

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования "Кубанский государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

ЭЛЬ МУСАУИ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ
С НАРУШЕНИЕМ ЛОКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ВЛАГАЛИЩА**

14.01.01 - акушерство и гинекология

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
д. м. н., профессор Куценко И. И.**

Краснодар – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Традиционные представления о механизмах развития родовой деятельности	13
1.2. Иммунология развития родовой деятельности	19
1.3. Состав микрофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста и во время беременности	24
1.4. Методы оценки готовности организма к родам	26
1.5. Перенашивание беременности	28
1.6. Преиндукция, индукция родов	31
1.7. Роль пробиотиков в коррекции микробиоценоза влагалища	35
Глава 2. Материалы и методы исследования	38
2.1. Клинические методы исследования и специальное акушерское обследование	41
2.2. Микробиологические методы исследования	47
2.2.1. Клинические (косвенные) методы диагностики дисбиозов	47
2.2.2. Прямые методы лабораторной диагностики вагинальной микрофлоры	48
2.2.3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	52
2.3. Определение аллельных вариантов генов, ответственных за экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов	60
2.4. Исследование состояния местного цитокинового статуса и окислительных процессов цервикальной зоны	60
2.5. Методы преиндукции родов, проводимые в исследуемых группах	62
2.6. Статистическая обработка материала	64
Глава 3. Собственные исследования	66

3.1.	Эпидемиологический анализ пролонгированной беременности в Краснодарском крае	66
3.2.	Клиническая, микробиологическая и иммуноцитобioхимическая характеристика пациенток с пролонгированной беременностью	76
3.2.1.	Клиническая характеристика пациенток с пролонгированной беременностью	76
3.2.2.	Интранатальная диагностика функционального состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса	84
3.2.3.	Оценка биологической готовности организма к родам пациенток исследуемых групп и предлагаемый комплекс преиндукции	84
3.2.4.	Комплексная оценка микробиоценоза влагалища при пролонгированной беременности	89
3.2.5.	Состояние цитокинового баланса при пролонгированной беременности	99
3.2.6.	Состояние локального оксидативного статуса влагалища при пролонгированной беременности	110
3.2.7.	Комплексная оценка анамнестических и клинико-лабораторных данных, предрасполагающих к пролонгированию беременности	111
3.3.	Предлагаемый комплексный метод преиндукции родов и его патогенетическое обоснование	113
3.3.1.	Сравнительная эффективность преиндукции родов	115
Глава 4. Обсуждение полученных результатов		132
Выводы		151
Практические рекомендации		153
Указатель литературы		154
Приложения		175

Список сокращений

95% ДИ – 95% доверительный интервал

CD – кластер дифференцировки

HLA – human leukocyte antigen (лейкоцитарные антигены человека)

IL – интерлейкин

Ma – максимальная амплитуда

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

NO – оксид азота

PAI – ингибитор активатора плазминогена

TNF - tumor necrosis factor (фактор некроза опухолей)

АРД – аномалии родовой деятельности

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БВ - бактериальный вагиноз

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВК – время кровотечения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВСК – время свертывания крови

ГЭ/мл — геном эквивалент в 1 мл

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДГ - доплерография

ДРД – дискоординация родовой деятельности

ДЭА – длительная эпидуральная анестезия

ИППП — инфекции, передающиеся половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

МОНИИАГ – Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

МППК – маточно-плодово-плацентарный комплекс

НВ — неспецифический вагинит

ОБМ - общая бактериальная масса

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПТВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР-РВ - полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени

РДС – респираторный дистресс синдром

СДО – систоло-диастолическое отношение

СРД – слабость родовой деятельности

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПМ - условно-патогенная микрофлора (микроорганизмы)

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

цАМФ – циклический аденозин – монофосфат

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Неопровержимый факт, что готовность организма беременной женщины к родам, состояние шейки матки во многом определяют их течение и исход [Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева, 2008]. Характерной особенностью современного акушерства является увеличение числа доношенных беременностей (40-41 неделя) с тенденцией к перенашиванию при отсутствии должной готовности родовых путей к родовому акту. Частота переносимой беременности колеблется в пределах от 3,5 до 16% [В.Н. Серов, 2000; Mahjoub S. et al., 2000; Mongelli M. et al., 2001]. По данным американской ассоциации акушеров-гинекологов частота ее составляет в среднем 10% [Hilder L., Costeloe K., 2008; Rand L., Robinson J., Norwits E., 2010], а в Европе - около 3,5–5,9% [Mongelli M., Wong Y., 2011; Mahjoub S., Lebbi I., 2010]. Своевременное родоразрешение женщин в сроке доношенной беременности позволяет предупредить рождение переносимого ребёнка и уменьшить риск перинатальных осложнений и отдалённых последствий. Отсутствие «зрелой» шейки матки при сроке беременности 40–41 недель является основанием для соответствующей оценки акушерской ситуации и активной тактики, направленной на подготовку родовых путей [И.Ф. Фаткуллин, Ф.И. Гафиатуллина, Г.Р. Хайруллина, Т.Г. Егорова, 2009]. При наметившейся тенденции к отходу от «агрессивного» акушерства приоритет принадлежит поиску малоинвазивных способов. Учитывая вышесказанное, в зависимости от акушерской ситуации, возникает необходимость подготовки родовых путей - преиндукции родов [И.С. Сидорова, В.И. Кулаков, И.О. Макаров, 2007].

Подготовка пациентки к родам, начатая вовремя и проведенная адекватно, позволяет рассчитывать на самостоятельное начало родовой деятельности и снижает количество акушерских осложнений [К.В. Бондаренко, 2007; Ю.Д. Вученович, 2007; В.И. Краснопольский, В.Е. Радзинский, Л.С. Логутова и др., 2009; Л.С. Овезова, 2006]. Попытки индукции родов при недостаточно подготовленной к родам шейке матки,

нерациональное применение утеротонических средств могут повлечь за собой развитие аномалии родовой деятельности, интранальной гипоксии плода, родовому травматизму матери и новорожденного и др. [Е.Н. Радзинский, И.Н. Костин, 2009], которые, в свою очередь, определяют показания к экстренному оперативному родоразрешению [В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин, 2009].

В настоящее время для подготовки шейки матки к родам используются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы [И.С. Сидорова, 2009; О.Р. Баев, 2010]. Относительно недавно стал использоваться синтетический антигестаген - мифепристон. В настоящее время имеется достаточное количество работ, как зарубежных, так и отечественных авторов, к которых убедительно доказывается преимущество мифепристона перед другими методами преиндукции, к которым, в первую очередь, относится высокая эффективность, по сравнению с конкурентами, и меньшее количество побочных эффектов [В.В. Ковалева, П.Б. Цывьян и др., 2010; Сидорова И.С., 2009; Kelly A., Kavanagh J., Tomas J., 2007; Wolf S., Sanches-Ramos L., Kaunits A., 2008]. В то же время, несмотря на все положительные качества антигестагенов, довольно часто врачи видят отсутствие эффекта от проводимой преиндукции родов [Chan C., Lao T. et al., 2003]. По мнению большинства авторов, это можно объяснить отсутствием биологической морфофункциональной «зрелости» шейки матки с нарушением биохимических процессов в ней и локальными иммунными нарушениями цервик-вагинальной зоны, ответственными за каскад реакций, приводящих к развитию родовой деятельности [С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев, Н.Н. Галкина, 2006; Bullardo M. et al., 2007; Rameez M. et al., 2007].

Основным вазодилататором, продуцируемым эндотелием, является NO, снижение синтеза которого многие связывают с формированием дисфункции эндотелия у человека [В.С. Задионченко и др., 2002; О.Д. Остроумова, 2005; Ignarro L., Napoli C., 2002, С.В. Хлыбова, В.И. Циркин и др., 2007]. Снижение уровня NO при беременности может быть следствием активации перекисного

окисления липидов, в результате чего NO переходит в пероксинитрит, а также снижения содержания L-аргинина как предшественника NO, что, в свою очередь препятствует активации процессов, подготавливающих шейку матки к родовой деятельности [С.П. Писарева, В.Б. Ткаченко, 2004; Maul H., Longo M. et al., 2003; El Hafidi M., Perez I., Vagos G., 2006]. Все это обуславливает дальнейшее изучение вопроса о роли свободного L-аргинина и в целом системы L-аргинин-NO в развитии пролонгированной беременности [О.А. Ли, 2009; С.В. Хлыбова, В.И. Циркин и др., 2007; Goodrum L., Saade G. et al., 2003]. Определение роли оксида азота в формировании родовой доминанты и в подготовки шейки матки к родам в настоящее время мало изучено. В литературе также не уделено достаточного внимания роли оксида азота в процессах «созревания» шейки матки, улучшения оксидативных процессов в ней, а также применения препаратов, стимулирующих образование NO [В.С. Задонченко и др., 2002; О.Д. Остроумова, 2005; С.В. Хлыбова, В.И. Циркин и др., 2007; Ignarro L., Napoli C., 2002]. С учетом предполагаемого участия оксида азота в процессах созревания шейки матки в последние годы появились работы, в которых с этой целью применяют препараты, увеличивающие его концентрацию в тканях [Rath W., 2009]. Однако, имеющиеся в литературе исследования малочисленны и, часто, носят противоречивый характер [Dullardo M., 2007; Rameez M., 2007; Radulovik N. et al., 2008].

В настоящее время биоценоз влагалища (БЦВ) принято рассматривать как важную составляющую организма, выполняющую свойственные ей функции. При этом нарушение влагалищного микробиоценоза во время беременности может привести к развитию преждевременных родов, внутриутробному инфицированию плода, плацентарной недостаточности [В.Е. Радзинский, 2009; И.С. Сидорова, 2007], и, как это ни парадоксально, к перенашиванию беременности. Это связано с тем, что нарушение качественного и количественного состава микрофлоры влагалища может индуцировать изменение уровня эстрогенов и прогестерона в биологических жидкостях организма. Кроме того, дисбиотические нарушения могут вести к

изменению локального уровня регуляторных цитокинов с нарушением формирования «петли» положительной обратной связи, приводящей к созреванию шейки матки и нарастанию сократительной активности мускулатуры матки, а также нарушению биохимических процессов в шейке матки, ответственных за ее созревание. В связи с этим возникает вопрос о необходимости коррекции дисбиотических вагинальных расстройств, иммунных и оксидативных дисфункций в преддверии родов и, особенно, при намечающейся тенденции к пролонгированию беременности («незрелая» или «недостаточно зрелая» шейка матки при доношенной беременности).

До настоящего времени не проводилась комплексная оценка влагалищного гомеостаза при пролонгированной беременности, включающая исследование микробиоценоза влагалища, оксидативного и иммунного статуса беременной, как и не проводилось попыток коррекции его нарушений. Все вышеуказанное и определило цель настоящей работы.

Цель настоящей работы: усовершенствовать алгоритм преиндукции родов на основании патогенетически обоснованной коррекции гомеостаза влагалища.

Задачи исследования

1. Провести эпидемиологический анализ пролонгированной и переношенной беременности в Краснодарском крае.
2. Определить наиболее значимые клинические критерии оценки биологической готовности организма к родам и эффективности их преиндукции в сроке беременности 40 недель и 4 дня.
3. Определить состояние микробиоценоза влагалища в процессе преиндукции родов у женщин со сроком беременности 40 недель + 4 дня с «незрелыми» или «недостаточно зрелыми» родовыми путями.
4. Определить состояние цитокинового статуса в периферической крови и цервикальной слизи, при различном состоянии шейки матки у исследуемого контингента беременных.
5. Изучить состояние про\антиоксидантной системы крови и системы

оксид азота-пероксинитрит в цервикальной слизи в процессе преиндукции родов у обследуемых беременных.

6. Разработать балльную анамнестическую и клинико-лабораторную шкалу риска пролонгирования беременности и оценить возможность ее использования в качестве дополнительного критерия оценки биологической готовности организма к родам и эффективности их преиндукции.
7. Разработать алгоритм преиндукции родов с применением совместно с антигестагеном патогенетически обоснованной комплексной коррекции влагалищного гомеостаза и оценить ее эффективность.

Научная новизна

1. Впервые проведен эпидемиологический анализ пролонгированной и перенесенной беременности в Краснодарском крае.
2. На основании анамнестических данных, разработана балльная шкала факторов риска развития пролонгированной или перенесенной беременности.
3. Впервые предложено прогнозирование эффективности преиндукции родов с использованием комплексной оценки биологической готовности организма к родам, состояния влагалищного биоценоза, цитокинового статуса, параметров системы оксид азота-пероксинитрит в цервикальной слизи.
4. Впервые исследовано состояние микробиоценоза влагалища, цитокинового и оксидативного статуса у беременных в сроке 40 недель + 4 дня с «незрелыми» или «недостаточно зрелыми» родовыми путями и определена роль нарушений влагалищного гомеостаза в отсутствии биологической готовности организма беременной к родам.
5. Доказано, что нарушение микробиоценоза влагалища, является ведущим звеном, приводящим к изменению цитокинового и оксидативного статуса, и может быть использована в качестве дополнительного критерия определения биологической готовности организма к родам и

прогноза эффективности преиндукции.

6. На основании проведенных исследований усовершенствован алгоритм преиндукции родов с коррекцией влагалищного гомеостаза на фоне применения антигестагенов, определена эффективность предложенного метода.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 1) клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО «Кубанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ (КубГМУ); 2) клинических конференциях Краснодарского перинатального центра; 3) на заседании кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии ГБОУ КубГМУ; 4) на научных конференциях и съездах (VII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», (Сочи, 2014); XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (Москва, 2014); Научно-практическая конференция «Сохранение репродуктивного здоровья женского населения» (Краснодар, 2014)). Материалы исследования включены в лекционный курс по акушерству для студентов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов ГБОУ ВПО КубГМУ. Результаты работы внедрены в акушерских стационарах г. Краснодара: Перинатальный центр ГБУЗ ККБ №2, Краевой перинатальный центр ГБУЗ ДККБ, МБУЗ Роддом.

Основные положения диссертации обсуждены на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии КубГМУ. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 работы - в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК МО и науки РФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изменения в иммунном и оксидативном статусе влагалища при пролонгированной беременности характеризуются снижением концентрации $IFN\gamma$, $IL-1\beta$ и оксида азота, что ведет к нарушению процессов «созревания» шейки матки, ухудшению оксидативных

процессов в ней и, соответственно, нарушению подготовки организма беременной к родам.

2. Нарушение микробиоценоза влагалища является ведущим фактором в изменении иммунных и оксидативных процессов цервикальной зоны, приводящих к пролонгированию беременности.
3. Патогенетически обоснованная комплексная преиндукция родовой деятельности с применением антигестагена (мифепристон), местного эубиотика с антисептиком (Флорагин Гель) и эубиотика с эстрогенным компонентом (Гинофлор Э) позволяет повысить клиническую эффективность преиндукции (на 24,7% по критериям «созревания» шейки матки и начала родовой деятельности" и на 17,9% по критериям «отсутствия аномалий родовой деятельности»).

Глава I. Обзор литературы.

Жизнеспособность и развитие государства тесно связано с устойчивым демографическим развитием, гарантирующим обществу воспроизводство человеческих поколений. В России на протяжении последних лет наблюдается тенденция депопуляции: население нашей страны стремительно сокращается [Э.К. Айламазян, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева, 2007]. За последние двадцать лет: естественная убыль населения России составила 13,1 млн. человек; положительный миграционный обмен (т.е. компенсация естественной убыли за счет миграционного прироста) составил 6,4 млн. человек [Л.П. Суханова, М.С. Скляр, 2011]. В последние годы отмечено снижение перинатальной смертности (в 2011 г. она составила 9,7‰, а в 2001 г. - 12,8) и материнской смертности (за указанный период с 36,5 до 25,4‰) [А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, 2009]. Одной из составляющих данной проблемы является состояние здоровья женщин репродуктивного возраста, которое напрямую связано с течением беременности и родов [О.Г. Фролова с соавт., 2007; В.Е. Радзинский, 2008; А.Г. Вишневский, 2011]. Современным радикальным отличием течения беременности и родов является преобладание «нефизиологического» течения этих состояний. Несмотря на то, что частота нормальных родов изменилась незначительно (в 2003 г. - 32,2%, в 2013 г. - 37,1%), очевидно, что более 2/3 родов носят патологический характер.

1.1. Традиционные представления о механизмах развития родовой деятельности.

Механизмы, инициирующие родовую деятельность в доношенном сроке беременности даже сейчас до конца не изучены [Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер, 2010; Martin W., Hutchon S., 2007; Mendelson C., 2009; Smith R., 2009]. Были описаны химическая, плацентарная, теория «инородного тела», а также эндокринная и механическая [Г.М. Савельева, М.А. Курцер, Е.Я. Караганова, 2011].

Для развития родовой деятельности требуются эндокринные, пара- и аутокринные взаимодействия между плодом, плодными оболочками,

плацентой и организмом матери (табл. 1.1). Утеротропины обеспечивают подготовку матки к родам, включая созревание шейки матки, развитие щелевых контактов между клетками миометрия, которые проявляются при доношенной беременности; увеличение плотности рецепторов, чувствительных к утеротонинам, обеспечивающим родовую деятельность.

Таблица 1.1. Регуляторы маточной активности во время беременности и родов [Challis J.R. G., Gibb W.. 1996]

Ингибиторы	Утеротропины	Утеротонины
Прогестерон Простаглицин Релаксин Оксид азота Кортикотропин- релизинг гормон Плацентарный лактоген	Эстрогены Прогестерон Простаглицины Кортикотропин- релизинг гормон	Простаглицины Окситоцин

Установлена центральная роль плода в инициации родовой деятельности у млекопитающих, у человека роль плода до конца еще не изучена [Gabbe S. G. 2007]. В экспериментальных исследованиях показано, что разрушение гипофиза или гипоталамуса у животных приводит к увеличению сроков беременности [Liggins G., 1997]. Установлено, что незадолго до родов возрастает чувствительность надпочечников плода к АКТГ, что вызывает их активацию. Рост концентрации АКТГ и адренокортикальной чувствительности плода к этому гормону в III триместре беременности и особенно при родовой деятельности рассматривается многими авторами как пусковой механизм (trigger) родоразрешения. Надпочечники плода продуцируют кортизол и дегидроэпиандростендиол. Последний преобразуется в плаценте в эстрадиол и эстриол. Плацентарный эстриол стимулирует увеличение в децидуальной ткани ПГ-F2, рецепторов простаглицинов и окситоцина, промежуточных соединений, тех составляющих, которые обеспечивают развязывание родов. Эстрогены оказывают влияние на созревание шейки матки, активируют синтез актомиозина, холинергическую систему, угнетают активность окситоциназы, увеличение кровотока и кровообращения в миометрии, а также энергетическое обеспечение матки.

Простагландины ПГ-F2 вызывают спазм сосудов, усиливают агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. В то же время ПГ-E2 обладает противоположным действием, что обеспечивает микроциркуляцию в миометрии, адекватный маточно-плацентарный кровоток. Несмотря на достаточно стройную концепцию инициации родов плодом, следует учитывать некоторые клинические данные. Так, смерть плода в поздние сроки беременности у женщин, как правило, не вызывает торможения родовой деятельности. Роды наступают в обычные сроки, что указывает на отсутствие существенной роли АКТГ и надпочечников плода человека в развитии родовой деятельности [Н.С. Бакшеев, 1976].

Особая роль в организации ритмов активности матки принадлежит окситоцину. Во время беременности основное значение в этом отношении принадлежит плацентарной окситоциназе. Концентрация окситоцина в крови матери и перед началом родов не изменяется, но существенно возрастает в активной фазе родов. Так, концентрация окситоцина в плазме беременной женщины в дневное и ночное время составляет: $2,9 \pm 0,3$ и $20 \pm 3,4$ нг/мл соответственно; возрастая в начале родового акта до 18 ± 5 нг/мл. Имеются существенные различия в плотности локализации рецепторов окситоцина в миометрии; наиболее высокая плотность отмечается в дне матки и низкая - в нижнем сегменте и шейке матки. М.А. Репина (1997) придает значение как непосредственному, так и опосредованному участию окситоцина в развязывании родов при условии зрелой шейки матки. Простагландины стимулируют секрецию окситоцина плодом и матери. В свою очередь окситоцин усиливает синтез ПГ-F2 децидуальной оболочкой матки.

Вегетативная регуляция сокращений матки осуществляется через медиаторы, главными из которых являются ацетилхолин, адреналин и норадреналин. При физиологическом течении беременности преобладает тонус адренергической системы. При этом, уменьшение количества адреналина и увеличение содержания норадреналина в матке является одним из механизмов, индуцирующих начало родов [В.В. Абрамченко, 1996]. В

частности, при слабой родовой деятельности выявляется снижение концентрации катехоламинов в основном за счет норадреналина. В процессе родов наблюдаются резкие колебания тонуса того или иного отдела вегетативной нервной системы. Во время сокращений матка испытывает резко выраженное влияние со стороны холинергической системы. Ацетилхолин оказывает стимулирующий эффект на мышцы матки [Е.А. Чернуха, 1999].

Концепция «родовой доминанты» в настоящее время наполняется новым содержанием. Это относится к нейропептиду кортикотропин-релизинг гормону (CRH, corticotrophin-releasing hormone), которому принадлежит центральная роль в физиологическом ответе на стресс, с ним связывают механизм инициации родов у человека. В течение беременности этот гормон начинает продуцироваться плацентой и его можно определить в плазме. Установлено, что его концентрация резко начинает возрастать в III триместре беременности [Goland R. S., 1986; Sasaki A., 2007]. Существует точка зрения, что CRH играет регулируемую роль в продолжительности беременности. М. McLean (1985) при изучении содержания CRH в плазме крови у 485 беременных установили, что уже на сроке беременности 18 недель можно выделить группы с преждевременными родами, так как к моменту родов содержание CRH резко возрастает. Это позволило говорить о так называемых «плацентарных часах» - механизме, определяющем продолжительность беременности и срок родов. W. Inder с соавт. (2001), изучив уровень CRH у 297 беременных во II триместре, пришли к выводу о возможности прогнозирования наступления родовой деятельности по его уровню. Дальнейшие исследования показали некоторые возможные механизмы, за счет которых регулируется продолжительность беременности. Так, CRH стимулирует продукцию простагландинов и АКТГ [Jones S., Challis J., 2004; Petraglia F., 2007], биосинтез эстрогенов в культуре клеток трофобласта [Xinggi Y., 2006]. Установлена четкая корреляция между уровнем эстрадиола и CRH у приматов [Smith R., 2009].

Обязательным условием развития родовой деятельности является биологическая готовность организма к родам. «Зрелость шейки матки», чувствительность миометрия к утеротропинам (эстрогены, простагландин E₂, релаксин, кортикостероиды, серотонин, интерлейкин 1, интерлейкин 8) и утеротонинам (окситоцин, вазопрессин, ангиотензин-2, простагландин F_{2a}, ионизированный Ca²⁺) являются маркерами готовности организма к родам [Э.К. Айламазян, 1992; Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева, Н.В. Кирпичникова, 2001; О.Р. Баев, Е.М. Калинина, 2004; Е.А. Чернуха, 2004; Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева, 2007; Т.У. Кузьминых, 2007; Chan L., 2004; Perry M., 2004].

