л. М. Литвинов. - № 2001104871/14; Заявлено 2001.02.22; Оpubл. 2002.02.10.
42. Пат. 2408375 РФ. МПК А61К31/567, А61Р15/04. Способ подготовки к родам беременных с дородовым излитием околоплодных вод при доношенном сроке [Текст] / Э. К. Айламазян, В. М. Болотских. - № 2009121368/14; Заявлено 04.06.2009; Оpubл. 10.01.2011.
43. Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология [Текст] / В. И. Краснопольских, В. Е. Радзинский, Н. В. Башмакова и др. - М., 2010. - С. 10-11.
44. Дородовый разрыв плодных оболочек (дородовое излитие вод) : клинические рекомендации [Текст] / О. Р. Баев, О. Н. Васильченко, Н. Е. Кан и др. // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 9. - С. 123-130.
45. Дородовый разрыв плодных оболочек. Современный подход к диагностике и лечению [Текст] : информационное письмо / ред. В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец. - М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. - 20 с.
46. Преображенский, Д. В. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике [Текст] / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Т. А. Батыралиев. - М.: Пресид-Альянс, 2002. - 224 с.

47. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия [Текст] / В. Е. Радзинский. - М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. - 688 с.
48. Результаты выжидательной тактики ведения родов при несвоевременном излитии околоплодных вод у женщин из группы низкого акушерского риска [Текст] / А. В. Крамарский, В. Н. Дудакова, Н. В. Ржевская, М. В. Кондратова // Мать и Дитя : материалы VII Всерос. форума. - М., 2006. - С. 125-126.
49. РЛС 2014 - Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств [Текст] / гл. ред. Г. Л. Вышковский. - М. : РЛС-МЕДИА, 2014. - Вып. 22. - 1368 с.
50. Савельева, Г. М. Ведение физиологических и осложненных родов [Текст] / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, Е. Я. Караганова // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 3. - С. 6-7.
51. Самчук, П. М. Инфекции передающиеся половым путем при дородовом излитии околоплодных вод [Текст] / П. М. Самчук, И. А. Козловская // Материалы II съезда акушеров-гинекологов России. - М., 2008. - С. 121-122.
52. Сидельникова, В. М. Актуальные проблемы невынашивания беременности [Текст] / В. М. Сидельникова. - М., 2001. - 367 с.
53. С-реактивный белок - главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях [Текст] / С. В. Минаев, А. В. Исаева, А. Н. Обедин и др. // Мед. вестн. Северного Кавказа. - 2011. - № 2. - С. 95-99.
54. Тихова, Г. П. Расчет и интерпретация относительного риска и других параметров, полученных из четырехпольной таблицы частот [Электронный ресурс] / Г. П. Тихова. - 2008. - Режим доступа : http://www.critical.ru/actual/statistica/oddsratio_description.htm.
55. Тоноян, Л.А. Тактика ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук ; 14.01.01 / Л.А. Тоноян. - Москва, 2007. - 24 с.
56. Третьякова, О. В. Плацентарная недостаточность при гипертензивных

- нарушениях при беременности [Текст] : автореф. дис. . канд. мед. наук : 14.01.01 / О. В. Третьякова. - Бишкек, 2008. - 23 с.
57. Турна, А. А. Матриксные металлопротеиназы в развитии деструктивных процессов при ревматоидном артрите [Текст] / А. А. Турна // Науч.- практич. ревматология. - 2010. - № 3. - С. 59-64.
58. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин [Текст] / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельева и др. // Клинич. медицина. - 2003. - № 8. - С. 42-48.
59. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений [Текст] / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. - СПб.: Элби-СПб, 2002. - С. 40-50, 226.
60. Шатилова, Ю.А. Некоторые биофизические и иммунологические показатели в прогнозировании аномалий родовой деятельности у беременных с дородовымизлитием околоплодных вод [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 /Ю.А. Шатилова. - Волгоград, 2013. - 23 с.
61. Юдаева, Л. С. Опыт ведения беременности и родов у больных с врожденной патологией соединительной ткани [Текст] / Л. С. Юдаева, А. Д. Макацария // Мать и Дитя : материалы VII Всерос. форума. - М., 2006. - С. 304-305.
62. Яровая, Г. А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза. Распространение, классификация и основы механизма действия протеиназ [Текст] / Г. А. Яровая // Лабораторная медицина. - 2001. - № 4. - С. 75-80.
63. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM) [Text] / R. Romero, L. A. Friel, V. Edwards et al. // Am J Obstet Gynecol. - 2010. - Vol. 203, N 4. - P. 361.
64. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists [Text] / ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics // Obstet Gynecol. - 2007. - Vol. 109, N 4. - P. 1007-1019.

65. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious [Text] / D. J. Roberts, A. C. Celi, L. E. Riley et al. // PLoS One. - 2012. - Vol. 7, N 3. - P. 1-7.
66. Alpha-lipoic acid inhibits thrombin-induced fetal membrane weakening in vitro [Text] / R.M. Moore, F. Schatz, D. Kumar et al. // Placenta. - 2010. - Vol. 31, N 10. - P. 886-892.
67. Amniotic fluid concentrations of collagenase-1 and collagenase-3 are increased in polyhydramnios [Text] / S. J. Fortunato, R. Menon, N. U. Ahmed et al. // J Perinat Med. - 2004. - Vol. 32, N 2. - P. 122-125.
68. Antibiotic prophylaxis in premature rupture of membranes at term: a randomized controlled trial [Text] / F. Passos, K. Cardoso, A. M. Coelho et al. // Obstet Gynecol. - 2012. - Vol. 120, N 5. - P. 1045-1051.
69. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes / M. H. Yudin, J. van Schalkwyk, N. Van Eyk et al. // J Obstet Gynaecol Can. - 2009. - Vol. 31, N 9. - P. 863-867.
70. Antioxidant Supplementation and Premature Rupture of the Membranes: A Planned Secondary Analysis [Text] / A. J. Spinnato, S. Freire, J. L. Silva et al. // Am J Obstet Gynecol. - 2008. - Vol. 199, N 4. - P. 433.
71. Assessment of a microarray of solid-phase antibodies to the study of chemokines secreted by the chorioamniotic membrane [Text] / N. Y. Gomez-Lopez, G. Estrada-Gutierrez, J. B. Montoya et al. // Ginecol Obstet Mex. - 2006. - Vol. 74, N 12. - P. 666-670.
72. Associations Between Procalcitonin and Markers of Bacterial Sepsis [Text] / V. K. Patil 1, J. B. Morjaria, F. D. Villers et al. // Clinical Investigations Medicina (Kaunas). - 2012. - Vol. 48, N 8. - P. 383-387.
73. Barton, G. A. Calculated response: control of inflammation by the innate immune system [Text] / G. A. Barton // J Clin Invest. - 2008. - Vol. 118. - P. 413-420.
74. Bhattacharyya, A. Design and testing of a disposable microfluidic chemiluminescent immunoassay for disease biomarkers in human serum samples [Text] / A. Bhattacharyya, C. M. Klapperich // Biomed Microdevices. - 2007. - Vol. 9, N 2. - P.

245-251.

75. Cervical preparation for second trimester dilation and evacuation [Text] / S. J. Newmann, A. [Dalve-Endres](#), J. T. [Diedrich](#) et al. // The Cochrane Database Syst. Rev. - 2010.- N 8. - CD007310. - Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687085>
76. Changes in matrix metalloproteinase 2 activities in amniochorions during premature rupture of membranes [Text] / A. Ota, H. Yonemoto, A. Someya et al. // J. Soc. Gynecol. Investig. - 2006. - Vol. 13, N 8. - P. 592-597.
77. Cigarette smoke induces oxidative stress and apoptosis in normal term fetal membranes [Text] / R. Menon, S. J. Fortunato, J. Yu et al. // Placenta. - 2011. - Vol. 32, N 4. - P. 317-322.
78. Classical macrophage activation up-regulates several matrix metalloproteinases through mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B [Text] / W. C. [Huang](#), G. B. [Sala-Newby](#), A. [Susana](#) et al. // PLoS One. - 2012. - Vol. 7, N 8. P. 1-14
79. Comparison of eight computer programs for receiver-operating characteristic analysis [Text] / C. Stephan, S. Wesseling, T. Schink, K. Jung // Clin. Chem. - 2003. - Vol. 43, N 3. - P. 433-439.
80. C-reactive protein and the mode of onset of labor in term pregnancies / A. Wisner, E. Sillan, M. Dulitzki et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2008. - Vol. 87, N 1. - P. 26-30.
81. C-Reactive Protein in Normal Pregnancy [Text] / D. H. Watts, M. A. Krohn, M. H. Wener, D. A. Eschenbach // Obstet. & Gynecol. - 1991. - Vol. 77, N 2. - P. 176-180.
82. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women [Text] / J. M. Bowen, L. Chamley, M. D. Mitchell, J. A. Keelan // Placenta. - 2002. - Vol. 23, N 4.- P. 239-256.
83. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition [Text] / J. M. Bowen, L. Chamley, J. A. Keelan et al. // Placenta. - 2002. - Vol. 23, N 4. - P. 257-273.