1.2. Иммунология развития родовой деятельности

В настоящее время известно, что беременность представляет собой иммунологический парадокс [Medawar P., 1950]. Плод иммунологически чужероден организму матери из-за наличия отцовских генов и фактически представляет собой аллотрансплантат, который в соответствии с законами иммунологии должен быть отторгнут [А.А. Ярилин, 2010]. В основе процессов спонтанного родовозбуждения лежат регуляторные механизмы, центральное место среди которых занимает система цитокинов, а также ростовых и эндотелиальных факторов [С.А. Сельков, О.В. Павлов, А.В. Селютин и др., 2010]. Существует метаболическая взаимосвязь цитокинов, играющих ключевую роль в инициации родовой деятельности в качестве утеротонинов. Так, слабость родовой деятельности развивается на фоне снижения продукции TNF α , L-аргинина, оксида азота, а при дискоординации наблюдается снижение уровня TNF α , увеличение IL1 β на фоне нормальной продукции L-аргинина и оксида азота [М.Г. Некрасова, А.В. Волошина, Н.А. Друккер, 2011].

До сих пор нет единого мнения о месте основного синтеза цитокинов в процессе родов: рядом специалистов принято считать, что источники их синтеза находятся на местном уровне, а периферическая кровь является лишь отражением данного процесса [Osman I., Young A., Ledingham M., 2009]. Но

есть и другое мнение, что лейкоциты периферической крови приобретают специфические свойства и начинают активно продуцировать цитокины в процессе инициации своевременных родов, что способствует развитию родовой деятельности [Ekman G., Westergren-Thorsson G., 2007]. В этом плане наибольший интерес привлекает изучение цитокинов с провоспалительной активностью (TNF α , IL1 β , IL6), т.к. имеется мнение о том, что физиологический процесс родов сопровождается провоспалительным иммунным ответом [Smith R., 2007; Houben M., Nikkeis P., van Bleek G., 2009].

Инфильтрация ШМ клетками лейкоцитарного ряда является одним из механизмов ее созревания [Stjernholm-Vladic Y., Stygar D., Mansson C., 2004; Osman I., Young A., Ledingham M., 2013; Sahlin L., Stjernholm-Vladic Y., Masironi N., 2009]. Выявлено, что в лейкоцитах, инфильтрирующих ШМ, локализуется IL1 β [Osman I., Young A., Ledingham M., 2013]. При нем клетки соединительной ткани увеличивают синтез коллагеназы и других ферментов [И.А. Кофиади, Д.В. Ребриков, 2009; Hassan S., Romero R., Haddad R., 2009]. Также, было определено, что IL8 в ткани шейки матки после самопроизвольных родов увеличивался в 26 раз, а IL6 - в 15 раз [Hassan S., Romero R., Haddad R., 2011]. Анализ уровня экспрессии TNF α в биоптатах шейки матки до начала родовой деятельности и после самопроизвольных родов выявил его увеличение более чем в 14 раз [В.П. Румянцева, 2012; Osman I., Ledingham M., 2003; Husslem P., Vendittelli F., Krauss I., Braart G., 2001; Bansal R., Goldsmith P., Y. He et al., 2007].

Интересны взаимодействия провоспалительных цитокинов с модуляторами сократительной функции матки. IL1 β и IL6 приводят к повышению уровня окситоцина [Friebe-Hofmann U., Chiao J., Rauk P., 2011] и числа его рецепторов в миометрии [С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008]. При этом IL1 β стимулирует мобилизацию кальция в миометрии, также повышается базальное поступление кальция в утеромиоциты, что является важным в подготовке матки к родам [Tribe R., Moriarty P., Dalrymple A. et al., 2009; Chevillard G., Derjuga A., Devost D., 2007].

IL-10 ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и реактивных форм кислорода и азота макрофагами и моноцитами [С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008; Gustafsson C., Hummerdal P. et al., 2006; Simpson K., Keelan J., Mitchell M., 2008; Hanna N., Hanna I., Hleb M. et al., 2010]. Есть мнение, что IL10 вовлечен в процесс созревания ШМ, в связи с выявленным увеличением синтеза его мРНК после самопроизвольных родов [Dubicke A., Fransson E., Centini G., 2010]. Кроме того, определили, что самопроизвольные роды сопровождались значимым повышением его концентрации [Gotsch F, Romero R, Kusanovic J., 2008].

Таким образом, изученные данные литературы указывают на то, что инициация своевременных родов сочетается с развитием асептического воспалительного процесса, который сопровождается изменениями концентрации цитокинов на местном и системном уровнях. Также, имеется взаимосвязь между началом развития родовой деятельности и полиморфизмами генов, что дает возможность предполагать наличие генетически обусловленных факторов, участвующих в развитии родовой деятельности и, напротив, могут предрасполагать к запаздыванию процесса родов.

1.3. Состав микрофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста и во время беременности

В настоящее время происходят значительные изменения не только в иммунной системе, но и в эволюционно сложившихся биоценозах человека. Влагалище - это система, в которой кислая среда контролирует присутствие микробных штаммов, а микрофлора обеспечивает (или не обеспечивает) кислотность ее секрета [Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко, 2010]. Устойчивость данной системы нарушается под воздействием эндогенных и экзогенных факторов с развитием дисбиоза и активацией латентной инфекции [В.Н. Прилепская, Г.П. Байрамова, 2001; Е.В. Уварова, Ф.Ш. Султанова, 2012]. В разные периоды жизни женщины в зависимости от активности репродуктивной функции биоценоз влагалища (БЦВ) имеет

определенные особенности. Но в любой период состояние биоценоза влагалища поддерживается четким взаимодействием микрофлоры с иммунной и эндокринной системами организма, тем самым обеспечивая колонизационную резистентность.

Результаты проведенных за последние годы научных исследований позволили сформулировать критерии нормоценоза влагалища, основанные на объеме выделений, их кислотности, количественном и качественном составе микрофлоры [А.С. Анкирская, В.В. Муравьева, 2011; Л.П. Блинкова, 2003; П.В. Буданов, О.Р. Баев, 2003; Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский, 2006; С.И. Жук, Е.А. Ночвина, 2013]. Учитывая распространенность дисбиотических состояний, существует мнение, что нарушение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника и влагалища может индуцировать изменение уровня эстрогенов и прогестерона в биологических жидкостях организма [Л.Г. Белобородова, 2003; В.Ф. Долгушина, И.И. Долгушин, 2007; В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова, 2005; В.Е. Радзинский, К.В. Бондаренко, М.А. Союнов и др., 2007].

У подавляющей части здоровых беременных при исследовании вагинальной микрофлоры методом ПЦП-РВ [Е.С. Ворошила, 2012] выявляли, что различия в составе микробиоценоза влагалища между клинически здоровыми беременными и небеременными женщинами нельзя признать существенными. Таким образом, что качественный и количественный состав микрофлоры влагалища у здоровых женщин репродуктивного возраста значимо не меняется во время беременности.

1.4. Методы оценки готовности организма к родам

Основным клиническим критерием готовности организма к родам является оценка степени зрелости шейки матки беременной, оценка чувствительности миометрия к окситотическим средствам, кольпоцитологическое исследование, маммарный тест и др. [В.В. Абрамченко, 2008]. Существует множество различных методик оценки "зрелости" шейки матки [Г.Г. Хечинашвили, 1974; Е.А. Чернуха, 1997 и др.]. В основу

классификации для определения «зрелости» шейки матки положены следующие признаки: консистенция (степень размягчения) шейки матки, длина влагалищной части шейки матки; проходимость цервикального канала; расположение шейки матки по отношению к проводной оси таза; местоположение предлежащей части.

В практической деятельности используется балльная оценка степени "зрелости" шейки матки [Bischof E., 1964], которая учитывает основные характеристики шейки матки, расположение головки плода по отношению к спинальной плоскости. К методам регистрации сократительной деятельности матки (СДМ) относятся: наружная и внутренняя гистерография, электрогистерография, реогистерография, радиотелеметрия. Для определения возбудимости миометрии в прелиминарном периоде используют различные тесты (нестрессовый, маммарный и др.).

Готовность организма женщины к родам определяется также цитологически: чем ближе к родам, тем больше в мазках промежуточных и поверхностных клеток, эозинофильный и пикнотический индексы увеличиваются соответственно от 1 и 3% до 20 и 40%. Наибольшее распространение получил кольпоцитологический тест, в котором цитологическая картина оценивалась по 4 типам влагалищных мазков по которым можно судить о степени биологической готовности женщины к родам [В.И. Краснопольский и соавт., 2000].

В настоящее время существует множество исследований, посвященных прогнозированию развития начала родовой деятельности. Разработаны прогностические карты риска пролонгированной беременности [Ю.В. Мельник, 2009; А.Д. Подпоренко, 2008]. Значимыми, по мнению авторов, имеют возраст (30 лет и старше), ожирение, патологическое течение прелиминарного периода. Но эти работы не позволяют с достаточной мерой достоверности прогнозировать развитие запоздалых родов [А.Д. Подтетнев, Т.В. Братчикова, Г.А. Котайш, 2012; В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова, 2005; К.И. Савицкая, А.А. Воробьев, Н.В. Молочков, 2004].

1.5. Перенашивание беременности

В последнее время стали появляться работы, в которых обсуждается возможность изменения понятия «доношенная беременность» [В.М. Коршунов, З.А. Гудиева, и др., 2010; Roumen F., Apter D., Mulders T. et al., 2011], что вызвано увеличением частоты неблагоприятных исходов для матери и плода, возникающих, начиная с 41 недели [А.С. Анкирская, В.В. Муравьева, 2011; В.М. Коршунов, З.А. Гудиева, и др., 2010; В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова, 2005; А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник, С.И. Сарсания, 2005], при этом с каждой последующей неделей их вероятность увеличивается не менее чем в 1,5-2 раза [Smith G., 2001]. В связи с этим именно этот срок (287 дней и более) считается рубежом, после чего беременность считается переносимой [В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин, 2009; А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, М.В. Рыбин, 2011; Le Ray C., Anselem O., 2011]. При этом специалисты Королевского общества акушеров-гинекологов [Shea K., Wilcox A., Little R., 2008] считают, что основополагающими в постановке диагноза пролонгированной беременности являются не особенности состояния новорожденного (синдром Беллентайна-Рунге), а достижение срока беременности 41 неделя.

Для течения запоздалых родов характерна высокая частота аномалий родовой деятельности [В.Н. Серов, И.А. Салов, В.А. Бурлев и др., 2001; А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, М.В. Рыбин, 2006; Е.А. Чернуха, 2007; Alexander J., McIntire D., Leveno K., 2001; Smith G., 2001], а риск оперативного родоразрешения в 2 раза выше, чем при своевременных родах [Alexander J., McIntire D., Leveno K., 2001; Treger M., Hallak M., Silberstein T. et al., 2004]. Также при запоздалом начале родовой деятельности растет число травм промежности (в 1,4 раза больше в 41 неделю гестации) [Spellacy W., Miller S., Winegar A. et al., 2010].

До настоящего времени патогенетические механизмы, приводящие к перенашиванию беременности, мало изучены и неизвестны. Выявлены особенности гормонального статуса при запоздалых родах: низкий уровень

эстриола и отсутствие сенсibilизации матки эстрогенами [А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, М.В. Рыбин, 2006; Е.А. Чернуха, 2007]. Также в крови обнаружили высокую активность окситоциназы - фермента, разрушающего эндогенный окситоцин.

Есть указания, что переносная беременность характеризуется низким уровнем кортикотропин РГ по сравнению с доношенной, для которой характерен пик его повышения к моменту развития родовой деятельности [Smith R., 2007]. Кроме того, в отличие от беременных со своевременными родами, при запоздалых родах отмечается меньшая инфильтрация лейкоцитами шейки матки и сниженный синтез IL8 [Sahlin L., Stjernholm-Vladic Y., Masironi N. et al., 2008].

1.6. Преиндукция, индукция родов

С целью предотвращения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов в процессе родового акта, когда пролонгирование беременности представляет высокий риск, проводится подготовка шейки матки и родовозбуждение [О.Р. Баев, 2010; В.А. Петрухин, Т.С. Коваленко, М.В. Капустина и др., 2009; Rayburn W., 2007]. Частота индуцированных родов составляет 10-20%, доходя до 16,5% у первородящих [Е.А. Чернуха, 2005; Р.И. Шалин, А.В. Зверева, М.В. Лукашин; 2008]. Пролонгированная беременность способствует преждевременному отхождению околоплодных вод в 75%, дискоординации в 16% и слабости родовой деятельности в 28% [Р.И. Шалин, А.В. Зверева, М.В. Лукашин; 2008].

Все методы подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения можно разделить на механические и медикаментозные [Э.К. Айламазян, Т.У. Кузьминых, 2007].

Механические методы:

1. пальцевое отслоение плодных оболочек;
2. введение в шейку матки баллона (катетера Фолея);
3. ламинарий или искусственные гигроскопические дилататоры.

ВОЗ рекомендовано использование баллона [WHO recommendations for induction of labour, 2011]. Также используют ламинарий и катетер Фолея для созревания шейки матки [Krammer J. et al., 2005], однако эффективность индукции при использовании данных методов по сравнению с плацебо или применением простагландинов не подтверждена данными систематических обзоров [Boulvain M., Kelly A., Lohse C. et al., 2009]. Также есть сведения об увеличении частоты инфекционных осложнений при их применении [Heinemann J., Gillen G., Sanchez- Ramos L. et al., 2008]. В НИИ акушерства и гинекологии им. Кулакова проведена сравнительная оценка преиндукции родов эстрогенами, ПГЕ2 и ламинарием. Наибольший эффект получен при использовании ПГЕ2 (полноценный результат выявлен в 67%), а при использовании ламинарий - в 52%, эстрогенов - 31% [Р.И. Шалина и соавт., 2006].

Медикаментозные методы включают: применение аналогов простагландина E1 (мизопростол), простагландина E2 (динопростон), антигестагена (мифепристон) и окситоцина. Мизопростол в Российской Федерации не лицензирован к применению для родовозбуждения (его применение повышает риск гиперстимуляции матки, внутриутробной гипоксии плода, меконияльной аспирации [Е.А. Чернуха, 2007; О.Р. Баев, Е.М. Калинина, 2009; В.А. Петрухин, Т.С. Коваленко, М.В. Капустина и др., 2009].

В большинстве исследований отмечается умеренный эффект от современных методов преиндукции и индукции родов, несмотря на достаточно высокий процент созревания шейки матки после применения простагландинов [Calder A., 2007; Melamed N., Ben-Haroush A., Kremer S. et al., 2010]. Эффективность антигестагенов (мифепристона) в процессе преиндукции родовой деятельности также неоднозначна [С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев, Н.Н. Галкина и др., 2009; В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин и др., 2012]. В некоторых исследованиях мифепристон для созревания шейки матки оказался эффективен в 97% случаев [С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев и др., 2009]. Другие авторы [Gallot D., de Lapasse C., Houille C. et

al., 2004; Mc.Gill J., Shetty A., 2007] представили данные о 57% частоте наступления родов в течение 12 ч наблюдения, при этом 22% из них были родоразрешены операцией кесарева сечения по тем или иным показаниям.

Наиболее частым осложнением, возникающим при использовании препаратов простагландина E₂ является гиперстимуляция матки, сопровождающаяся появлением признаков гипоксии плода (в среднем 5-6%) [Witter F. et al., 2006; Rayburn W., 2007].

Последний систематический обзор базы данных Cochrane, по подготовке шейки матки к родам применением мифепристона, включает 10 рандомизированных контролируемых исследований (1108 женщин) [Narangama D., Neilson J., 2012] характеризует его, как не имеющий клинически значимых побочных эффектов. Хотя некоторые авторы указали на возможные патологические изменения на КТГ, которые не сопровождаются неблагоприятными исходами для плода.

Вариантом воздействия на родовую деятельность являлось применение антигестагенов (учитывая тенденцию к росту до 17% от числа всех родов частоты АРД и, соответственно, частоты оперативного родоразрешения) [В.И. Краснопольский, В.И. Кулаков, 2006; В.И. Краснопольский, Е.Н. Кареева, Е.В. Соловьева, Н.В. Кирпичникова, А.В. Турманов, 1999; Н.Д. Гаспарян; Е.Н. Карева, Н.В. Кирпичникова, 2001; Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева, 2002]. По данным вышеперечисленных авторов при преиндукции родовой деятельности у пациенток группы высокого риска по развитию АРД, у 86% женщин роды закончились через естественные родовые пути, у 14% - оперативным путем по показаниям со стороны плода (в 20% случаев отмечалась АРД).

Одним из методов родовозбуждения (при "зрелой" шейке матки и целом плодном пузыре) является амниотомия), которая успешна в половине случаев [Е.А. Чернуха, 2005]. Но данный метод сопровождается высокой частотой развития АРД (в 2,9 раза выше, чем при применении динопростона) [Bricker L., Luckas M., 2010; Cooley S., Geary M., O'Connell M. et al., 2010; Boulvain M., Kelly A., Lohse C. et al., 2009].

Таким образом, преиндукция родов и родовозбуждение являются необходимыми, но небезопасными методами, а их эффективность зависит от правильного выбора времени проведения, метода или последовательности применения, индивидуализированного в каждой конкретной клинической ситуации. Своевременная преиндукция - индукция родов патогенетически оправданными препаратами, программированные роды на фоне полной готовности организма матери к родам признаны одними из методов снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Вышеизложенное подчеркивает необходимость оптимизации подходов к преиндукции и индукции родовой деятельности с созданием алгоритмов их проведения.

1.7. Роль пробиотиков в коррекции микробиоценоза влагалища

Наиболее физиологичными по регулирующему влиянию на микрофлору и механизму терапевтической активности считаются препараты из живых бактерий нормального биоценоза. Увеличение интереса к пробиотическим препаратам связано, с низкой эффективностью стандартных методов терапии [Eriksson K., Carlsson B., Forsum U., Larsson P., 2009].

Эффективность пробиотиков в первую очередь зависит от входящих в их состав штаммов лактобактерий. Наиболее перспективными являются пробиотики с высокоактивными к определенным возбудителям штаммами. Также перспективными считаются соединения пробиотиков с гормонами и антимикробными химиопрепаратами [А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, 2006; McLean N., McGroaty J., 2006].

Пробиотики действуют следующим образом:

- восстанавливают вагинальную флору после различных ее нарушений;
- поддерживают и сохраняют микробное равновесие во влагалище;
- предупреждают расстройства, связанные с приемом антибиотиков;
- предупреждают рекуррентные инфекции.

Механизм действия пробиотиков в терапии вагинальных дисбиозов окончательно не установлен, однако предполагается, что создание оптимальных условий во влагалище перед их назначением улучшает

адгезивные свойства лактобактерий, а добавление к препаратам пребиотиков обеспечивает необходимый питательный субстрат для них [Е.Ф. Кира, 2010; Larsson P., Forsum U., 2012].

Большинство существующих на сегодняшний день исследований не включало идентификацию микробной влагалищной флоры, лишая возможности определить, была ли наблюдаемая нормализация влагалищного биоценоза связана с экзогенно введенными лактобациллами в процессе лечения, которые могли бы колонизировать влагалищную слизистую оболочку в течение более, чем 5 дней, или с эндогенным заселением лактобацилл, рост которых мог бы быть простимулирован проводимым лечением. Однако исследования эффективности использования пробиотиков показывают, что при применении *L. acidophilus*, содержащихся в некоторых препаратах, отмечается выраженный положительный эффект нормализации вагинальной микрофлоры при БВ. В то же время, требуются рандомизированные, контролируемые, проспективные, долгосрочные испытания, чтобы можно было сравнить эффективность восстановления влагалищной лактофлоры с помощью пробиотиков при лечении БВ и стандартных методов терапии.

Глава 2. Материалы и методы исследования.



Рисунок 2.1. Дизайн исследования

Представленная диссертационная работа выполнялась по многоэтапной программе на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ: Краевой перинатальный центр ГБУЗ ДККБ, Краевой перинатальный центр ГБУЗ ККБ№2, МБУЗ Роддом г. Краснодара, а также лаборатории ООО "ВИП Клиник групп" г. Краснодара (рис. 2.1).

На первом этапе (с 2010 по 2014 год) нами наблюдалось и было обследовано 150 человек. Сформирована когорта: 120 женщин в сроке беременности 40 недель + 4 дня с «незрелыми» или «недостаточно зрелыми» родовыми путями и группа клинико-лабораторного контроля (30 здоровых женщин с доношенной беременностью в сроке 40 недель со «зрелыми» родовыми путями, родоразрешенные консервативно без применения преиндукции родовой деятельности аналогичного возраста, семейного и социального положения). Для выявления риск-факторов запоздалых родов производился опрос по специально созданной анкете.

На втором этапе данному контингенту беременных было произведено комплексное обследование, включающее клинический, ультразвуковой (трансвагинальный, трансперитонеальный доступ), кольпоцитологический методы, оценка состояния степени зрелости шейки матки по шкале Е.Х. Бишопа, рН-метрия отделяемого влагалища, аминотест (проба с КОН), кардиотокография плода, гистерография

Беременным, включенным в исследование, проводились микробиологическое, иммунологическое и цитобиохимическое обследование.

На третьем этапе женщинам в сроке беременности 40 недель + 4 дня с «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейкой матки проводилась традиционная преиндукция родов и по разработанному нами протоколу. При этом оценивались локальные и системные эффекты, которые могли бы быть связаны с использованием препаратов. Безопасность и переносимость препаратов оценивались по частоте и выраженности нежелательных явлений. Возможность досрочного выбывания из исследования была предусмотрена на

любом этапе клинических испытаний – как по инициативе пациентки, так и по инициативе исследователя.

Таблица №2.1. Критерии выборки пациентов

Критерии включения
Наличие самостоятельно наступившей беременности в сроке 41 неделя + 4 дня
Отсутствие биологической готовности организма беременной к родам: «незрелая» или «недостаточно зрелая» шейка матки (2-8 баллов по шкале Bishop)
Вагинальный дисбиоз
Способность, по мнению исследователя, выполнять требования протокола
Предоставление письменного информированного согласия
Критерии исключения
Любые противопоказания для родов через естественные родовые пути, в т.ч. полное предлежание плаценты, рубцовые деформации родовых путей, поперечное и косое положение плода, активный генитальный герпес и др.
Преждевременное излитие околоплодных вод
Рубец на матке
Крупный плод
Пороки развития матки, генитальный инфантилизм
Умеренная и тяжелая преэклампсия, эклампсия
Юные и возрастные первородящие
Многоплодная беременность
Пациентки, у которых беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)
Внутриутробная гипоксия плода
Тяжелые соматические заболевания и тяжелая эндокринная патология
Индивидуальная непереносимость используемых медицинских средств

Причины выбывания указывались в истории родов и индивидуальной регистрационной карте (ИРК). ИРК пациенток заполнялась на основании опроса и осмотра, данных клинического обследования и лабораторных исследований.

2.1. Клинические методы исследования и специальное акушерское обследование

При обследовании пациенток выяснялись жалобы, анамнез жизни, беременности. Проводилось общесоматическое исследование, антропометрия, пельвиометрия, наружное акушерское исследование (приемы Леопольда-Левицкого, измерение окружности живота, высоты стояния дна матки с расчетом предполагаемой массы плода), аускультация сердцебиения плода, осмотр наружных половых органов, влагалищное исследование с оценкой степени зрелости шейки матки (Шкала E. Bishop в модификации J. Burnett).

Рассчитывали индекс массы тела. Индекс массы тела (ИМТ) - величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста и тем самым косвенно оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. Индекс массы тела рассчитывается по формуле: $I = m/h^2$, где: m — масса тела в килограммах; h — рост в метрах (измеряется в $кг/м^2$).

При наружном исследовании определялся тонус матки, аускультативно оценивалось сердцебиение плода. Проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование беременных в соответствии с протоколом исследования. Для оценки состояния плода использовали биофизический профиль. Максимальная оценка равна 12 баллам. Сумма баллов 12-8 свидетельствует о нормальном состоянии плода, оценка в 7-6 баллов указывает на сомнительное состояние плода и возможность развития осложнений. В антенатальном и интранатальном периодах мониторинг сердечной деятельности плода осуществлялся при помощи фетального кардиотокографа (аппарат «Oxford, Great Britain»). Интерпретация результатов производилась на основании балльной оценки W. Fisher [1976] и визуального анализа. Оценку «зрелости» шейки матки производили по шкале E. Bishop (1964) в модификации J. Burnett (1966).

Для объективной оценки состояния шейки матки использовали ультразвуковой трансвагинальный метод. Учитывались данные: длина шейки матки - измерялась по линии, проведенной через центр цервикального канала

(анэхогенное или гипоэхогенное пространство) от влагалищной части децидуальной пластинки (ультразвуковой внутренний зев) к основанию ультразвукового внешнего зева; диаметр внутреннего зева; толщина передней стенки нижнего сегмента матки; задний угол шейки матки; трансперинеальным доступом определялось расстояние от промежности до головки плода. Ультразвуковое исследование производилось аппаратами «Combison 530», «Hewlett Packard sonos 100 S» с использованием специального датчика выпукло-секторного сканирования с частотой 5,0 МГц.

Всем пациентам производился общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. В качестве первичного материала использовали соскоб из цервикального канала и слизистой уретры с изготовлением мазка без окраски и с окраской метиленовым синим и по Граму, а также взятие мазка на кольпоцитологию.

Кольпоцитология (мазок на стекле)

На протяжении беременности эпителий влагалища претерпевает циклические изменения под влиянием половых гормонов. Кольпоцитология - исследование отделяемого влагалища для определения гормонального фона. Метод основан на влиянии стероидных гормонов яичников на органы-мишени, к которым относится и эпителий влагалища. В результате этого влияния во время менструального цикла происходят циклические изменения эпителия (влагалищные циклы), характеризующиеся различной степенью созревания эпителиальных клеток.

Метод: микроскопия окрашенного мазка на стекле. Микроскоп: Primo Star Zeiss (Германия). Интерпретация результатов: мазок соответствует или не соответствует сроку беременности. Если мазок воспалительного или цитолитического типа, то препарат исследованию не подлежит.

При подсчете клеток определяют три показателя (индекса).

1. ИС (числовой индекс, индекс созревания) представляет собой процентное отношение трех видов эпителиальных клеток — парабазальных, промежуточных и поверхностных. Записывается в виде трех чисел слева

направо: сдвиг влево означает появление парабазальных клеток, свидетельствующих о недостаточности функции яичников, сдвиг вправо — увеличение количества поверхностных клеток, которое свидетельствует о высокой эстрогенной насыщенности организма.

2. КИ (кариопикнотический индекс) — процентное отношение поверхностных клеток с пикнотичными ядрами к общему числу клеток в мазке. Чем больше значение этого индекса, тем выше эстрогенная насыщенность организма.
3. ЭИ (эозинофильный индекс) — процентное отношение эозинофильно окрашенных поверхностных клеток к общему числу клеток мазка. Так же, как и КИ, служит показателем эстрогенного воздействия. В норме ЭИ всегда ниже КИ, в противном случае эозинофилия имеет негормональное происхождение.

Кроме указанных индексов, учитывают скученность цитоплазмы клеток (по трехбалльной системе), расположение клеток — наличие пластов, или индекс скученности, представляющий собой отношение клеток, находящихся в скоплениях по 5 и более, к клеткам, расположенным отдельно. Эти два показателя характеризуют прогестероновое воздействие.

Различают 4 типа мазков:

I цитотип - в нем преобладают базальные клетки с крупными ядрами, могут встречаться лейкоциты. Такая картина характерна для выраженной эстрогенной недостаточности (реакция 1).

II цитотип - среди парабазальных клеток с крупными ядрами встречаются отдельные клетки промежуточного и базального слоя. Лейкоциты единичные. Эта картина характерна для умеренной эстрогенной недостаточности (реакция 2).

III цитотип - состоит преимущественно из клеток промежуточного слоя, иногда встречаются поверхностные клетки. Это характерно для незначительной эстрогенной недостаточности (реакция 3).

IV цитотип - преобладают хорошо очерченные полигональной формы

большие клетки поверхностного эпителия с маленьким ядром. Мазок свидетельствует о хорошей эстрогенной насыщенности (реакция 4).

В период беременности секреция эстрогенных гормонов резко увеличивается. Однако реакция влагалищного эпителия на гормональные воздействия отличается от таковой у небеременных женщин. Несмотря на высокий эстрогенный фон, в течение нормально протекающей беременности во влагалищном мазке преобладают промежуточные, а не поверхностные клетки. Цитологическая картина влагалищных мазков в разные сроки физиологически протекающей беременности неоднородна и отражает изменения гормонального фона в динамике беременности. В вагинальных мазках беременных наблюдаются те же типы эпителиальных клеток, что и у небеременных: поверхностные, промежуточные и парабазальные. Помимо этого, для беременности характерны навикулярные (ладьевидные) клетки, овоидной или ладьевидной формы с эксцентрично расположенным ядром. Клетки исходят из промежуточных слоев влагалищного эпителия, окрашиваются в базофильные тона.

Под влиянием высокого содержания прогестерона, вплоть до предродового периода, наблюдается усиленная десквамация эпителиальных клеток промежуточного слоя, которые располагаются группами или в виде пластов.

После 14-15 недели беременности возникает характерная цитологическая I картина, которая остается без существенных изменений до 38–39 недели беременности. Поверхностные клетки в мазке немногочисленны и составляют не более 5–7%; ИС - 0/93/7, ЭИ не превышает 1%, а КИ - 3%; нередко оба индекса близки к 0. Парабазальные клетки отсутствуют. Клетки окрашиваются в базофильные тона, имеют четкие границы. Лейкоциты и палочки Дедерлейна отсутствуют или встречаются в небольшом количестве. Такой тип мазка получил название «прогрессирующая беременность» и остается стабильным до 38–39 недели беременности. После этого срока цитологическая картина вагинальных мазков меняется, что отражает начало

предродовой гормональной перестройки: уменьшение действия прогестерона и усиление воздействия эстрогенов на слизистую влагалища. Мазки этого периода условно можно разделить на три типа: «близко к родам», «срок родов» и «несомненный срок родов». Для них характерно разрыхление и исчезновение пластов, изменение окрашивания цитоплазмы от четкого контрастного до бледного.

Мазок типа «близко к родам» появляется за 8-4 дня до срока родов. Отмечается равное количество промежуточных и навикалярных клеток. Число поверхностных клеток достигает 10–15%, ИС - 0/85/15, ЭИ - 5%, КИ - 6–10%. Отмечаются единичные лейкоциты и немного слизи.

Мазок типа «срок родов» может наблюдаться за 3 дня до родов. Характеризуется преобладанием промежуточных клеток по отношению к навикалярным. Поверхностные клетки составляют 25–85%, ИС - 0(65)35, ЭИ - 8–10%, КИ - до 20%. Количество лейкоцитов и слизи заметно увеличивается.

Мазок типа «несомненный срок родов» отмечается за 2–1 дня до срока родов и в день родов. В препарате преобладают поверхностные клетки, навикалярные отсутствуют. ЭИ превышает 30%, КИ - 20–40%. Наряду с лейкоцитами и слизью, встречаются эритроциты. Мазок имеет вид «грязного».

У 15% беременных вышеуказанные изменения процентного содержания промежуточных и поверхностных клеток не обнаруживаются. Однако у всех беременных после 38–39 недели имеют место качественные изменения влагалищных мазков. Пласты клеток становятся более рыхлыми, клетки, в основном, располагаются в виде розеток, контуры клеток нечеткие. Появляется слизь и лейкоциты. В некоторых случаях изменяется окраска промежуточных клеток, их цитоплазма становится эозинофильной.

При физиологически протекающей беременности могут наблюдаться также цитолитический и воспалительный типы мазков, по своей морфологической картине аналогичные соответствующим типам мазков небеременных. Оба типа мазков могут наблюдаться как при физиологическом, так и при патологическом течении беременности, и не отражают

гормональную насыщенность организма женщины. Необходимо помнить, что наибольшую информативность метод приобретает при изучении кольпоцитогрaмм в динамике. Сроки для повторного исследования в каждом отдельном наблюдении индивидуальны.

Пролонгированная беременность, в отличие от переносимой, не сопровождается нарушением эндокринной функции плаценты и характеризуется типом мазка «поздний срок беременности» (ИС 0/92/8, ЭИ - 2–3%, КИ - до 4–5%). При истинном перенашивании функция фетоплацентарного комплекса нарушена, в плаценте отмечаются признаки «чрезмерного» старения. Кольпоцитологически определяются «атрофический», «регрессивный» и цитолитический типы мазков, а также возможно пролонгирование передовых изменений влагалищного эпителия. Поэтому при перенашивании исследование кольпоцитогрaмм в динамике особенно важно.

Все лабораторные исследования, в том числе исследование показателей системного иммунитета, оксидативной системы цервикальной зоны в группах беременных проводились до и через 24 часа после начала преиндукции родов.

Оценка родовой деятельности

Проводилась оценка родовой деятельности на основании: характера схваток, структурных изменений шейки в динамике, определении раскрытия маточного зева в сантиметрах, консистенции, податливости, растяжимости, толщины краев шейки матки во время схватки и вне её, оценки функциональной полноценности плодного пузыря. Частота, длительность и сила схваток, базальный тонус матки оценивались по гистерограмме (кардиотокограф +гистерограф «Oxford», Великобритания).

2.2. Микробиологические методы исследования

2.2.1. Клинические (косвенные) методы диагностики дисбиозов

К ним относят определение pH влагалища и аминотест. Эти тесты дают информацию об изменениях химических свойств вагинального отделяемого как результата дисбиоза вагинальной микрофлоры. При этом

чувствительность и специфичность этих тестов не превышает 40%.

pH-метрия отделяемого влагалища.

Влагалищный pH - это показатель кислотно-щелочного баланса среды влагалища женщины, выраженный в условных единицах измерения. Он замерялся непосредственно во влагалище, на поверхности влагалищного зеркала (индикаторная pH бумага с эталонной шкалой).

Аминотест (проба с KOH): в каплю вагинальной жидкости, нанесенной на предметное стекло, вносят каплю 10% KOH. В состоянии бактериального вагиноза вагинальное содержимое часто имеет запах гнилой рыбы, обусловленный выработкой диаминов (путресцин, кадаверин, триметиламин) в процессе декарбоксилирования аминокислот облигатными анаэробами.

2.2.2. Прямые методы лабораторной диагностики вагинальной микрофлоры

Микроскопический, культуральный методы и ПЦР относят к прямым методам лабораторной диагностики. Они применяются для оценки вагинального микробиоценоза.

Микроскопический (бактериоскопический) метод.

Диагностика основывается на оценке состояния микроценоза влагалища по результатам комплексного исследования: микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, и культурального исследования влагалищного содержимого. Оценку состояния флоры влагалища с применением четырех степеней ее чистоты, проводили по унифицированной схеме Херлена. Микроскопию вагинального отделяемого, провели всем без исключения обследованным беременным женщинам до и в процессе преиндукции (через 24 часа от ее начала). Всего было изучено 270 образцов.

При оценке микроскопической картины принимали во внимание количество и тип эпителиальных клеток, количество лейкоцитов, характер микрофлоры. Классификацию микробиоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования проводили в соответствии с рекомендациями Кира Е.Ф. (2001).

1. Нормоценоз - доминирование лактобацилл, отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор и мицелия дрожжеподобных грибов, наличие единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток, соответствующих фазе менструального цикла.

2. Промежуточный тип - умеренное или сниженное количество лактобацилл, наличие кокков. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

3. Дисбиоз влагалища - незначительное количество или полное отсутствие лактобацилл, обильная полиморфная грамотрицательная и грамположительная палочковая и кокковая микрофлора; наличие «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьиabelно, отмечается отсутствие или незавершенность фагоцитоза.

4. Вагинит (воспалительный тип мазка) - полимикробная картина мазка с большим количеством лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, отмечается выраженный фагоцитоз. При обнаружении гонококков, трихомонад, мицелия, псевдогрибов, спор выставляется соответствующий этиологический диагноз. В случае отсутствия этиологически значимых микроорганизмов при таком варианте микроскопической картине пациенткам ставят диагноз неспецифического вагинита.

Современная микроскопия позволяет выявить до 10 морфотипов микроорганизмов, обитающих во влагалище, включая *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Candida spp.*, грамположительные и грамотрицательные кокки, грамотрицательные палочки. Учитывают показатели: характер вагинального эпителия, количество эпителиальных клеток в поле зрения, наличие «ключевых клеток»), наличие лейкоцитарной реакции, общую микробную обсемененность, морфологический состав микрофлоры и приблизительное количественное соотношение микробных

морфотипов, в том числе наличие дрожжеподобных грибов, бластоспоры или их мицелия. При микроскопии невозможно идентифицировать ряд значимых в патологии возбудителей, что обусловлено либо их малыми размерами (*Chlamydia trachomatis*), отсутствием клеточной стенки (*Mycoplasma spp.* и *Ureaplasma spp.*) или выраженной полиморфностью (*Atopobium vaginae*).

Культуральный (бактериологический) метод.

Чувствительность культурального метода исследования в диагностике вагинального дисбиоза составляет около от 25% до 60%, специфичность - около 90%. Данный метод трудоемок и продолжителен по времени (до 7-10 дней) и требует высокой квалификации врачей-бактериологов. Проведение микробиологического анализа предусматривает определение видового и количественного состава бактериальной микрофлоры влагалища. В большинстве лабораторий формат выдачи результатов бактериологического исследования подразумевает точность 1-2 т.е. «разброс» данных в 10-100 раз. специального оборудования и выполняется не во всех лабораториях.

2.2.3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Выявление условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) влагалища, с помощью качественной ПЦР нецелесообразно. Доказана возможность присутствия в составе нормального микробиоценоза влагалища клинически здоровых женщин множества различных УПМ. Имеются данные о значении в патологии влагалища полимикробных ассоциаций. Для оценки этиологической роли того или иного микроорганизма необходимо учитывать количество микробных клеток и его долю в общей бактериальной массе. Определение количества микробных клеток в пробе возможно с помощью ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени — real-time PCR (ПЦР-РВ). Метод позволяет быстро (анализ проводится в течение дня), с высокой точностью не только выявить участников микробиоценоза влагалища, но и определить их абсолютное количество. Также, есть возможность расчета доли конкретного микроорганизма относительно суммы всех выделенных. Это позволяет более точно определить этиологическую роль

условно-патогенного агента в возникновении патологии у данного пациента. ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени отличается от традиционного бактериологического исследования тем, что не требует особых условий по транспортировке и хранению биоматериала (причем без потери качества проводимого исследования), обладает высокой аналитической чувствительностью и специфичностью.

Таблица 2.2. Комплектация набора реагентов Фемофлор, маркировка и состав стрипов со смесью для амплификации

Фемофлор 16			
№ пробирки в ПО	название смеси	цвет буфера	цвет парафина
Стрип 1			
A	Общая бактериальная масса	голубой	белый
B	Нормофлора - <i>Lactobacillus spp.*</i> /БК	бесцветный	
C	<i>Enterobacterium spp.</i>		
D	<i>Streptococcus spp.</i>		
E	<i>Staphylococcus spp. /Маркер</i>		
F	<i>Gardnerella vaginalis /Prevotella bivia /Porphyromonas spp.</i>		
G	<i>Eubacterium spp.</i>		
H	<i>Sneathia spp. /Leptotrihia spp. /Fusobacterium spp.</i>		
Стрип 2			
A	<i>Megasphaera spp. /Veillonella spp. /Dialister spp.</i>	голубой	голубой
B	<i>Lachnobacterium spp. /Clostridium spp.</i>	бесцветный	
C	<i>Mobiluncus spp. /Corynebacterium spp.</i>		
D	<i>Peptostreptococcus spp.</i>		
E	<i>Atopobium vaginae</i>		
F	<i>Mycoplasma genitalium + hominis</i>		
G	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>		
H	<i>Candida spp. /контроль взятия материала /Маркер</i>		

* Под spp. подразумевается широкая группа микроорганизмов, которая относится к данному роду, но может не соответствовать полностью роду в его систематическом понимании.

Исследование вагинального биоценоза данным методом позволяет: определять общую микробную обсемененность биотопа; выявлять микроорганизмы, являющимися участниками вагинального микробиоценоза; выявлять трудно культивируемые облигатно-анаэробные микроорганизмы; сравнивать количество представителей различных групп УПМ, нормофлоры и общей бактериальной массы (ОБМ). Однако, сейчас отсутствуют четкие критерии нормы при количественной оценке микробиоценоза влагалища. Для его оценки методом ПЦР-РВ использовали набор реагентов Фемофлор (ООО "НПО ДНК-Технология", Москва). Всего было изучено 130 вагинальных образцов. Набор реагентов Фемофлор предназначен для выявления ДНК условно-патогенных микроорганизмов, лактобацилл и геномной ДНК человека (в качестве контроля взятия биологического материала) (табл. 2.2). использовался детектирующий амплификатор ДТ-96 (ООО "НПО ДНК-Технология", Москва).

Таблица 2.3. Количество микроорганизмов, определяемых в отрицательном контрольном образце

Фемофлор 16		
№	Название микроорганизма	Кол-во в К-,Lg
	Общая бактериальная масса	не более 3,5
1	<i>Lactobacillus spp.</i>	не более 2,5
2	<i>Сем. Enterobacteriaceae</i>	не более 2,5
3	<i>Streptococcus spp.</i>	не более 2,5
4	<i>Staphylococcus spp.</i>	не более 2,5
5	<i>Gardnerella vaginalis /Prevotella bivia /Porphyromonas spp.</i>	не более 2,5
6	<i>Eubacterium spp.</i>	не более 2,5
7	<i>Sneathia spp. /Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	не более 2,5
8	<i>Megasphaera spp. /Veillonella spp. /Dialister spp.</i>	не более 2,5
9	<i>Lachnobacterium spp. /Clostridium spp.</i>	не более 2,5
10	<i>Mobiluncus spp. /Corynebacterium spp.</i>	не более 2,5

11	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	не более 2,5
12	<i>Atopobium vaginae</i>	не более 2,5
13	<i>Mycoplasma (hominis + genitalium)</i>	Отсутствует
14	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	Отсутствует
15	<i>Candida spp.</i>	не более 3,0

Количественная оценка урогенитальной биоты проводилась в абсолютных и относительных показателях. Абсолютный показатель количества исходной ДНК рассчитывали методом прямого сравнения графиков накопления (Cp). В абсолютных значениях выражали следующие показатели: контроль взятия материала (КВМ), общую бактериальную массу, содержание *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp. (urealyticum+parvum)*, *Candida spp.* Диагностически значимый показатель для *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* был принят 10^4 ГЭ/мл, *Candida spp.* - 10^3 ГЭ/мл, что соответствовало принятым критериям (10^4 КОЕ/мл и 10^3 КОЕ/мл) для количественной оценки данных микроорганизмов при бактериологическом исследовании. Для количественной оценки нормофлоры и УПМ предлагалось использовать относительные показатели, которые рассчитывали, как разницу логарифмов по основанию 10, по формуле:

$$\log_{10}(-) = \log_{10}X - \log_{10}Y$$

Относительный показатель нормофлоры представлял собой разницу логарифмов, полученных для общей бактериальной массы и нормофлоры. При величине данной разницы >1 расценивали снижение нормофлоры как значительное. Относительный показатель условно-патогенной микрофлоры представлял собой разницу логарифмов нормофлоры и конкретного микроорганизма и в норме должен быть не менее 3. Анализ результатов лабораторного заключения, позволяет учитывать взаимное содержание (доли) нормофлоры и УПМ. С целью оценки долевого содержания нормофлоры и УПМ рассчитывали сумму всех выделенных микроорганизмов.

Для объективизации полученных данных и удобства интерпретации результатов, долю нормофлоры и УПМ рассчитывали, как процентное отношение абсолютного ее количества к сумме всех выделенных микроорганизмов. Объективная оценка состояния вагинального микробиоценоза проводилась с помощью дискриминантного анализа, при этом была разработана линейная модель, включающая доли нормофлоры и УПМ (облигатных и факультативных анаэробов). Интерпретация результатов ПЦР-РВ (рис. 2.2):

1. абсолютный нормоценоз - доля нормофлоры в составе микробиоценоза было более 80%, а условно-патогенной микрофлоры менее 20%. В составе микробиоценоза, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.* менее 10^4 ГЭ/мл.
2. условный нормоценоз - содержание нормофлоры более 80%. *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.* или *Mycoplasma spp.* более 10^4 ГЭ/мл.
3. умеренный дисбиоз - нормофлоры в составе микробиоценоза было более 20-80%, а условно-патогенной микрофлоры более 20%.
4. умеренный аэробный дисбиоз - факультативных анаэробов более 10% в составе микробиоценоза.
5. умеренный анаэробный дисбиоз - доля облигатных анаэробов более 10% в составе микробиоценоза.
6. умеренный аэробно-анаэробный дисбиоз - доля как факультативных анаэробов, так и облигатных анаэробов более 10%.
7. выраженный дисбиоз (выраженные инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, ассоциированные с условно-патогенной микрофлорой) - снижение доли нормофлоры менее 20% и увеличение доли условно-патогенной микрофлоры более 80%.
8. выраженный аэробный дисбиоз — доля факультативных анаэробов более 10% в составе микробиоценоза.
9. выраженный анаэробный дисбиоз — доля облигатных анаэробов более 10%.

10.выраженный аэробно-анаэробный дисбиоз - как факультативных анаэробов, так и облигатных анаэробов более 10%.

Алгоритм интерпретации результатов ПЦР-РВ позволяет учесть не только качественный и количественный состав вагинальной микрофлоры, но и долевое участие каждой группы микроорганизмов в формировании микробиоценоза влагалища. Диагностическая чувствительность данного исследования для выявления дисбиотических состояний составляет 88,7%, специфичность - 89,6%.