84. Davies, M. J. Reactive oxygen species, metalloproteinases, and plaque stability [Text] / M. J. Davies // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97. - P. 2382-2383.
85. Delivery induction with slow-release dinoprostone in clinical practice: results of a clinical protocol [Text] / F. Maneschi, M. Sarno, A. Mosillo et al. // *Minerva Ginecol*. - 2012. - Vol. 64, N 1. - P. 1-8.
86. Evidence for a role of phosphodiesterase 4 in lipopolysaccharide-stimulated prostaglandin E2 production and matrix metalloproteinase-9 activity in human amniochorionic membranes [Text] / S. [Oger](#), C. [Mehats](#), E. [Dallot](#) et al. // *J Immunol*. - 2005. - Vol. 174, N 12. - P. 8082-8089.
87. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotactic activity during human labor [Text] / N. Y. Gomez-Lopez, G. Estrada-Gutierrez, L. Jimenez-Zamudio et al. // *J Reprod Immunol*. - 2009. - Vol. 80, N 1-2. - P. 122-131.
88. Flenady, V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term (Review) [Electronic resource] / V. Flenady, J. F. King // *The Cochrane Database Syst. Rev.* - 2009. - N 2. - CD001807. - Mode of access : <http://apps.who.int/whl/reviews/CD001807.pdf>.
89. Florkowski, C. M. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests [Text] / C. M. Florkowski // *Clin Biochem Rev.* - 2008. - Vol. 29, N 1. - P. 83-87.
90. Fortunato, S. J. Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes [Text] / S. J. Fortunato, R. J. Menon // *Assis. Reprod. Genet.* - 2002. - Vol. 19, N 10. - P. 483-486.
91. Hamilton, S. Macrophages Infiltrate the Human and Rat Decidua During Term and Preterm Labor: Evidence That Decidual Inflammation Precedes Labor [Text] / S. Hamilton, Y. Oomomian, G. Stephen // *Biology of Reproduction*. - 2012. - Vol. 86, N 2. - P. 39.
92. Hapangama, D. Mifepristone for induction of labor (Review) [Electronic resource] / D. Hapagama, J.P. Neilson // *The Cochrane Database syst. Rev.* - 2009. - N 3. - CD002865. - Mode of access :

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002865.pub2>

93. Hernandez y Ballinas, A. Comparison of maternal and perinatal outcomes in the conservative treatment preterm premature membrane rupture between the use of erythromycin and clindamycin [Text] / A. Hernandez y Ballinas, J. A. Lopez Faran, C. Gamez Guevara // *Ginecol Obstet Mex.* - 2011. - Vol. 79, N 7. - P. 403-410.
94. Histological chorioamnionitis is increased at extremes of gestation in stillbirth: a population-based study [Text] / A. Gordon, M. Lahra, C. Raynes-Greenow et al. // *Infect Dis Obstet Gynecol.* - 2011. - Vol. 2011. - P. 456728.
95. Hospital course and short-term outcomes of term and late preterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis [Text] / G. L. Jackson , P. Rawiki, D. Sendelbach et al. // *Pediatr Infect Dis J.* - 2012. - Vol. 31, N 1. - P. 89-90.
96. Increased apoptosis of human fetal membranes in rupture of human fetal membranes in rupture of membranes and chorioamnionitis [Text] / S. Kataoka, I. Furuta, H. Yamado et al. // *Placenta.* - 2002. - Vol. 23, N 2-3. - P. 224-231.
97. Inflammatory and Haematological Markers in the Maternal, Umbilical Cord and Infant Circulation in Histological Chorioamnionitis [Text] / R. A. Howman, K. A. Charles, A. Jacques et al. // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7, N 12. - P. e51836. 2013
98. Inflammatory pathways in the mechanism of parturition [Text] / J. E. Norman, S. Bollapragada, M. Yuan, S. M. Nelson // *BMC Pregnancy and Childbirth.* - 2007. - N 7, Suppl 1. - P. 1-4.
99. Intrapartum management of premature rupture of membranes: effect on cesarean delivery rate [Text] / M. Kunze, J. E. Hart, A. M. Lynch et al. // *Obstet Gynecol.* - 2011. - Vol. 118, N 6. - P. 1247-1254.
100. Involvement of human decidual cell-expressed tissue factor in uterine hemostasis and abruption [Text] / C. J. Lockwood, M. Paidas, W. K. Murk et al. // *Thromb Res.* - 2009. - Vol. 124, N 5. - P. 516-520.