Оценка нормофлоры

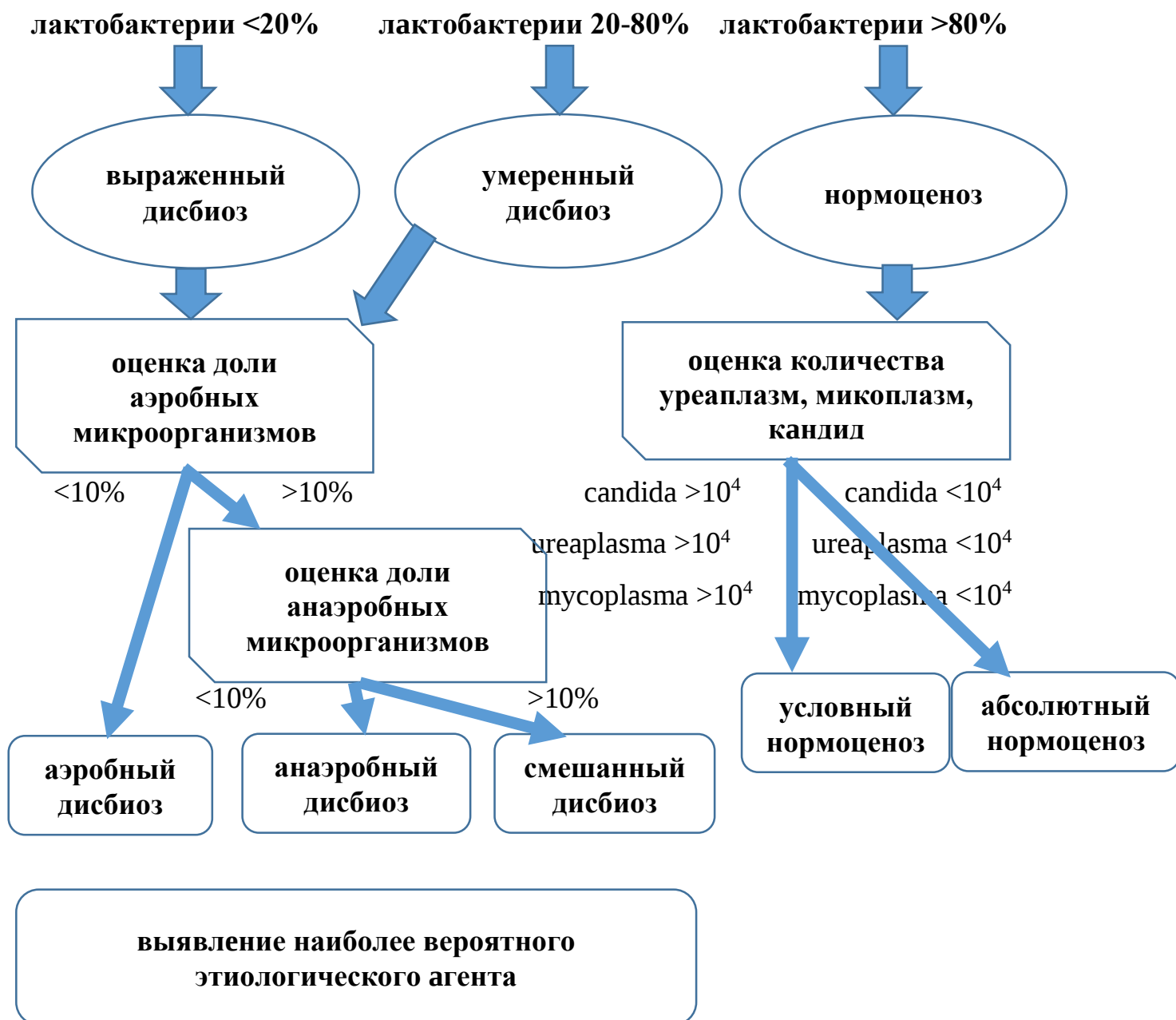


Рисунок 2.2. Алгоритм формирования микробиологического заключения

2.3. Определение аллельных вариантов генов, ответственных за экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов, методом ПЦР-РВ

Для определения генетических полиморфизмов методом ПЦР-РВ в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови, применяли комплект реагентов производства ООО "НПО ДНК-Технология", Москва. Комплект предназначен для использования с детектирующими амплификаторами ДТ-322 или ДТ-96 (ООО "НПО ДНК-Технология", Москва) (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Состав набора (на 48 определений)

Реактив	Количество	
Реагенты, специфичные для данного комплекта		
Смеси для амплификации		
1. IFN γ : 874 T>A	960 мкл	1 пробирка
2. IL-1 α : -889 C>T	960 мкл	1 пробирка
Adjustright3. IL-1 β : 3953 C>T	960 мкл	1 пробирка
4. IL-1RI: PstI 1970	960 мкл	1 пробирка
5. IL-1RN: 11100 mspl	960 мкл	1 пробирка
6. IL-2: 166 G>T (Leu38Leu)	960 мкл	1 пробирка
7. IL-2: -330 G>T	960 мкл	1 пробирка
8. IL-4: -589 O T	960 мкл	1 пробирка
9. IL-4: -1098 T>G	960 мкл	1 пробирка
10. IL-4: -33 O T	960 мкл	1 пробирка
11. IL-4R: +1902 A>G (Gln576Arg)	960 мкл	1 пробирка
12. IL-6: -174 G>C	960 мкл	1 пробирка
13. IL-10: -1082G>A	960 мкл	1 пробирка
14. IL-10: -592A>C	960 мкл	1 пробирка
15.IL-10: -819OT	960 мкл	1 пробирка
16. IL-12B: -1188 C>A	960 мкл	1 пробирка

Для получения ДНК из анализируемого материала использовали комплект реагентов для выделения ДНК «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» или «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ООО "НПО ДНК-Технология", Москва).

2.4. Исследование состояния местного цитокинового статуса и окислительных процессов цервикальной зоны

Концентрацию цитокинов IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , IL-4 и IL-10 в цервикальной слизи (образцы до исследования сохраняли в пробирках

Эппендорфа при 213°K) определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов и по прилагаемым методикам (Caltag Laboratories, USA). Исследование цервикальной слизи производили методом, разработанным Боровиковым И.О. [2000].

Исследовали состояние окислительных процессов в слизистой шейки матки при доношенной и пролонгированной беременности. Определение NO, реактивных форм кислорода (супероксидрадикалы, O₂⁻) и липидов (пероксидрадикалы, LOO⁻) проводили методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). В его основе лежит феномен поглощения микроволнового излучения сверхвысоких частот частицами, обладающими некомпенсированным магнитным моментом. ЭПР-спектры регистрировались на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия), снабженном компьютерной программой накопления сигналов.

Определение содержания свободного оксида азота в образцах цервикального смыва использовали спин-метку-диэтилдитиокарбамат натрия (DETC) (SIGMA). Содержание супероксидрадикалов применялась спин-ловушка 5,5-диметил-1-пиролин-N-оксид (DETC) (SIGMA), а содержание пероксидрадикалов - спин-ловушкой α-фенил-tert-бутилнитрон (PBN).

2.5. Методы преиндукции родов, проводимые в исследуемых группах

Полученные данные об изменениях микробиоценоза влагалища, иммунного и оксидативного статусов явились патогенетическим обоснованием для включения эубиотики с местным антисептиком (Флорагин гель), эубиотики с эстрогеном (Гинофлор Э) в комплекс преиндукции родов. В качестве основного препарата для преиндукции нами выбран антигестаген «Мифепристон» в связи с его оптимальной эффективностью, наименьшим количеством противопоказаний и побочных эффектов. На первом этапе преиндукции за 3 дня до применения антигестагена, нами использовался препарат для местного применения - флорагин гель («Сегмента Фарм», Россия) и гинофлор Э («Мединова Лтд», Швейцария). Особенностью препарата «Флорагин Гель» является содержание лизатов бактерий штаммов

L. Bulgaricus, *L. Helveticus*, *S. Termophilus*, *B. Biphidus*, которые нормализуют микрофлору влагалища и создают защитный эффект для подавления роста патогенной микрофлоры, а также для нормализации физиологического уровня pH слизистой оболочки стенок влагалища, а хлоргексидин обеспечивает антибактериальное, противовирусное и противогрибковое действие. Особенностью препарата «Гинофлор Э» является наличие в нем не менее 100 млн жизнеспособных ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*) и 0,03 мг эстриола. Препарат эффективен при лечении вагинальных инфекций, для восстановления микрофлоры влагалища. Применение комбинации лактобактерий и эстриола более эффективно для лечения неспецифических вульвовагинитов, кроме того, данный препарат компенсирует эстрогенную недостаточность, возможную при пролонгированной беременности.

Для оценки сравнительной эффективности современной традиционной и предлагаемой комплексной преиндукции родов методом случайной выборки все беременные были разделены на три группы:

I (основная) группа – беременные в сроке 40 недель + 4 дня, которым была предложен новый комплексный метод преиндукции родовой деятельности («Мифепристон» 200 мг перорально, при отсутствии признаков созревания шейки матки или запуска родовой деятельности повторный прием 200 мг) + эубиотик с местным антисептиком («Флорагин гель» по 1 флакону утром интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 5 дней) + эубиотик с эстрогеном («Гинофлор Э» по 1 свече на ночь интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 6 дней) - 60 беременных:

II группа (сравнения) – беременные в сроке 40 недель + 4 дня, которым была проведена преиндукция родовой деятельности мифепристоном - 60 человек:

III группа (клинико-лабораторного контроля) - женщины с доношенной беременностью в сроке 40 недель со зрелыми родовыми путями, родоразрешенные консервативно без применения преиндукции родовой деятельности – 30 беременных.

Оценку эффективности преиндукции проводили на основе следующих показателей: наличие признаков «зрелой» шейки матки, позволяющей провести индукцию родов; возникновения регулярной родовой деятельности в течение 72 часов от начала преиндукции родов; самостоятельное родоразрешение без осложнений со стороны матери и плода.

2.6. Статистические методы

Статистическую обработку полученных материалов проводили с помощью пакета SPSS Statistics версии 17.0 и WINPEPI версия 9.7. Исследуемые выборки не подчиняются закону нормального распределения. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки - верхний и нижний квартили, указанный в виде 5%, 25%, 75% и 95% процентилей. Для построения классификационной функции был использован дискриминантный анализ.

Для качественных переменных рассчитывались абсолютные и относительные (процентные) величины. Минимальный размер выборки был рассчитан с помощью номограммы Альтмана. Оценка достоверности различий в группах применяли непараметрические критерии: χ^2 , точный критерий Фишера (ср), критерий Манна-Уитни (г), критерий Вилкоксона (X). Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена (ге). Статистически значимыми считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% ($p < 0,05$). При составлении диагностической таблицы применялся последовательный анализ А. Вальда.

Методы исследования, примененные в данной работе, позволили выявить новые аспекты в развитии родовой деятельности при своевременных родах, прогнозировании и определении предрасположенности к перенашиванию беременности. Кроме того, их использование дало возможность дополнить и повысить эффективность диагностики состояния шейки матки, оценить рациональность применения комплексной преиндукции родов, что послужило основой для создания дифференцированного подхода к подготовке шейки матки к родам.

Таблица №2.5. Количество выполненных исследований

Группы Исследование	Контроль (n=30)		I группа (n=60)		II группа (n=60)	
	n	%	n	%	n	%
общий анализ крови, мочи	30	100	120	200	120	200
биохимический анализ крови	30	100	120	200	120	200
наружное акушерское исследование	60	200	120	200	120	200
осмотр женских половых органов в зеркалах	30	100	180	300	180	300
оценка степени зрелости шейки матки	30	100	180	300	180	300
микроскопия мазка из влагалища и цервикального канала	30	100	180	300	180	300
аминотест	30	100	120	200	120	200
pH-метрия отделяемого влагалища	30	100	120	200	120	200
исследование микробиоценоза влагалища (ПЦР-РВ)	30	100	60	100	60	100
определение аллельных генов, ответственных за экспрессию цитокинов (ПЦР-РВ)	30	100	60	100	60	100
ультразвуковое исследование и биофизический профиль плода	30	100	180	300	180	300
УЗ цервикометрия	30	100	180	300	180	300
ДГ МПК	30	100	180	300	180	300
КТГ	30	100	180	300	180	300
мазок на кольпоцитологию	30	100	180	300	180	300
исследование оксидативных параметров цервикальной зоны	30	100	120	200	120	200
ВСЕГО	510	1700	2280	3800	2280	3800

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Эпидемиологический анализ пролонгированной беременности в Краснодарском крае

В ходе проведенного исследования проанализировано 7884 диспансерных карты беременных и историй родов медицинских родовспомогательных учреждений Краснодарского края. При оценке количества пролонгированных беременностей среди населения Краснодарского края за 2011-2013 гг. выявлено, что их количество заметно растет (с 2,1% в 2011 году до 6,3% в 2013 году) (табл. 3.1, рис. 3.1).

Таблица 3.1. Эпидемиология пролонгированной беременности в Краснодарском крае

	2011 г.		2012 г.		2013 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее количество родов	62383		63730		63745	
Пролонгированные роды	1298	2,1	2559	4,0	4027	6,3
Преиндукция родов	481	37,1	1353	52,8	2609	64,8
Аномалии родовой деятельности	659	50,8	1141	44,6	2050	50,9
Внутриутробная гипоксия плода	327	25,1	483	18,9	759	18,8
Родоразрешено оперативным путем	764	58,9	1239	48,4	2011	49,9

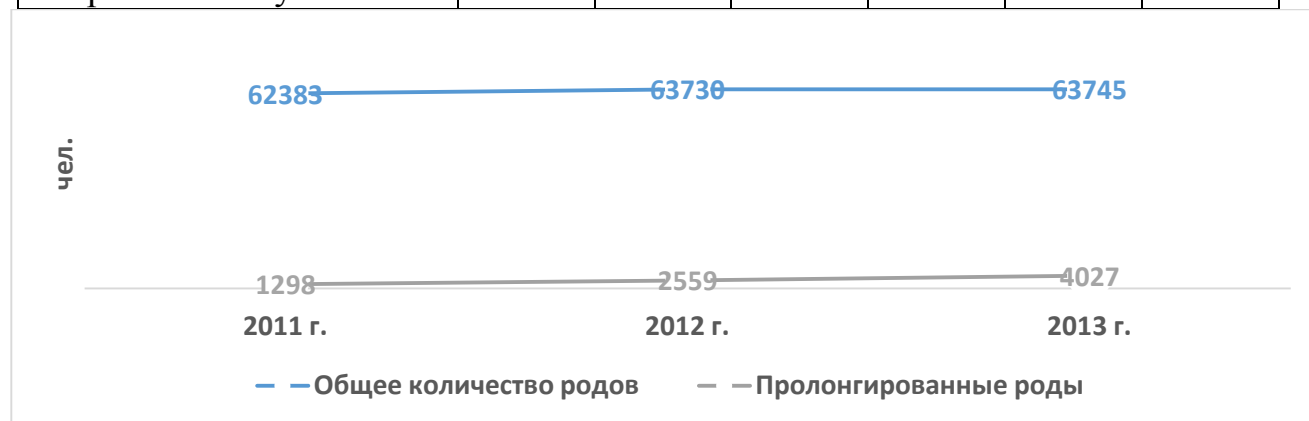


Рисунок 3.1. Динамика количества пролонгированных беременностей в Краснодарском крае

Это, в первую очередь, связано с более тщательной регистрацией данного типа беременности в связи с увеличением беременных, которым

применялась преиндукция (37,1% в 2011 году и 64,8% в 2013).

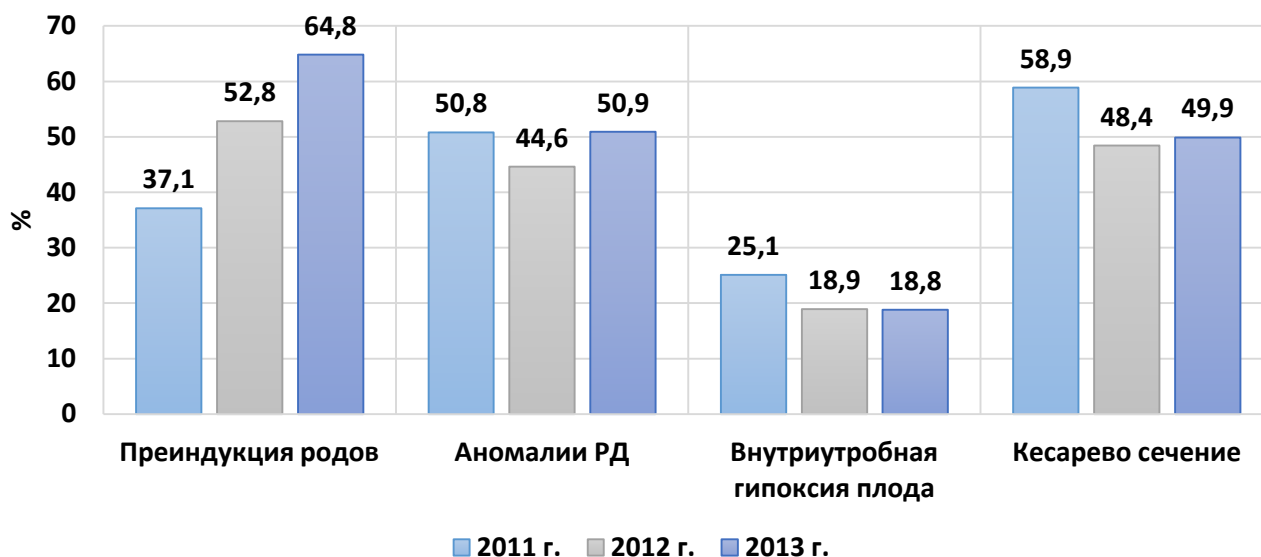


Рисунок 3.2. Исходы пролонгированных беременностей в Краснодарском крае

Эффект от преиндукции определяется несколькими факторами: в первую очередь, «созреванием» шейки матки, также спонтанным началом родовой деятельности и самостоятельным родоразрешением без аномалий родовой деятельности. Количество самостоятельных родоразрешений в целом колеблется в пределах половины всех пролонгированных беременностей с применением преиндукции (58,9-48,4-49,9% в 2011-2012 гг. соответственно) (табл. 3.1, рис. 3.2). Основными показаниями к оперативному родоразрешению были: отсутствие готовности шейки матки на фоне преиндукции, аномалии родовой деятельности, внутриутробная гипоксия плода. Аномалии родовой деятельности у пациенток, вступивших в роды, зафиксированы в среднем за 3 года в 48,8%, внутриутробная гипоксия плода 20,9%. При этом оценка по шкале Апгар у данного контингента пациенток распределялись следующим образом (рис. 3.3): в случаях, когда проводилась преиндукция родовой деятельности количество детей без признаков внутриутробной гипоксии плода (8-10 баллов по шкале Апгар на первой минуте) составило чуть менее половины - 49,4%, с легкой степенью гипоксии (6-7 баллов) – 35,3% и с тяжелой степенью гипоксии (оценка по шкале Апгар

5 баллов и менее) – 13,0%. В группе женщин, которым не проводилась преиндукция родов, результаты были несколько лучше: без гипоксии родилось 53,1% новорожденных, средняя степень гипоксии зафиксирована у 35,3% детей и тяжелая – у 11,7%. По-видимому, это связано с более активной тактикой ведения пациенток с пролонгированной беременностью, когда основным методом их родоразрешения является операция кесарева сечения.

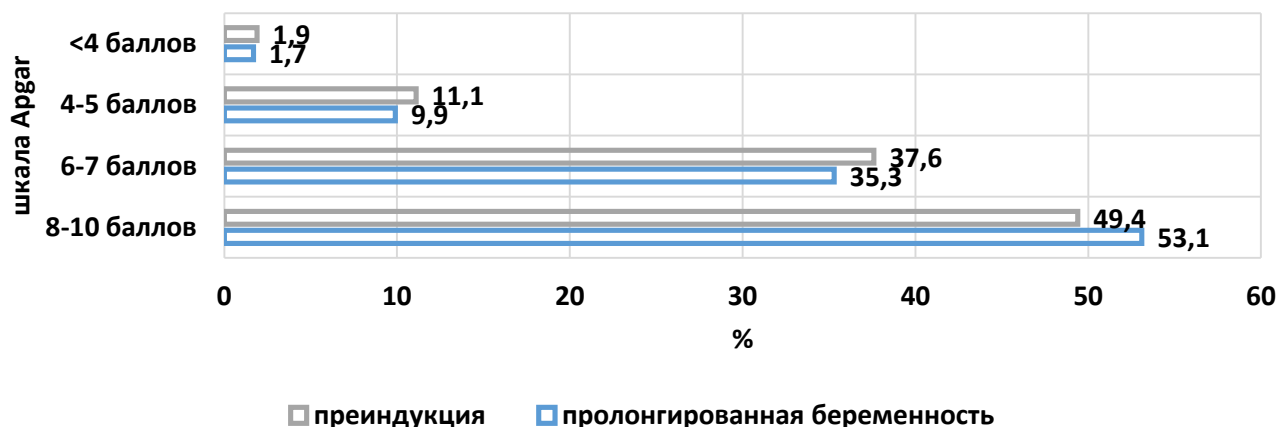


Рисунок 3.3. Оценка по шкале Апгар (1-я минута) новорожденных, родившихся у пациенток с пролонгированной беременностью

Наиболее часто в медицинских учреждениях Краснодарского края проводилась медикаментозная преиндукция антигестагенами (мифепристон) (92,4%), также интравагинально применялся простагландин Е (простин-гель) (4,9%), механические методы преиндукции были в незначительном количестве (рис. 3.4).



Рисунок 3.4. Методы преиндукции родов в медицинских учреждениях Краснодарского края

При исследовании количества пролонгированных беременностей по месту прохождения родов в медицинских учреждениях Краснодарского края, выявлено заметное преобладание пациенток с пролонгированной беременностью, родоразрешенных в учреждениях III уровня на базе краевых и городских больниц (рис. 3.5).

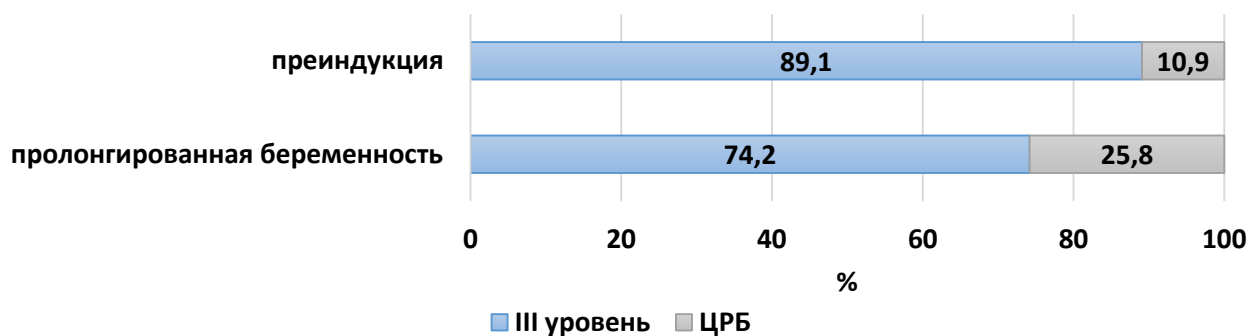


Рисунок 3.5. Сравнительная оценка количества пролонгированных беременностей в зависимости от уровня стационара

Данный факт говорит, в первую очередь, о том, что анамнестические данные и беременности у этого контингента женщин сопровождались осложнениями, вынудившие врачей госпитализировать их в учреждения более высокого уровня.

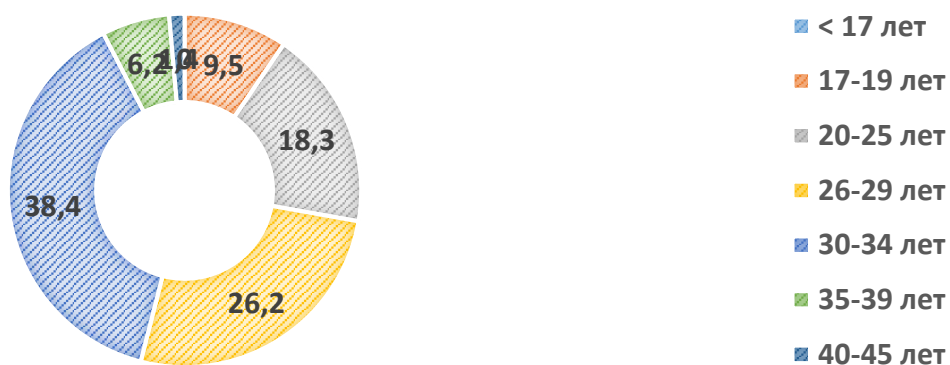


Рисунок 3.6. Возрастная шкала выявляемости пролонгированной беременности (%)

Беременные были стандартизированы и представлены в следующих четырех временных интервалах: менее 17 лет, 17-19 лет, 20-25 лет, 26-29 лет, 30-34 лет, 35-39 лет, 40-45 лет. Дана повозрастная оценка выявляемости

продолжительной беременности на территории Краснодарского края (рис. 3.6). Наиболее часто тенденция к переносу выявляется в возрасте 26-34 лет (суммарно 63,9% в 2011 году и 64,6% в 2013 году), для гравидарного пролонгирования характерен пик в возрастной категории 30-34 лет, который растет с каждым годом и на настоящий момент приближается к 40% (38,4% в 2013 году), что, по-видимому, можно объяснить увеличением продолжительности репродуктивного поведения среди населения с одной стороны, и менее агрессивной акушерской тактикой, с другой стороны (оптимизация тактики ведения беременных в возрасте более 30 лет, возможность преиндукции родов у возрастных первородящих, уменьшение показаний в оперативному родоразрешению у них). Так, если в 2011 году пик обнаружения пролонгированных беременностей в Краснодарском крае приходился на возраст 26-29 лет (32,0%), в 2013 году 38,4% их диагностировано в возрасте 30-34 лет (рис. 3.7). Средний возраст пациенток с пролонгированной беременностью в 2001 году составил $27,4 \pm 2,6$ лет, а в 2013 году – $29,2 \pm 2,4$ лет.

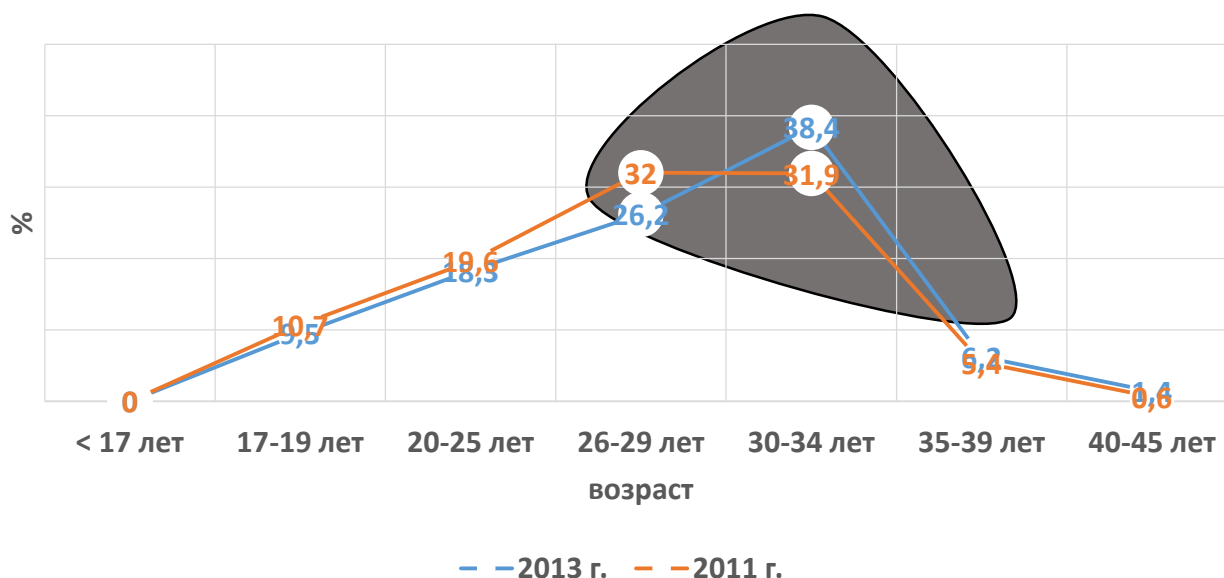


Рисунок 3.7. Распределение пролонгированных беременностей в зависимости от возраста

Анализ социального положения у беременных с пролонгированной беременностью показал, что служащими были 30,2% пациенток, рабочими –

20,0%, безработными (домохозяйками) – 27,4%, учащимися – 22,9%. Горожанами были - 64%, а сельскими жителями - 36% данного контингента (рис. 3.8).

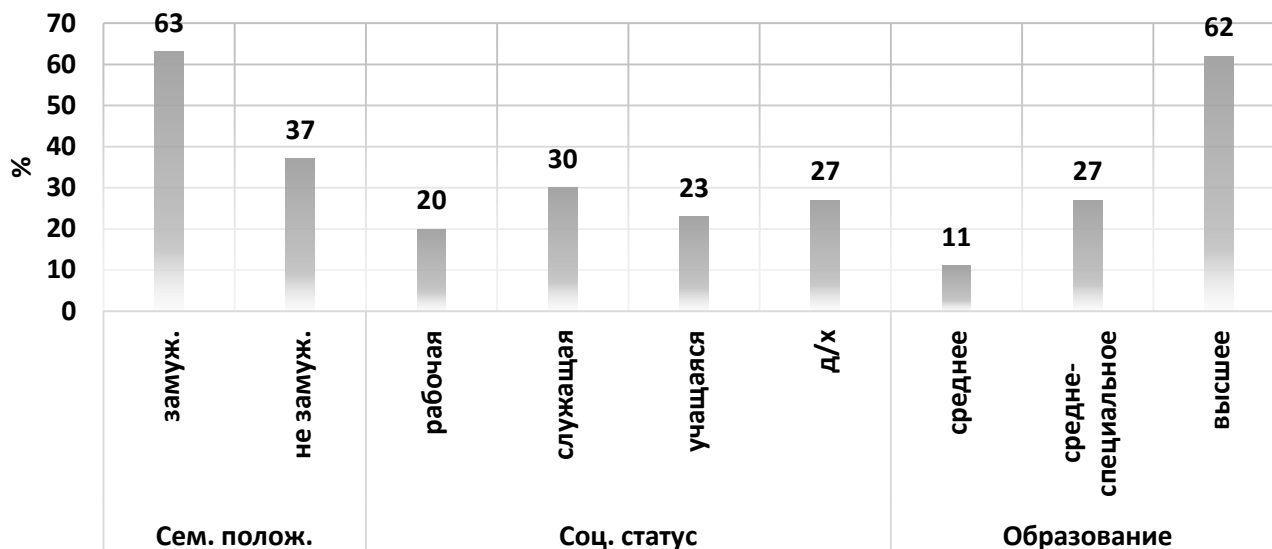


Рисунок 3.8. Характеристика пациенток с пролонгированной беременностью по семейному положению, социальному статусу и образованию

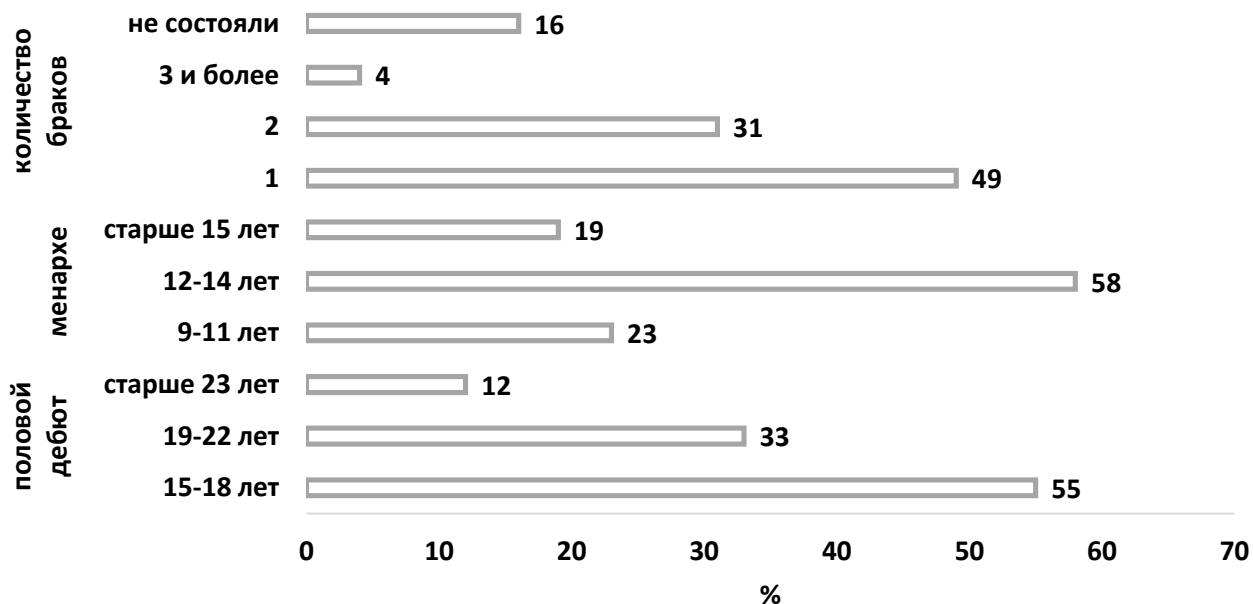


Рисунок 3.9. Характеристика пациенток с пролонгированной беременностью по началу менархе, половому дебюту и семейному положению

При выяснении анамнестических особенностей менструальной функции при пролонгированной беременности обнаружено. Средний возраст менархе

составил $13,2 \pm 1,2$ года. Средний возраст полового дебюта – $18,1 \pm 2,3$ года. Интервал от менархе до сексуального дебюта в 3-4 года был зарегистрирован 35,1% пациенток с пролонгированной беременностью, а интервал 6 лет и более – 49,1% пациенток. Среднее значение интервала между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни у них составило – 3,5 (2,0-5,0) лет, (рис. 3.9). В браке на момент данной беременности состояли 62,1% пациенток.

На курение указывалось у 28,6% пациенток с пролонгированной беременностью.

Анализ репродуктивной функции пациенток с пролонгированной беременностью выявил, показатель предыдущих беременностей – 54,2%, при этом повторнородящих среди них было лишь 24,8%, искусственные аборты производились – 41,6% пациенток, самопроизвольные аборты и замершие на ранних сроках беременности составили 14,1%, внематочные беременности 6,3% (рис. 3.10).

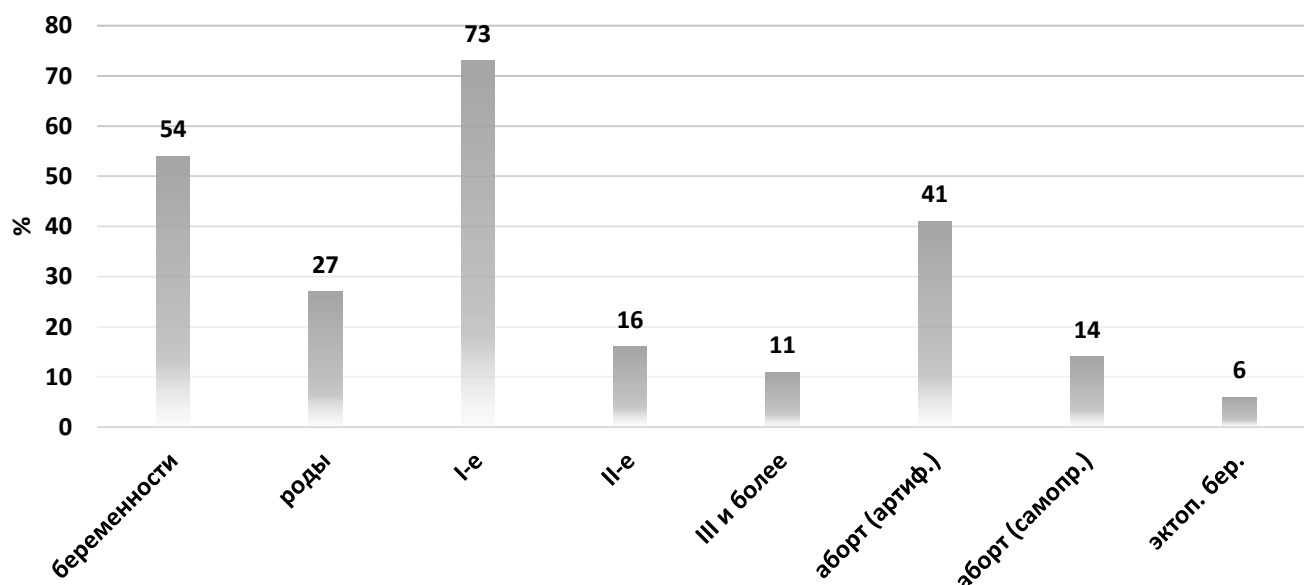


Рисунок 3.10. Характеристика пациенток с пролонгированной беременностью по паритету

Также были подвергнуты анализу частота и структура заболеваний репродуктивной системы эндокринного и воспалительного генеза (рис. 3.11). Эти заболевания относятся к факторам, которые влияют на различные звенья репродуктивной системы женщины и, в частности, на запуск механизма

родовой деятельности. При этом на первом месте среди всех заболеваний, связанных с женской репродуктивной системой, стояли вагинальный дисбиоз – 63,7%. Среди эндокринной патологии ведущее место занимал метаболический синдром (37,1%), высока частота заболеваний, вызванных нарушениями уровня эстрогенов и прогестерона: эндометриоз – 21,9%, миома матки – 6,3%, гиперплазия эндометрия - 8,4%, полип эндометрия - 5,1%.

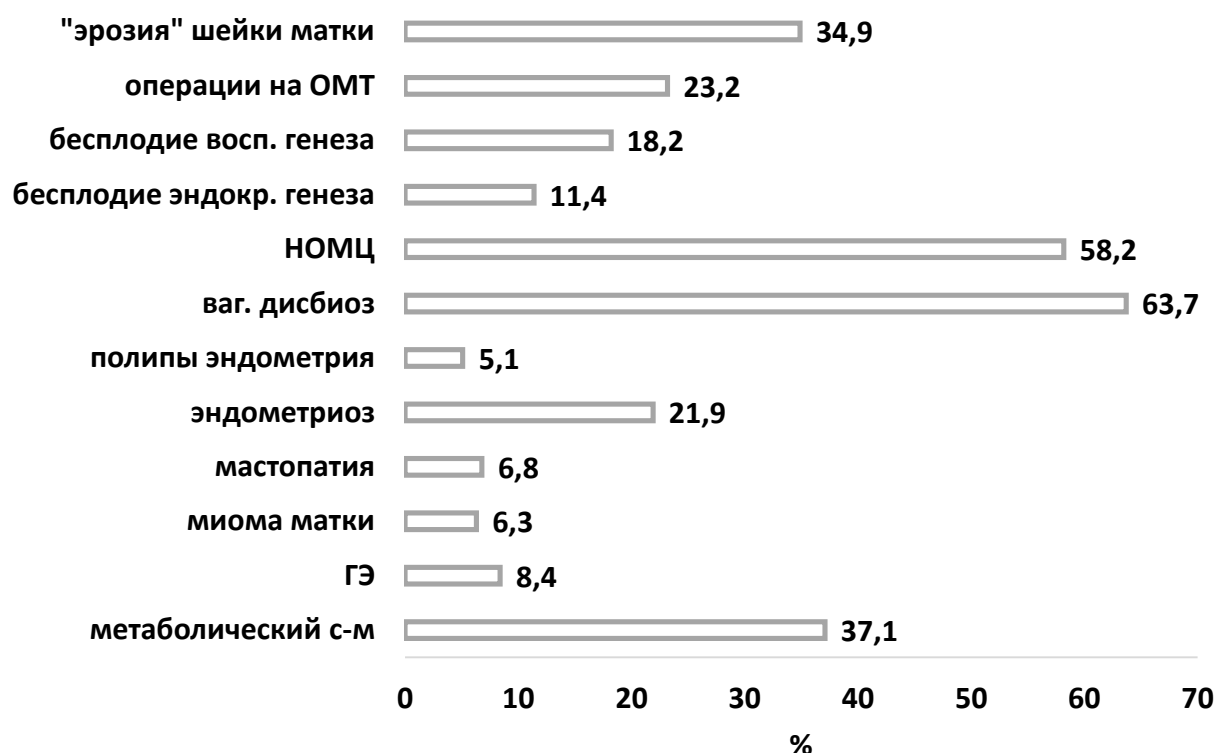


Рисунок 3.11. Распространенность основных гинекологических заболеваний среди пациенток с пролонгированной беременностью

Соответственно все выделенные заболевания приводят к нарушениям овариально-менструального цикла, которые наблюдались у 58,2% пациенток с пролонгированной беременностью. Первичное и вторичное бесплодие различного генеза у пациенток с последующей пролонгированной беременностью отмечено в 29,6% случаев. Полученные данные указывают на полисистемность нарушений, у пациенток с пролонгированной беременностью, и свидетельствуют о наличии у данного контингента женщин неблагоприятного препартиального фона.

На основании анамнестических данных, обработанных в этом

исследовании, мы составили балльную шкалу основных факторов риска развития пролонгированной беременности. Фактор, находящийся в пределах от 0 до 20% получал «+1 балл»; 20-40% - «+2 балла», 40-60% - «+3 балла», 60-80% - «+4 балла», 80-100% - «+5 баллов» (табл. 3.2, 3.3).

Таблица №3.2. Анамнестические факторы, предрасполагающие к пролонгированию беременности

№№	Параметры	Пациентки с пролонгированной беременностью (n=7884)	
		абс.	%
1	НОМЦ	4588	58,2
2	Вагинальный дисбиоз	5022	63,7
3	Первородящая	5755	73,2
4	Возрастная первородящая	1257	15,9
5	Метаболический синдром	2925	37,1
6	Патология шейки матки	2751	34,9
7	Бесплодие различного генеза	2333	29,6
8	Позднее менархе	928	19,0
9	Артифициальные аборты	3232	41,0
10	Самопроизвольные аборты	1119	14,2
11	Курение	2255	28,6
12	Высшее образование	4888	62,0

Таблица №3.3. Балльная оценка анамнестических данных

№№	Параметры	Пациентки с пролонгированной беременностью (n=7884)
		Баллы
1	НОМЦ	+3
2	Вагинальный дисбиоз	+4
3	Первородящая	+4
4	Возрастная первородящая	+1
5	Метаболический синдром	+2
6	Патология шейки матки	+2
7	Бесплодие различного генеза	+2
8	Позднее менархе	+1
9	Артифициальные аборты	+3
10	Самопроизвольные аборты	+1
11	Курение	+2
12	Высшее образование	+4

При этом низкий фактор риска пролонгирования беременности считается при сумме баллов 7 и ниже, средней степени - при сумме баллов от

8 до 13 и высокий риск от 14 баллов и выше. Несмотря на некоторые спорные пункты в данной балльной оценке рисков пролонгирования беременности, предложенный «медико-социальный портрет» пациентки с пролонгированной беременностью, шкала анамнестических факторов, предрасполагающих к развитию данной патологии беременности, суммарная балльная оценка, которая в дальнейшем будет дополнена объективными данными (см. следующую главу) дает достаточное представление о предрасполагающих факторах и позволяет практическому врачу лучше сориентироваться в каждой спорной клинической ситуации.

3.2. Клиническая, микробиологическая и иммунобиохимическая характеристика пациенток с пролонгированной беременностью

3.2.1. Клиническая характеристика пациенток с пролонгированной беременностью

Под наблюдением находилось 150 пациенток в возрасте от 19 до 35 лет (120 женщин в сроке беременности 40 недель + 4 дня и 30 здоровых женщин с доношенной беременностью в сроке 40 недель со «зрелыми» родовыми путями, родоразрешенных консервативно без применения преиндукции родовой деятельности (группа клинико-лабораторного контроля) аналогичного возраста, семейного и социального положения.

Таблица №3.4. Сравнительная характеристика пациенток исследуемых групп по возрасту, семейному положению и социальному статусу

Группы		Возраст (лет)			Семейное положение		Социальный статус			
		19-24	25-29	30-35	замуж.	не замуж.	служащая	учащаяся	д/х	рабочая
Контроль n=30	n	10	14	6	23	7	9	5	13	3
	%	33,3	46,7	20,0	76,7	23,3	30,0	16,7	43,3	10,0
ПБ n=120	n	15	67	48	53	67	58	15	33	14
	%	12,5	55,8	40,0	44,2	55,8	48,3	12,5	27,5	18,3

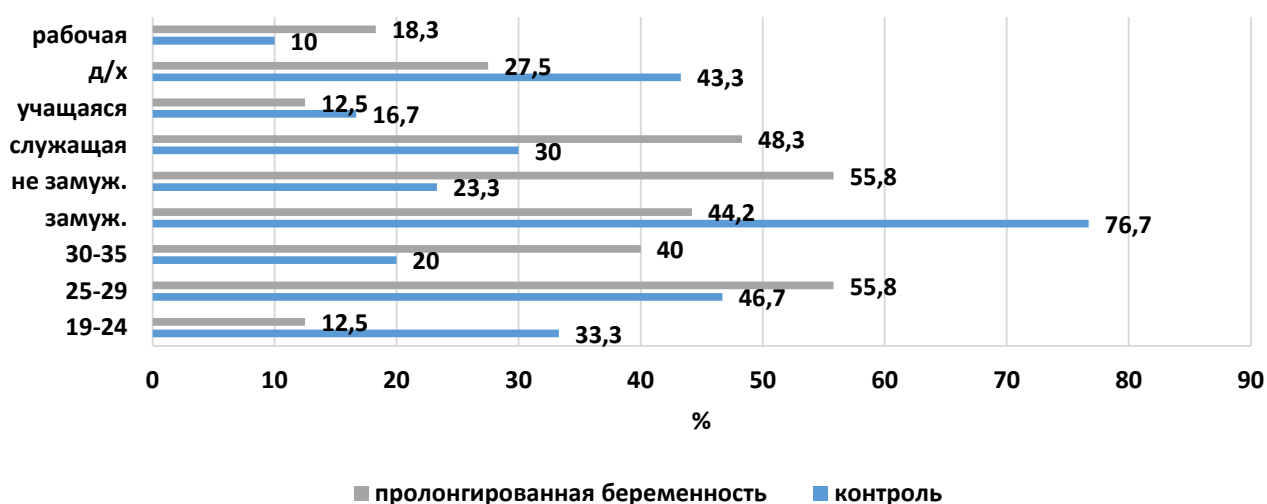


Рисунок 3.12. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Беременные женщины были стандартизированы и представлены в

следующих трех временных интервалах: 19-24 лет, 25-29 лет, 30-35 лет. Средний возраст женщин составлял $26,1 \pm 4,7$ лет. Анализ, приведенных в табл. 3.4 и рис. 3.12 данных, показывает, что наиболее часто (55,8%) пролонгированная беременность встречается в 25-29 лет. Однако, эти данные не могут быть достоверными, так как выбранный промежуток является возрастном наиболее частой реализации своей репродуктивной функции у женщин. При этом, в возрасте 30-35 лет количество пролонгированных беременностей снижается незначительно (40,0%), хотя общее количество родов в этот промежуток падает.

Анализ социального положения у обследованных беременных показал, что служащими были 48,3% пациенток, безработными (домохозяйками) – 27,5%, учащимися – 15% (табл. 3.4, рис. 3.12). В контрольной группе социальный статус был несколько другой: 30,0% здоровых беременных были служащими, а большинство обследованных было домохозяйками – 43,3%. В целом прямой зависимости заболеваемости от места работы и других социальных причин выявлено не было.

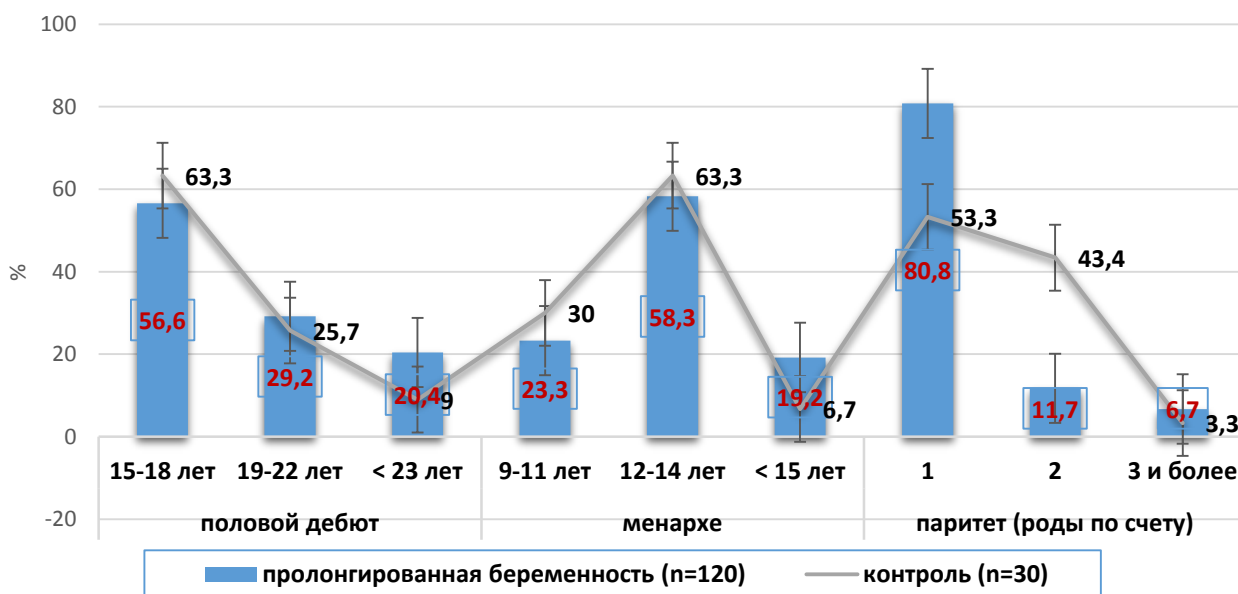


Рисунок 3.13. Репродуктивная функция в исследуемых группах

Репродуктивная функция у обследованных беременных: средний возраст менархе в основной группе – $13,2 \pm 0,5$ года (в контрольной $11,4 \pm 0,3$ года), средний возраст полового дебюта в основной группе – $18,7 \pm 1,6$ года (в

контрольной $18,1 \pm 1,2$ года) (рис. 3.2). Интервал от менархе до сексуального дебюта в 2-3 года был зарегистрирован у 30,5% пациенток с пролонгированной беременностью (в контрольной группе данный показатель составил 28,2% ($p=0,002$)). В браке состояли 44,2% пациенток основной группы и 76,7% контрольной ($p>0,05$).

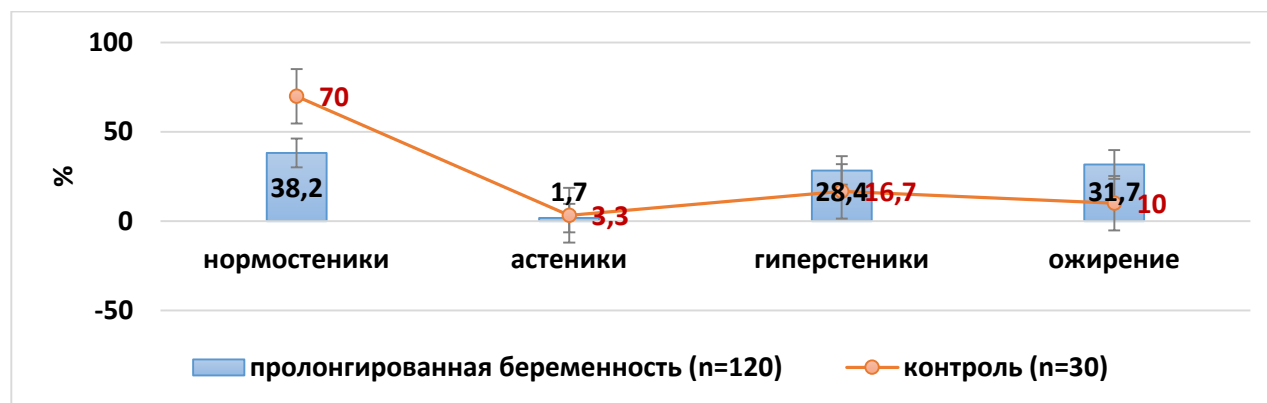


Рисунок 3.14. Оценка телосложения беременных исследуемых групп

Данные физикального обследования (рис. 3.14.) позволили выяснить, что у беременных основной группы наиболее значимым отличием от группы сравнения явилось повышение индекса массы тела (ИМТ): у беременных основной группы в 31,7% выявлено ожирение I-II степени (ИМТ при составил $38,5 \pm 2,1$ ($p<0,05$)) (рис. 3.15). В группе контроля только у 10,0% ($p<0,05$) было ожирение. То есть у женщин с избыточной массой тела риск пролонгирования беременности возрастает.

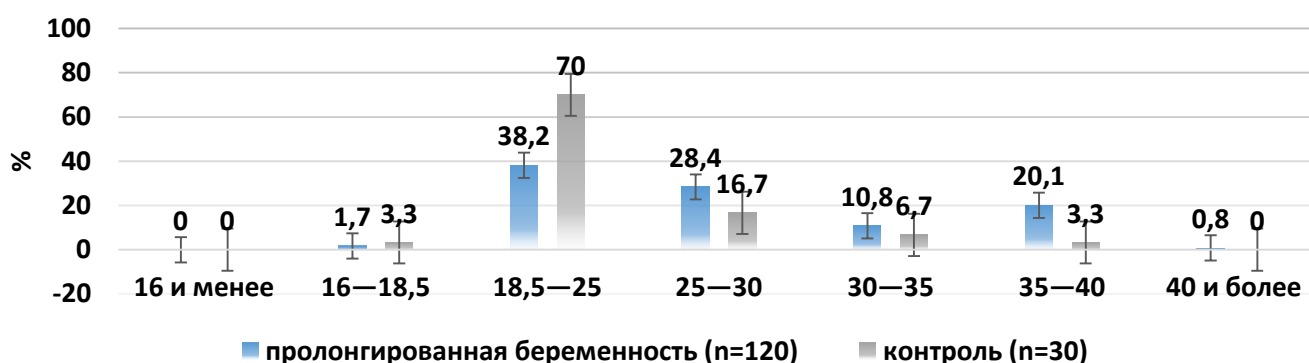


Рисунок 3.15. Оценка ИМТ у беременных исследуемых групп

Среди особенностей менструальной функции в исследуемых группах выяснилось (рис. 3.16.), что у беременных основной группы имелись статистически значимые отличия от контрольной группы.

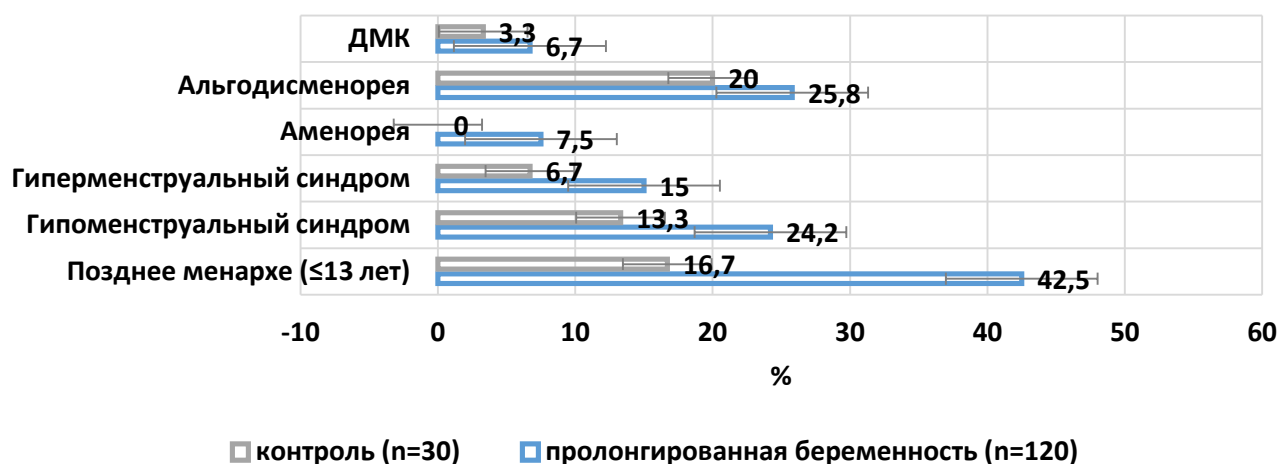


Рисунок 3.16. Оценка нарушений овариально-менструального цикла у беременных исследуемых групп

Так, нарушения менструальной функции в виде позднего менархе у женщин основной группы выявлено в 42,5%, гипоменструальный синдром в 24,2%, альгодисменорея в 25,8% ($p < 0,05$). В контрольной группе позднее менархе отмечено только у 16,7% беременных, гипоменструальный синдром в 13,3% и альгодисменорея у 20,0%. Таким образом, выявлено достоверно большее количество различных нарушений менструальной функции у пациенток основной группы (продолжительная беременность) ($p < 0,05$).

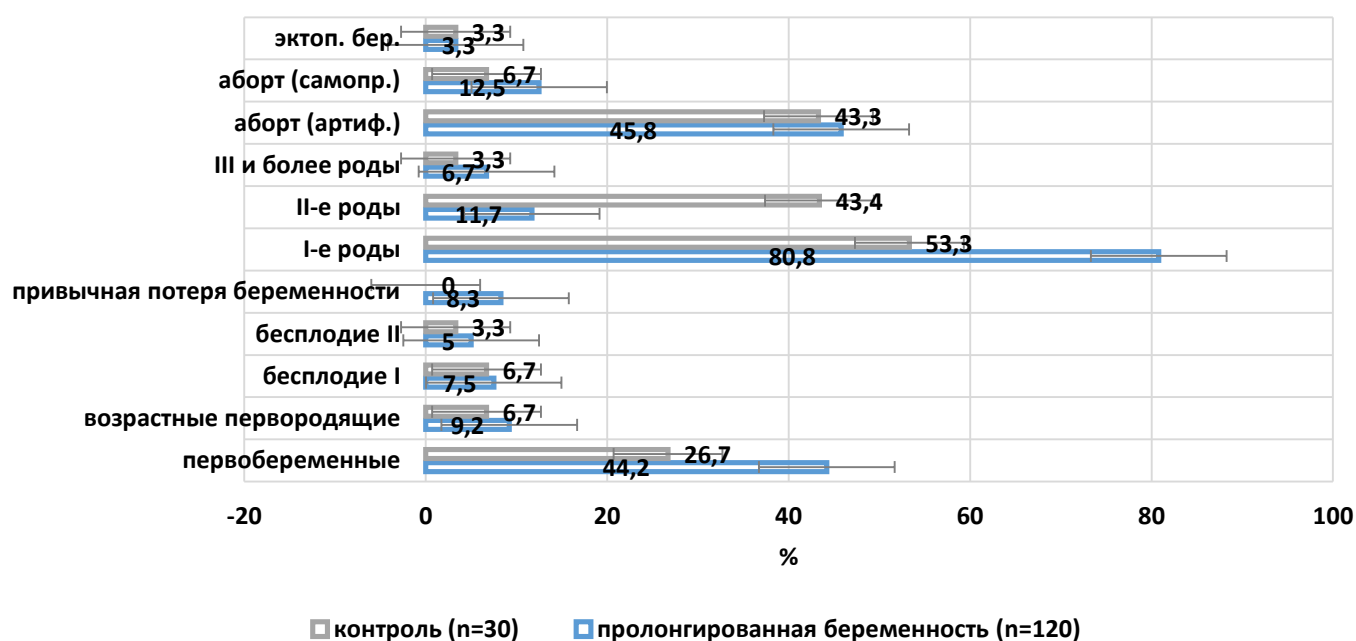


Рисунок 3.17. Оценка репродуктивного анамнеза беременных

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в основной группе

беременных преобладали первородящие – 80,8% ($p < 0,001$) (в контрольной группе первородящих было 53,3%; $p < 0,05$) (рис. 3.13, 3.17). У большинства первородящих пациенток как основной группы, так и контрольной это была первая беременность – 44,2% ($p < 0,01$) и 26,7% ($p < 0,05$) соответственно. При этом возраст до 30 лет зафиксирован у пациенток основной группы в 60,0% случаев, а в контрольной группе 80,0% ($p < 0,05$).

Количество искусственных абортов у женщин сравниваемых групп было, примерно, на одном уровне: в основной группе – 45,8%, в контрольной группе – 43,3% ($p < 0,01$). Самопроизвольные аборты в группе пациенток с пролонгированной беременностью зафиксированы почти в 2 раза большем количестве, чем в группе сравнения (12,5 против 6,7% соответственно) ($p < 0,05$).

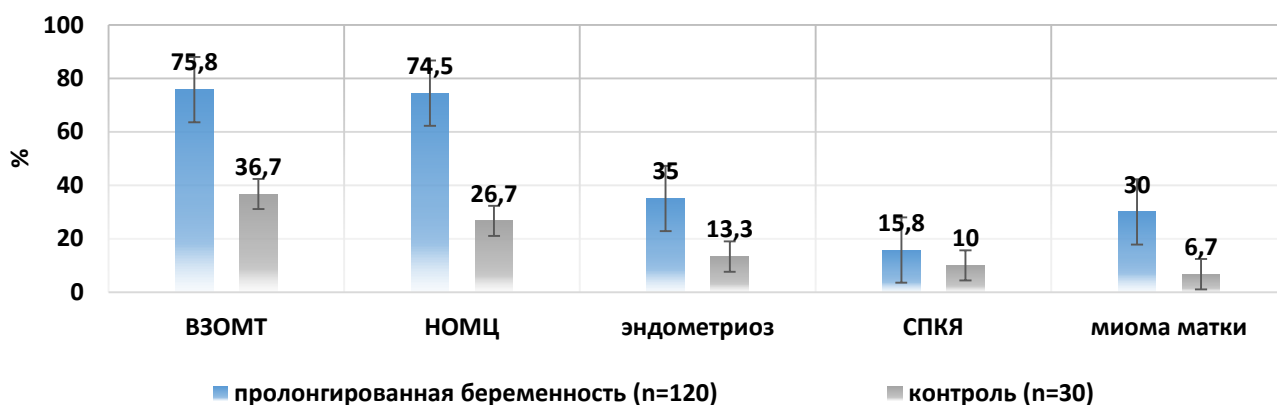


Рисунок 3.18. Оценка особенностей гинекологического анамнеза у беременных исследуемых групп

Анамнез, отягощенный гинекологической патологией, выявлен у большинства пациенток основной группы, достоверно отличающейся от группы контроля ($p < 0,05$) (рис. 3.18). Выявлены воспалительные заболевания женской репродуктивной системы у 75,8% женщин основной группы, нарушения овариально-менструального цикла (НОМЦ) в 74,2% случаев и 35,0% эндометриоза. Доля анамнестических данных, указывающих на заболевания женской половой сферы в группе контроля составило для воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы 36,7%, НОМЦ 26,7%, эндометриоза 13,3%.

Таким образом, общая доля гинекологической патологии в группе женщин с пролонгированной беременностью в 2,47 раза превышала группу клинико-лабораторного контроля ($p < 0,05$). При этом, мы намеренно исключили из исследования пациенток, у которых беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности, в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Несомненно, экстрагенитальная патология у нашего контингента женщин являлась одним из факторов риска развития осложнений гестационного периода и способствовала, в том числе пролонгированию беременности (рис. 3.19). Метаболический синдром, эндокринная патология, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), наследственные факторы способны явиться причиной различных нарушений репродуктивной функции.

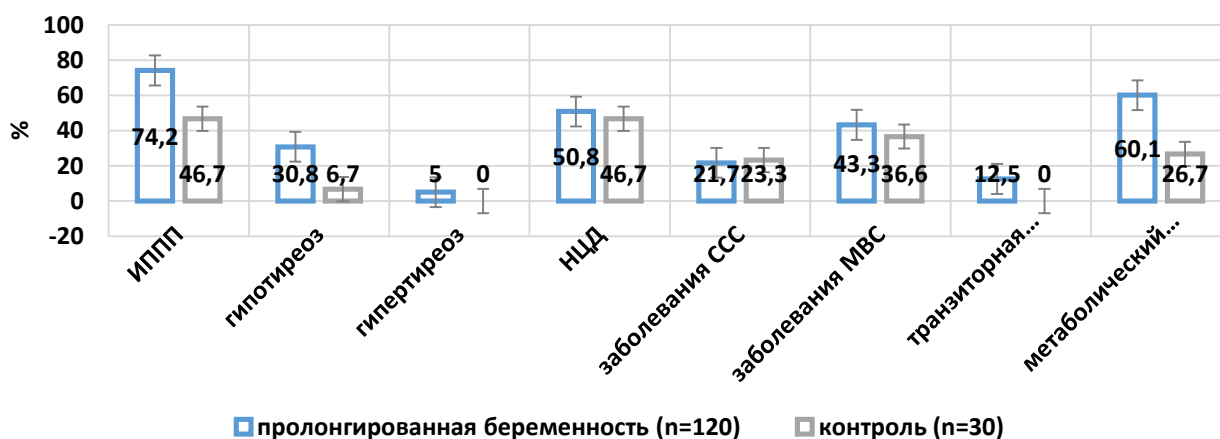


Рисунок 3.19. Оценка особенностей соматического анамнеза у беременных исследуемых групп

Из обследования намеренно исключали пациенток с различными типами сахарного диабета, но транзиторные нарушения гликемического профиля были выявлены у 12,5% беременных основной группы (в контрольной группе их не было). Нарушения функции щитовидной железы с пониженной ее функцией (гипотиреоз) наблюдались в данной группе у 30,8% (контрольная группа – 6,7%). При этом, не выявлено каких-либо отличий в основной и контрольной группах по количеству нейроциркуляторных дистоний (НЦД) (50,8% основная и 46,7% контрольная группа) и сердечно-сосудистой

патологии (21,7% основная и 23,3% контрольная группа), за исключением синдрома артериальной гипертензии, часто сочетающегося с метаболическим синдромом и другой эндокринной патологией (19,1% основная и 6,7% контрольная группа) ($p < 0,001$). Анамнестические данные, указывающие на наличие в прошлом ИППП в виде, в основном, трихомонадной, хламидийной и микоплазменной инфекции, наблюдались в основной группе у 74,2% пациенток (и это без анализа неспецифической инфекции женской половой сферы, которую проследить анамнестически невозможно). На ИППП в анамнезе указали 46,7% респонденток группы клинико-лабораторного контроля.

Особенностям течения настоящей беременности также была дана оценка в исследовании. Течение беременности от момента имплантации яйцеклетки и формирования маточно-плацентарного комплекса (МПК) отражает интегральные процессы в репродуктивной регуляции и, в итоге, влияют на антенатальное состояние плода и исход родов для матери и новорожденного.

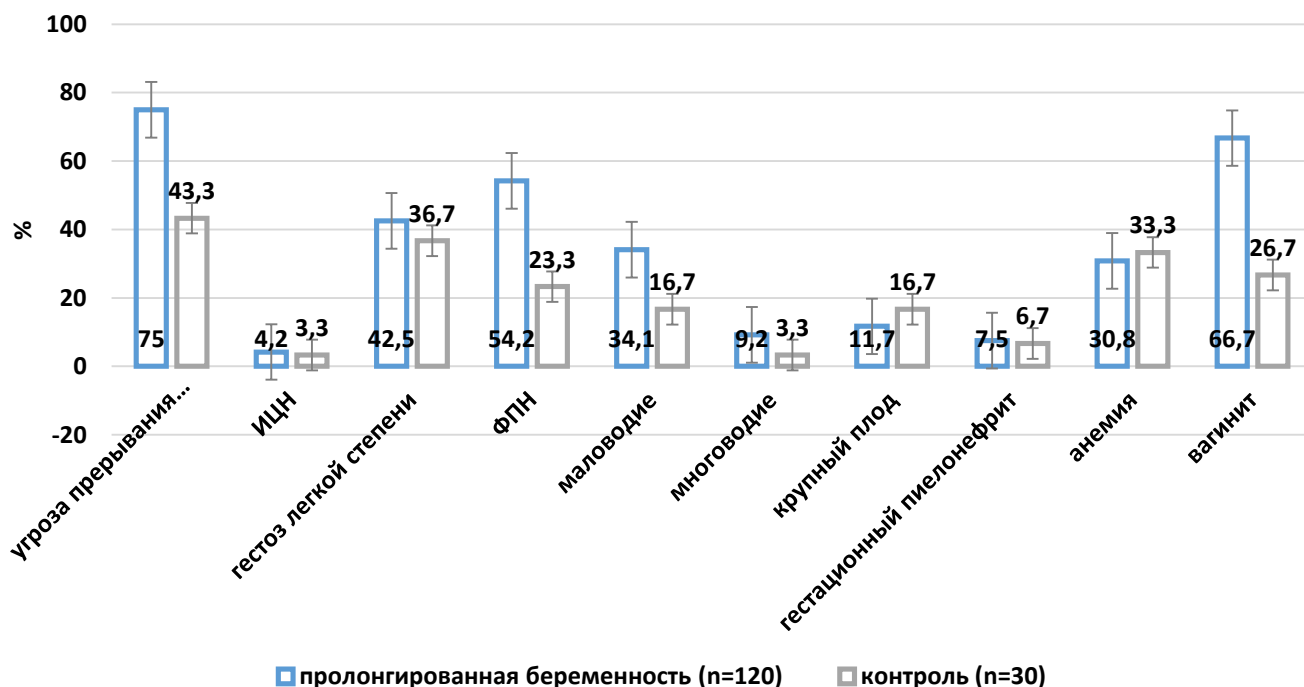


Рисунок 3.20. Оценка особенностей настоящей беременности

Частота угрозы прерывания беременности в основной группе (пролонгированная беременность, потребовавшая преиндукции родов)

достоверно превышала количество данного осложнения гестации в группе сравнения (75,0% основная и 45% контрольная группа) ($p<0,05$).

При этом, угрожающий выкидыш (до 22 недель беременности) диагностирован у 18% пациенток основной группы и у 12% в группе сравнения (рис. 3.20). Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) выявлена в основной группе в 4,2%, в контрольной группе – в 3,3% (у всех была произведена ее коррекция или хирургическим путем, или функционально в сроке $16,1\pm0,8$ недель. Умеренная преэклампсия (средних и тяжелых преэклампсий в исследуемых группах не было) диагностирован примерно в одинаковом количестве в обеих группах – 42,5% в основной и 36,7% в контрольной группе ($p<0,01$). Обращает на себя внимание наличие большого количества беременных с признаками фето-плацентарной недостаточности, особенно, сопровождающееся уменьшением количества околоплодных вод (маловодие) в группе с пролонгированной беременностью – 34,1% пациенток основной группы и 16,7% в группе сравнения. При этом средний амниотический индекс в основной группе на момент начала наблюдения составил $6,4\pm2,1$, а в группе клинико-лабораторного контроля $11,2\pm3,5$. Несомненен факт, что с одной стороны, уменьшение количества околоплодных вод тормозит запуск родовой деятельности, а с другой стороны, одним из факторов тенденции к переносу беременности является уменьшение околоплодных вод («порочный круг»).

Как и предполагалось, в группе пациенток с пролонгированной беременностью был достаточно высок инфекционный фактор – воспалительные заболевания влагалища различной этиологии, потребовавшие санации у них выявлялись в течение беременности в 66,7% случаев (в контрольной группе – 26,7%). В дальнейших главах будет дана оценка микробиоценоза влагалища у данного контингента женщин.

3.2.2. Интранатальная диагностика функционального состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса

Оценка биофизического профиля проводилась перед проведением и в

процессе преиндукции родов (каждые 24 часа). Исходно нормоксическое состояние плода (8-12 баллов) отмечено у всех (100%) женщин в основной и контрольной группах (критерии оценки биофизических параметров плода, Vintzileos A.). Средняя исходная оценка БПП как в основной группе составила $8,7 \pm 0,2$, а в группе клинико-лабораторного контроля - $8,9 \pm 0,1$ ($p > 0,05$). Ультразвуковое исследование с проведением доплерографии маточно-плацентарного комплекса (ДГМПК) производилось аппаратами «Combison 530», «B&K Medical 201», «Hewlett Packard sonos 100S».

Кардиотокография (КТГ) плода также подтверждала нормоксическое состояние плода (7-10 баллов). До процесса преиндукции родов средняя оценка в основной группе составила $7,7 \pm 0,2$ баллов, в контрольной - $7,9 \pm 0,1$ ($p < 0,001$).

3.2.3. Оценка биологической готовности организма к родам пациенток исследуемых групп

Проведена оценка состояния шейки матки в основной группе и группе сравнения (рис. 3.21).

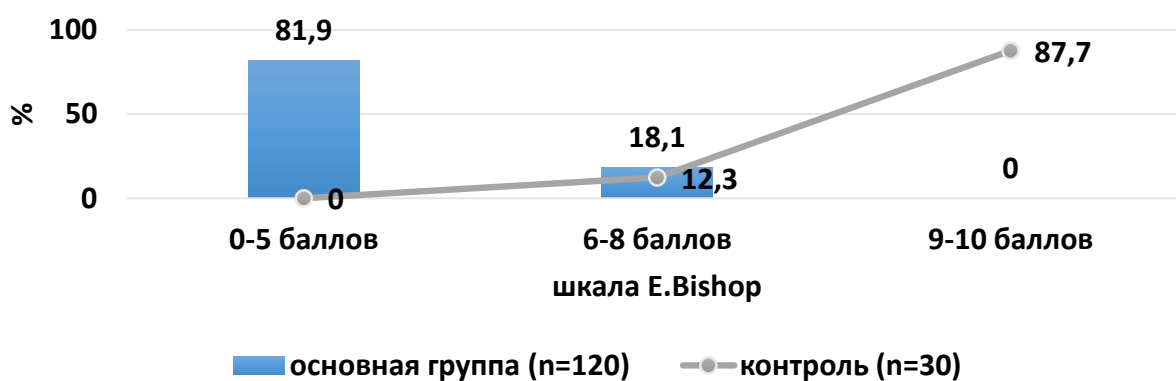


Рисунок 3.21. Степень «зрелости» шейки матки в исследуемых группах

В зависимости от степени «зрелости» шейки матки пациентки как основной, так и группы сравнения разделились следующим образом: «незрелая» ШМ (0-5 баллов по шкале E. Bishop) (94 беременных), «недостаточно зрелая» ШМ (6-8 баллов по шкале E. Bishop) (26 беременных). У женщин основной группы преиндукция родов проводилась при исходном

состоянии шейки матки $3,4 \pm 0,5$ баллов (в группе клинико-лабораторного контроля $9,3 \pm 0,2$ балла) ($p < 0,01$).

Объективная оценка биологической готовности организма к родам (ультразвуковая цервикометрия)

Оценка состояния шейки матки методом ультразвуковой цервикометрии считается более объективной, чем бимануальное обследование. У пациенток с «незрелой» шейкой матки в среднем длина шейки матки была более 2,0 см: $2,4 \pm 0,2$ см, и $2,3 \pm 0,2$ см соответственно (рис. 3.22). У женщин с «недостаточно зрелой» шейкой матки ее длина также была достоверно больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), но менее 2,0 см: $1,8 \pm 0,3$ см, и $1,7 \pm 0,2$ см соответственно. В контрольной (III) группе длина шейки матки на момент начала исследования была в среднем чуть более 1,0 см - $1,1 \pm 0,2$ см.

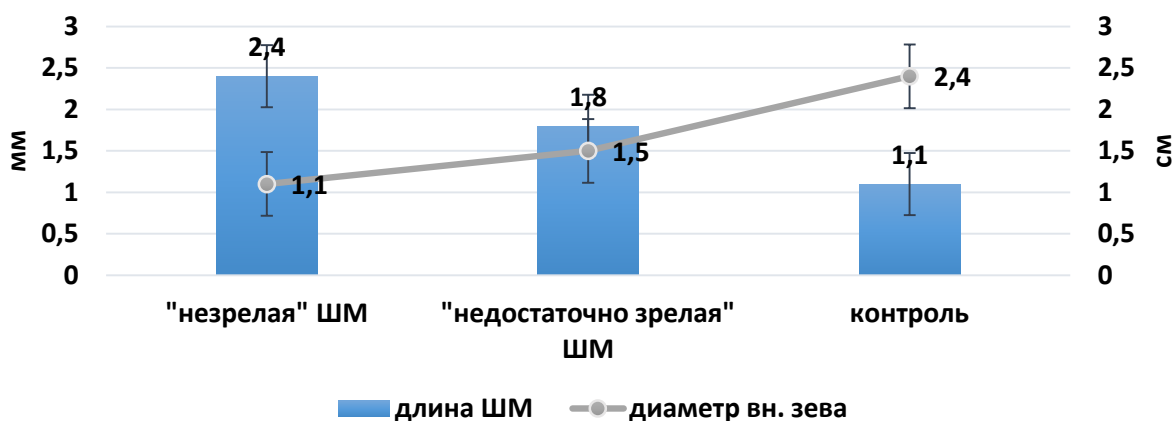


Рисунок 3.22. Длина шейки матки и диаметр внутреннего зева

Аналогичная картина просматривается и при ультразвуковой оценке диаметра внутреннего зева (рис. 3.23). У женщин с «незрелой» шейкой матки на момент начала исследования диаметр внутреннего зева был $1,2 \pm 0,1$ см и $1,0 \pm 0,1$ см соответственно. У беременных с «недостаточно зрелой» шейкой матки в это же время диаметр внутреннего зева был $1,6 \pm 0,2$ см и $1,5 \pm 0,2$ см соответственно. В группе клинико-лабораторного контроля диаметр внутреннего зева на момент начала исследования был $2,4 \pm 0,3$ см. При УЗ-оценке толщины нижнего сегмента матки выявлено, что у пациенток с «незрелой» шейкой матки его толщина была меньше, чем у беременных с «недостаточно зрелой» шейкой матки и группы клинико-лабораторного

контроля: $5,2 \pm 0,4$ мм, $7,4 \pm 0,2$ мм, $8,3 \pm 0,2$ мм соответственно ($p < 0,01$) (рис. 3.23).

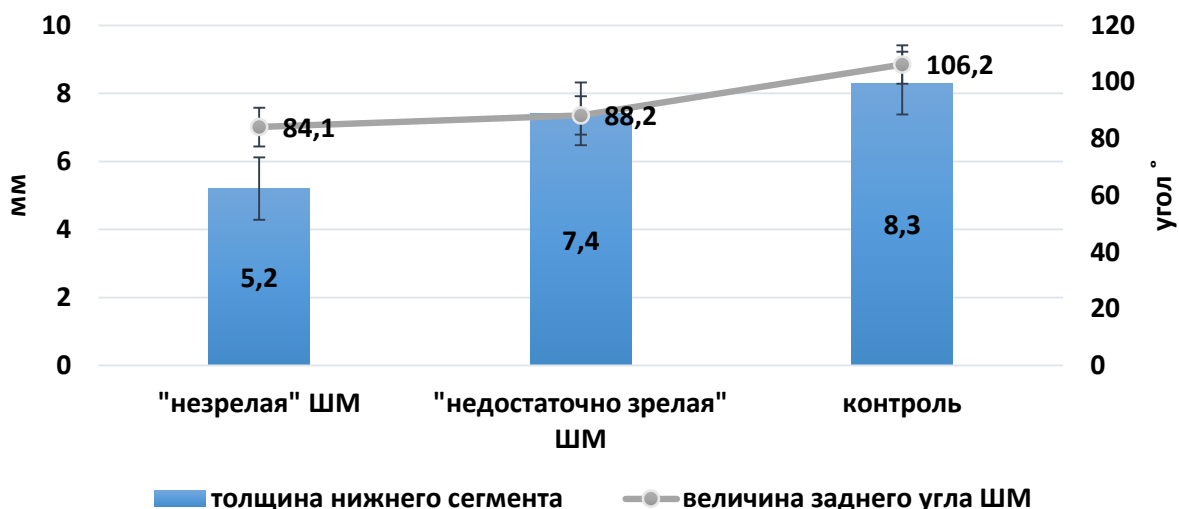


Рисунок 3.23. Толщина нижнего сегмента матки и величина заднего угла шейки матки

То есть в группе пациенток с «незрелыми» и, частично, «недостаточно зрелыми» родовыми путями в сроке беременности более 40 недель не произошло тех процессов в миометрии, которые приводят к формированию так называемого нижнего сегмента матки.

Кроме этого, в данном исследовании была дана оценка величине заднего угла шейки матки (рис. 2.23). Ультразвуковая диагностика угла более 90° , рассматривается как прогностически благоприятный критерий в плане биологической готовности организма к родам. У беременных с «незрелой» шейкой матки и у 57,5% женщин с «недостаточно зрелой» шейкой матки ($p < 0,01$) задний угол шейки матки был менее 90° , что согласуется с ранее описываемой частотой «недостаточно зрелой» шейки матки. Средние значения заднего угла матки в исследуемых группах были следующие: $84,1 \pm 2,2^\circ$ («незрелая» шейка матки), $88,2 \pm 2,4^\circ$ (с «недостаточно зрелая» шейка матки), $106,2 \pm 3,1^\circ$ (контроль) соответственно ($p < 0,01$).

Также производилась ультразвуковая оценка расстояния от головки плода до промежности (рис. 3.24). У женщин основной группы расстояние от головки плода до промежности было более 5 см, то есть либо прижата к входу

в малый таз, либо над входом в малый таз. Средние значения расстояния от головки плода до промежности в исследуемых группах были: $5,3 \pm 0,2$ см («незрелая» шейка матки), $5,0 \pm 0,2$ см («недостаточно зрелая» шейка матки) соответственно ($p < 0,01$).

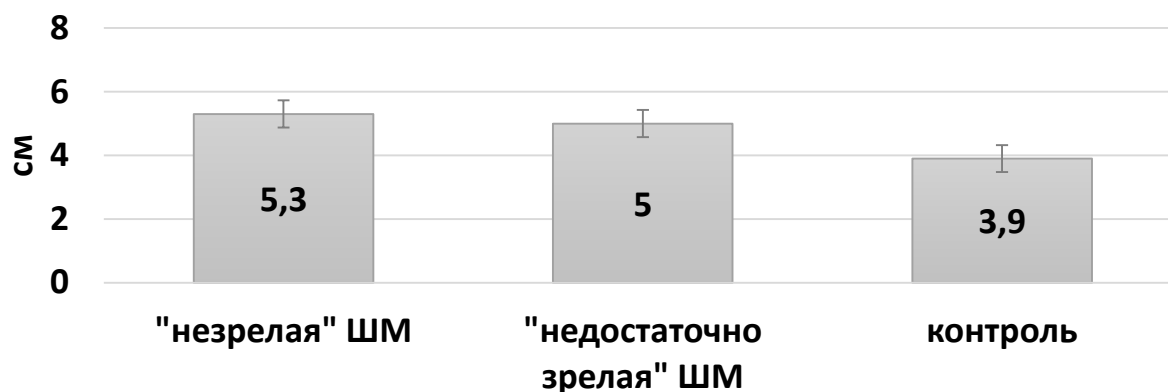


Рисунок 3.24. Расстояние от головки плода до промежности

При этом у всех беременных контрольной группы (100%) расстояние было 4,0 см и менее (в среднем $3,9 \pm 0,3$ см), что говорит о том, что подлежащая часть находилась в широкой части полости малого таза.

Кольпоцитология (мазок на стекле)

Оценке цитотипа влагалищного мазка в зависимости от готовности к началу родовой деятельности были подвергнуты $92,4 \pm 0,1\%$ пациенток исследуемых групп (из исследования исключили воспалительные, атрофические и цитолитические типы мазков) (рис. 3.25). В результате выявлено отсутствие готовности организма к родам: «прогрессирующая беременность» и «поздний срок беременности» цитотипы у женщин с пролонгированной беременностью и «незрелой» шейкой матки присутствовали в 85,2% случаев, «недостаточно зрелой» шейкой матки – 47,5% (в группе клинко-лабораторного контроля данных цитотипов мазков не было) ($p < 0,01$).

Цитотип «близко к родам» присутствовал у 3,7% беременных с «незрелой» шейкой матки групп и 46,0% с «недостаточно зрелой» шейкой матки (в контрольной группе – 13,3%). Цитотип «срок родов» у 1,2% пациенток с «незрелой» шейкой матки и 5,0% с «недостаточно зрелой»

шейкой матки соответственно (в контрольной группе – 43,4%) ($p < 0,01$).

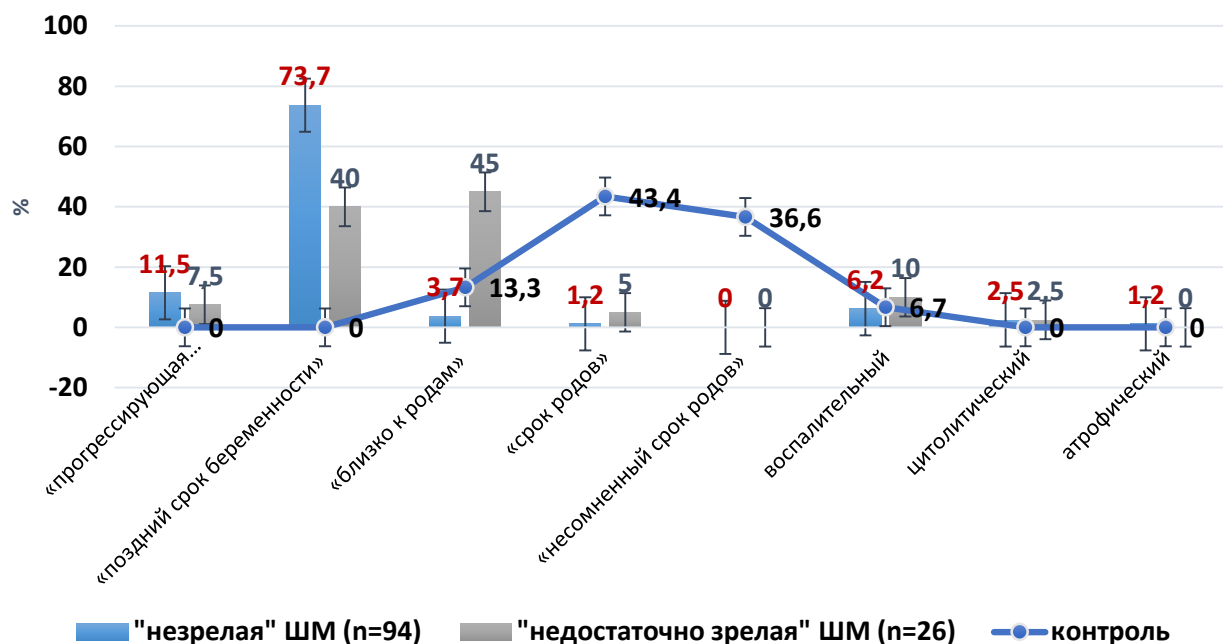


Рисунок 3.25. Цитотипы влагалищных мазков в исследуемых группах

Полная готовность организма к началу родовой деятельности (цитотип «несомненный срок родов») в основной группе не выявлена ни у одной пациентки, а в контрольной группе их было 36,6%. Таким образом, по данным комплексной оценки биологической готовности организма к родам, выявлено, что в основной группе в 78,3% наблюдались «незрелые», в остальных случаях «недостаточно зрелые» родовые пути

Полученные данные свидетельствуют о соответствии результатов влагалищного исследования степени «зрелости» шейки матки с ее оценкой по шкале E. Bishop (1964) в модификации J. Burnett (1966) объективным ультразвуковым данным готовности организма беременной к родам. Определенное значение в диагностике готовности беременной к развитию родовой деятельности имеет и кольпоцитологическое исследование. В дальнейшем будет дана оценка изменений этих параметров в процессе преиндукции родов.

В связи с вышеперечисленным мы считаем нецелесообразным при доношенном сроке беременности рутинное проведение ультразвуковой

цервикометрии, ввиду достаточной достоверности оценки степени зрелости при влагищном исследовании, больших временных и экономических затрат.

3.2.4. Комплексная оценка микробиоценоза влагища

Результаты исследования микробиоценоза влагища, получаемые методом ПЦР-РВ, не всегда укладываются в привычные представления о норме, т.к. они не всегда совпадают результатами микроскопического исследования, а у клинически здоровых женщин возможно выявление иных вариантов микробиоценоза влагища, кроме как абсолютный нормоценоз. В связи с этим необходимо знать те варианты микробиоценоза влагища и с какой частотой могут быть выявлены у клинически здоровых женщин при использовании ПЦР-РВ.

Анализ субъективных и объективных признаков состояния влагища

Превалировали жалобы на выделения из половых путей в повышенном количестве «слизистого» и «слизисто-молочного» характера, но если в группе клинико-лабораторного контроля обильные выделения из половых путей отмечали 13,3% респондентов, то в группе пациенток с пролонгированной беременностью таких было почти половина – 46,6%.

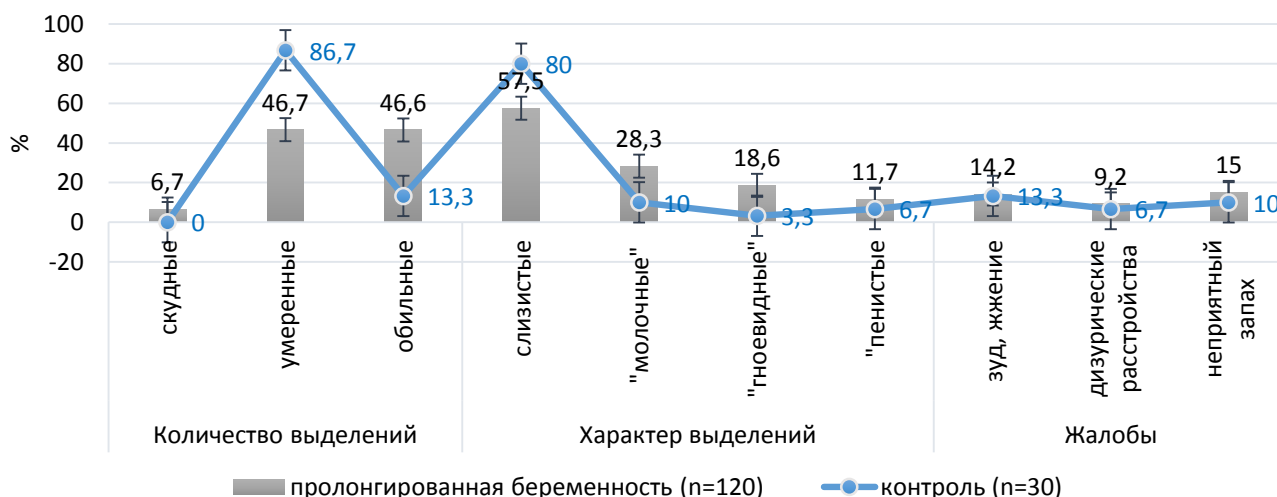


Рисунок 3.26. Клиническая характеристика беременных исследуемых групп

Патологический характер белей отмечали 46,9% женщин основной и 13,3% контрольной группы. Субъективные ощущения в виде зуда, жжения, болей при мочеиспускании отмечали 23,4% беременных основной группы и

20,0% контрольной. При этом в основной группе наиболее часто пациентки жаловались на неприятный запах влагалищных выделений – 15,0% (10,0% группы контроля) (рис. 3.26).

Исследование влагалищных мазков

Оценку состояния флоры влагалища с применением четырех степеней ее чистоты, проводили по унифицированной схеме Херлена. Результаты микроскопического исследования классифицировали по Кира Е.Ф. (2001) (рис. 3.27).

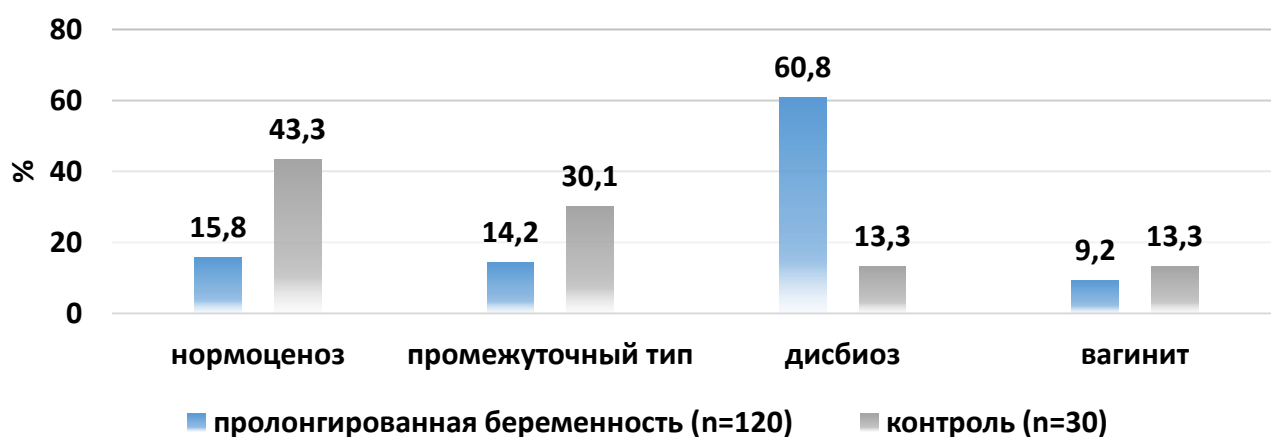


Рисунок 3.27. Микробиологическая характеристика беременных исследуемых групп (по Кира Е.Ф., 2001)

Проведенные исследования показали, что в основной группе количество беременных с нормоценозом влагалища было более чем в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (15,8 и 43,3% соответственно). При этом влагалищных дисбиозов в группе женщин с пролонгированной беременностью было основное количество – 60,8% (в группе клинико-лабораторного контроля 13,3%). Зато мазков воспалительного типа в контрольной группе было больше – 13,3% (в основной 9,2%).

Общая микроскопическая картина влагалищного мазка в целом соответствовала количеству лейкоцитов и характеристике микрофлоры (рис. 3.28-3.29).

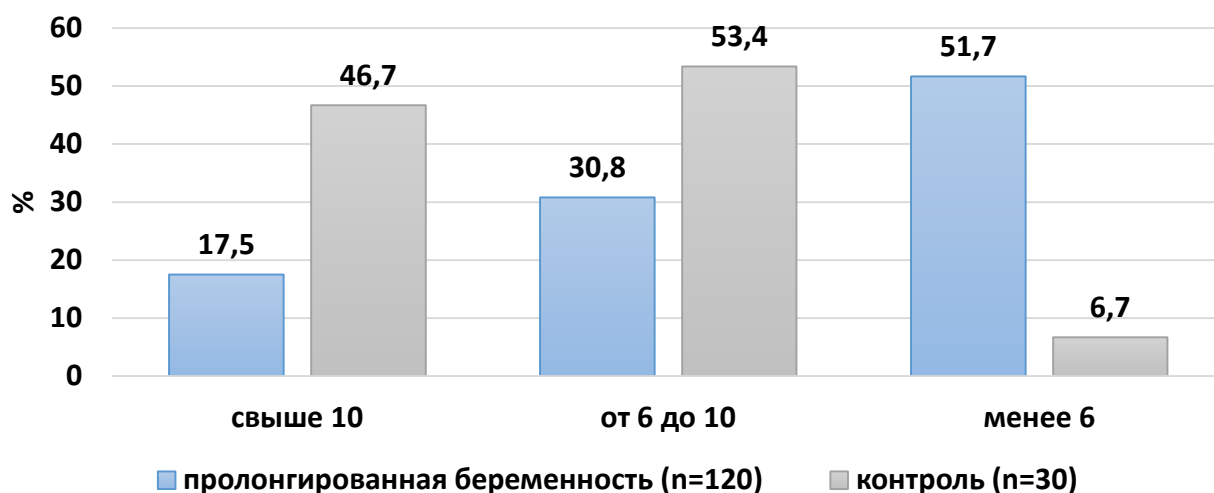


Рисунок 3.28. Лейкоцитарная реакция во влагалищных мазках

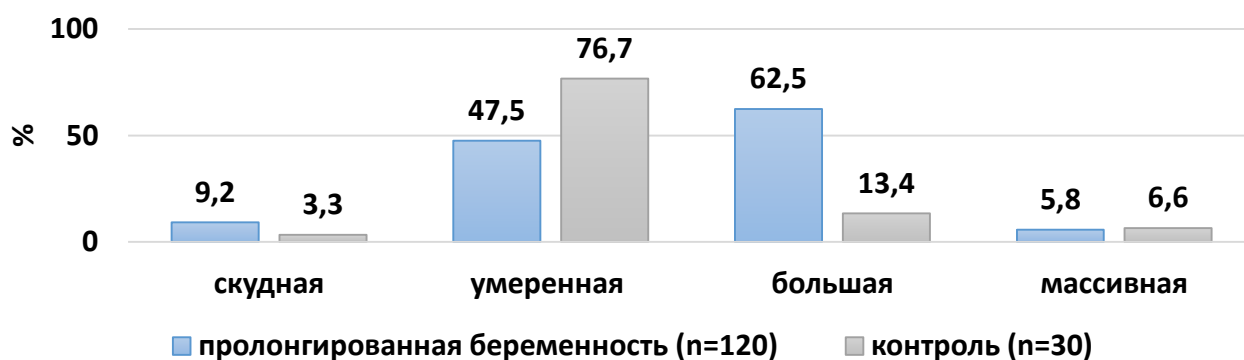


Рисунок 3.29. Общая микробная обсемененность у беременных исследуемых групп

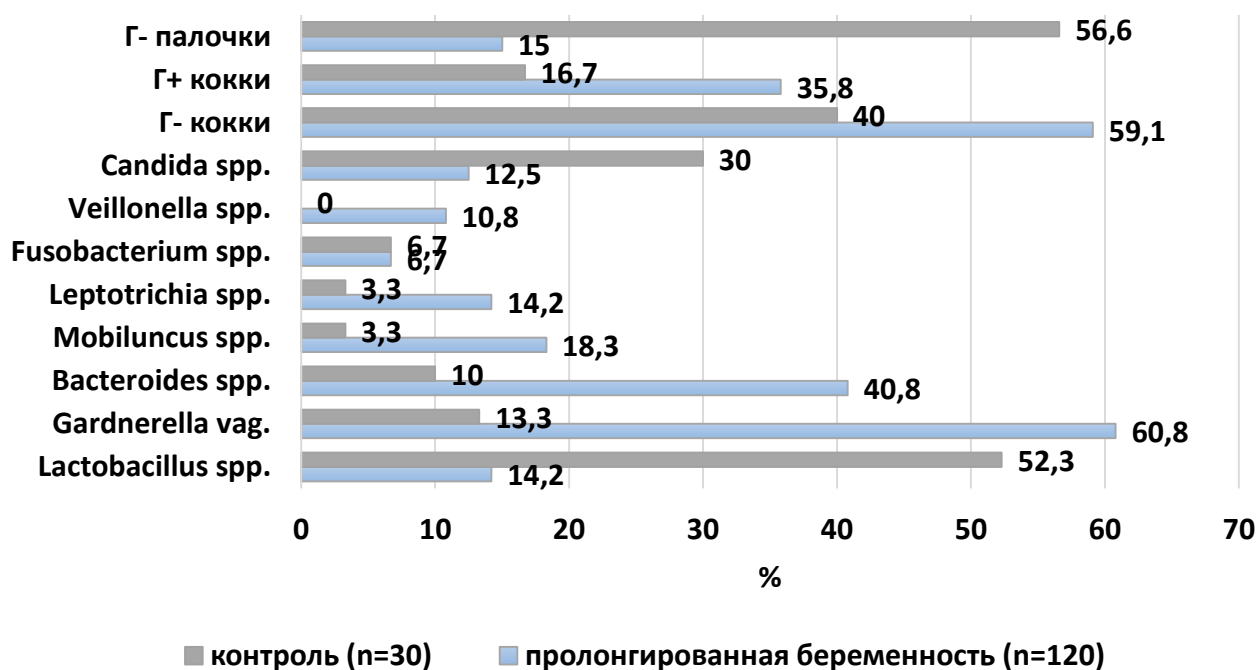


Рисунок 3.30. Морфотипы микроорганизмов влагалища

Микроскопическая картина морфотипов микроорганизмов, обитающих во влагалище, различалась в исследуемых группах. В группе пациенток с пролонгированной беременностью преобладали условно-патогенные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis* – 60,8%, *Bacteroides spp.* – 40,8%, *Mobiluncus spp.* – 18,3%), при этом количество *Lactobacillus spp.* было снижено до 14,2%, а преобладала грамотрицательная кокковая микрофлора. В группе женщин клинико-лабораторного контроля количество лактобацилл было в пределах 52,3%, при этом условно-патогенная микрофлора, в основном, была представлена *Candida spp.* – 30,0%, при этом *Gardnerella vaginalis* и *Bacteroides spp.* было 13,3 и 10,0% соответственно, преобладающими микроорганизмами были грамотрицательные палочки (рис. 3.30).

Таким образом, при микроскопическом исследовании влагалищных мазков выявлено, что количество влагалищных дисбиозов было выше у пациенток с пролонгированной беременностью относительно уровня контроля, с преобладанием условно-патогенной анаэробной и грамотрицательной кокковой микрофлоры. У беременных клинико-лабораторного контроля на фоне статистически достоверного ($p < 0,05$) преобладания влагалищного нормоценоза, выше, чем в основной группе было количество воспалительного типа мазков. Преобладающими микроорганизмами были лактобактерии, а из условно-патогенной микрофлоры преобладали дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

pH-метрия отделяемого влагалища и аминотест (проба с КОН)

Наиболее простыми в исполнении методами первичного выявления дисбиотических нарушений влагалища являются pH-метрия его отделяемого и аминотест. В нашем исследовании средние значения влагалищной pH в основной группе были на значениях $7,2 \pm 0,5$, а в группе контроля $5,4 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) (рис. 3.31). При этом положительный аминотест в группе женщин с пролонгированной беременностью выявлен в 4,2% случаев (в контрольной группе аминоположительных беременных не было).

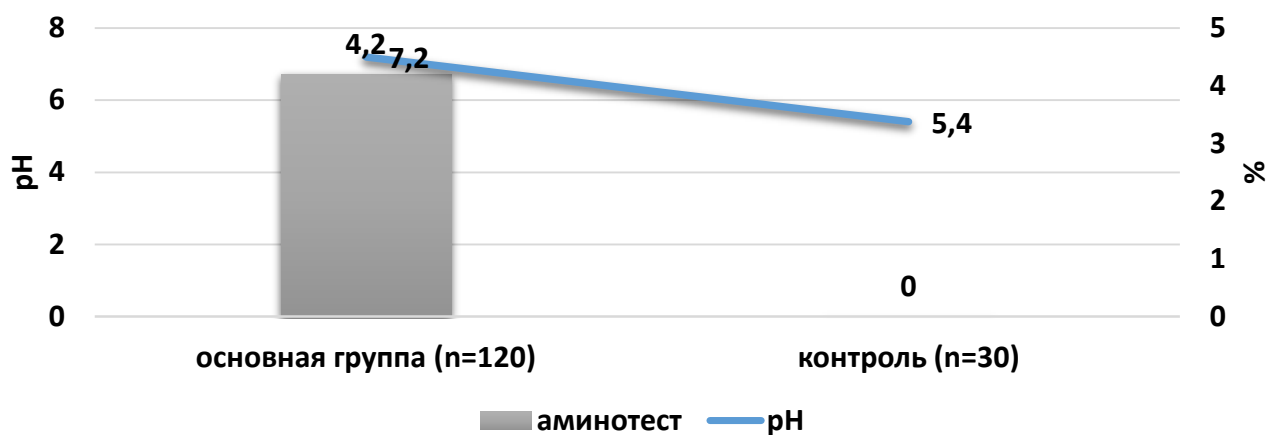


Рисунок 3.31. pH влагалища и аминотест в исследуемых группах

Микробиоценоз влагалища (ПЦП-РВ)

В первую очередь проведено исследование вагинального микробиоценоза у клинически здоровых беременных, родоразрешенных консервативно без применения преиндукции в доношенном сроке беременности (группа клинико-лабораторного контроля). При исследовании микрофлоры влагалища методом ПЦП-РВ выявляли варианты вагинального биоценоза с сохраненной долей нормофлоры: у 65,2% женщин состояние микробиоценоза влагалища отвечало критериям абсолютного нормоценоза, у 29,7% женщин - условного нормоценоза (рис. 3.32). Дисбиотические нарушения в группе контроля диагностировали у 5,1% беременных (при этом выраженного дисбиоза не было ни у одной пациентки).

Эпидемиологический анализ состояния микробиоценоза влагалища у беременных с пролонгированной беременностью выявил, что у 70,8% обследованных пациенток обнаружены те или иные нарушения микробиоты урогенитальной зоны, отвечающим понятиям дисбиоза, что в определенной степени подтверждает данные других авторов (В.Е. Радзинский, 2013; А.В. Соловьева, 2013) об участии микрофлоры влагалища в механизме запуска родовой деятельности. Умеренный дисбиоз выявлен у 55,8%, выраженный – у 15,0% женщин. Критериям абсолютного нормоценоза отвечало лишь 9,2% пациенток основной группы, условного нормоценоза 20,0%.

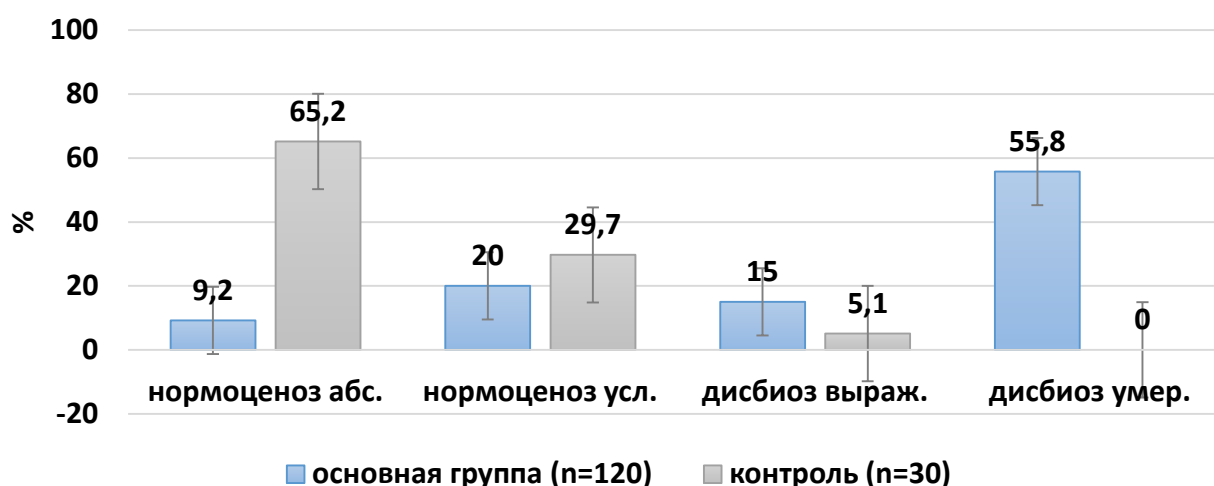


Рисунок 3.32. Общая оценка состояния микробиоценоза влагалища в исследуемых группах

При общем (качественно-количественном) микробиологическом анализе состояния влагалищной микрофлоры пациенток с пролонгированной беременностью получены следующие результаты (рис. 3.33).

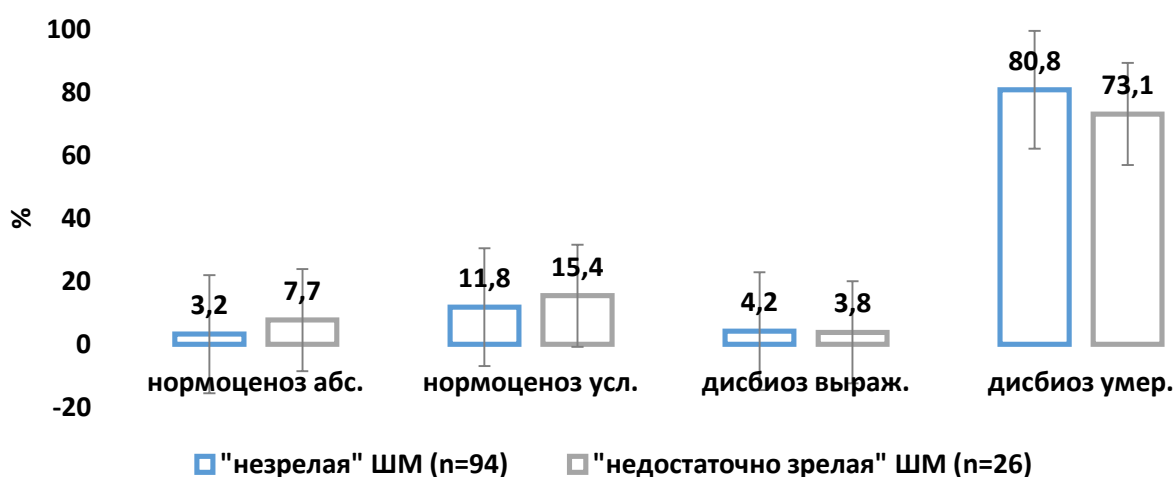


Рисунок 3.33. Общая оценка состояния микробиоценоза влагалища в основной группе

Наибольшее количество пациенток с пролонгированной беременностью по состоянию микробиоценоза влагалища отвечало понятию умеренного дисбиоза – в среднем $76,9 \pm 6,3\%$ ($p < 0,05$), при этом наибольшее количество беременных с умеренным дисбиозом выявлено в группах с «незрелыми» шейками матки ($80,8 \pm 3,1\%$) ($p < 0,01$). Состояние условного нормоценоза выявлено в $13,6 \pm 3,4\%$ случаев ($p < 0,05$), а абсолютного – в $5,4 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$).

Разница между количеством женщин с различными типами микробиоценоза при «незрелых» и «недостаточно зрелых» родовых путях была статистически недостоверной ($p < 0,1$).

Таблица 3.5. Количественный состав (Lg ГЭ/мл) микробиоценоза влагалища в основной группе

показатель	медиана	25-75 процентиль	05-95 процентиль
общая бактериальная масса	8,4	8,0-8,6	6,6-8,5
нормофлора			
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,6	5,1-7,2	6,4-8,4
факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы			
<i>Сем. Enterobacteriaceae</i>	3,2	2,7-3,6	2,4-4,5
<i>Streptococcus spp.</i>	2,8	0-3,8	0-4,4
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,6	2,9-4 0	1,9-4,7
облигатно-анаэробные микроорганизмы			
<i>Gardnerella vaginalis</i> \ <i>Prevotella bivia</i> \ <i>Porphyromonas spp.</i>	7,8	7,3-8,2	0-5,5
<i>Eubacterium spp.</i>	6,7	6,2-7,0	0-5,9
<i>Sneathia spp.</i> \ <i>Leptotrihia spp.</i> \ <i>Fusobacterium</i>	7,0	4,2-7,6	0-3,7
<i>Megasphaera spp.</i> \ <i>Veillonella spp.</i> \ <i>Dialister spp.</i>	7,2	6,5-7,6	0-4,7
<i>Lachnobacterium spp.</i> \ <i>Clostridium spp.</i>	5,5	3,9-7,5	0-5,2
<i>Mobiluncus spp.</i> \ <i>Corynebacterium spp.</i>	4,6	3,8-6,0	2,2-1,7
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	62	5,6-6,8	0-4,9
<i>Atopobium vaginae</i>	7,3	6,4-7,7	0-3,8
микоплазмы			
<i>Mycoplasma spp.</i>	3,8	0-5,8	0-2,6
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	4,2	2,0-5,0	0-5,3
дрожжеподобные грибы			
<i>Candida spp.</i>	3,2	2,8-3,5	2,4-4,5

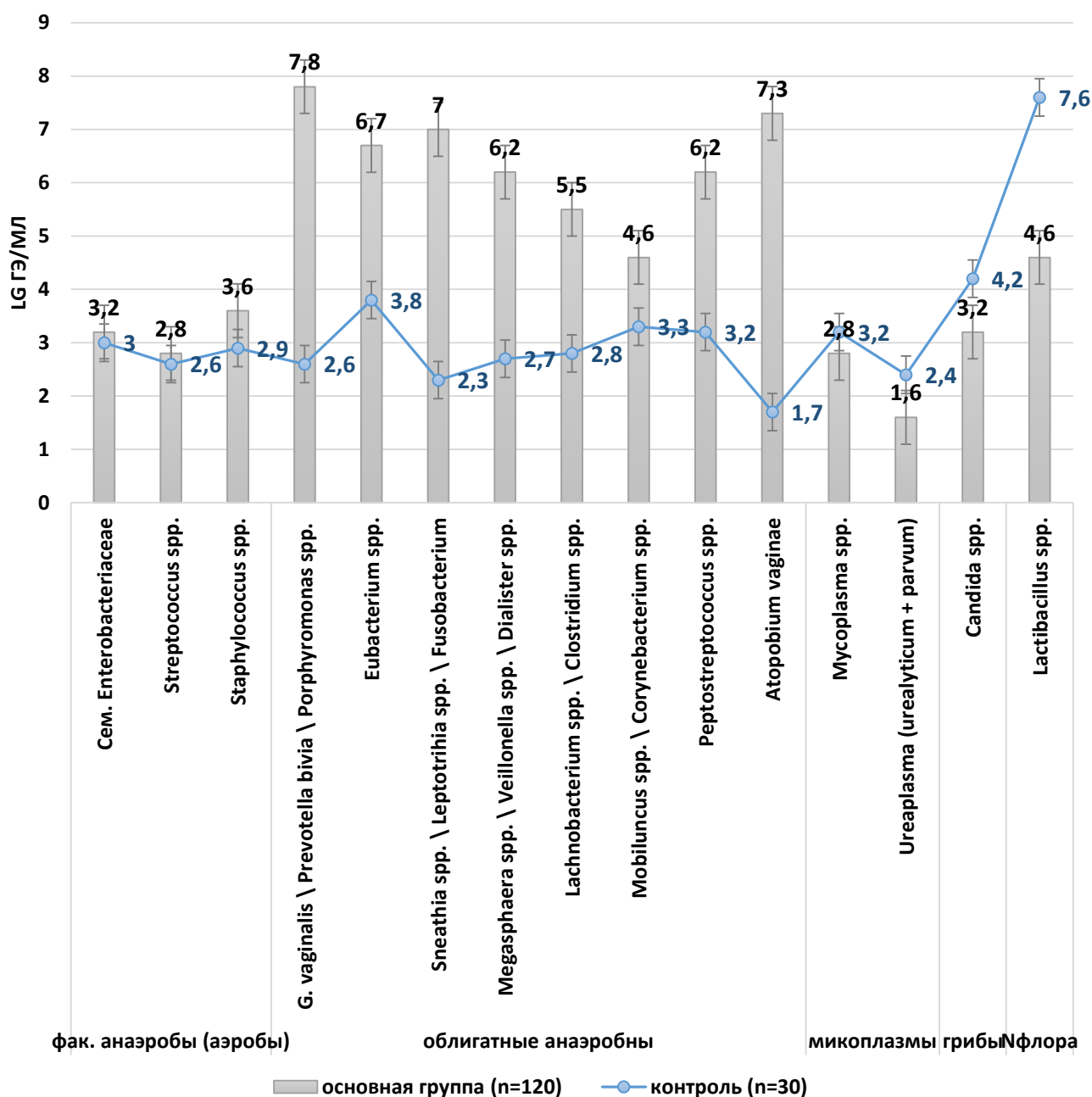


Рисунок 3.34. Количественный состав (Lg ГЭ/мл) микробиоценоза влагалища в исследуемых группах

По результатам исследования методом ПЦР-РВ у пациенток с пролонгированной беременностью выявили значительные изменения в составе вагинальной микрофлоры по сравнению с контрольной группой (табл. 3.5, рис. 3.34). Общая бактериальная масса в основной группе на 15,3% превышала ОБМ в контрольной группе ($p=0,025$). Условный нормоценоз, ассоциированный с *Candida spp.*, присутствовал у 8,1% женщин основной и у

19,7% контрольной групп, а обусловленный одновременным присутствием *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.* - у 6,9% основной и у 14,5% беременных контрольной группы. Выявленные случаи выраженного дисбиоза в 92,5% случаев были обусловлены доминированием облигатных анаэробов в составе микробиоценоза, в то время как при умеренном дисбиозе имели значение также и факультативные анаэробы.

Из группы факультативных анаэробов отмечено незначительно повышенное количество *Streptococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* по сравнению с контрольной группой. Количество же *Staphylococcus spp.* существенно отличалось от контрольной группы (было повышено на 19,5%).

Таблица 3.6. Частота выявления облигатно анаэробных микроорганизмов в диагностически значимых количествах в основной группе

	нормоценоз абсолютный (n=5)	нормоценоз условный (n=16)	дисбиоз умеренный (n=92)	дисбиоз выраженный (n=7)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	14,5	74,2	76,9
<i>Eubacterium spp.</i>	9,1	22,7	56,1	69,2
<i>Sneathia spp.</i>	0	8,2	19,3	23,1
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i>	9,1	6,3	31,9	42,3
<i>Clostridium spp.</i>	7,4	10,7	18,2	25,8
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	0	0	10	14,2
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0	6,7	11,6	11,6
<i>Atopobium vaginae</i>	8,2	16,7	17,6	17,6
количество одновременно присутствующих видов	2 (0-2)	3 (1-4)	3 (2-4)	3 (2-4)

Количество всех облигатных анаэробов и микоплазм было статистически выше в основной группе, чем в контрольной ($p=0,0033$). Зато по количеству грибов рода *Candida* основная и контрольные группы не отличались.

Также мы произвели оценку значения отдельных групп микроорганизмов в формировании дисбиоза влагалища у наших пациенток. У беременных основной группы при анаэробном дисбиозе *Gardnerella vaginalis* присутствовала в составе микробиоценоза влагалища в 94,3% случаев (рис. 3.35). При аэробно-анаэробном дисбиозе роль *G. vaginalis* была незначительна, так как основными участниками микробиоценоза в этом случае являлись *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* из числа факультативных анаэробов и *Megasphaera spp.*, *Clostridium spp.*, и *Atopobium vaginae* из числа облигатных анаэробов, а также *Ureaplasma spp.*

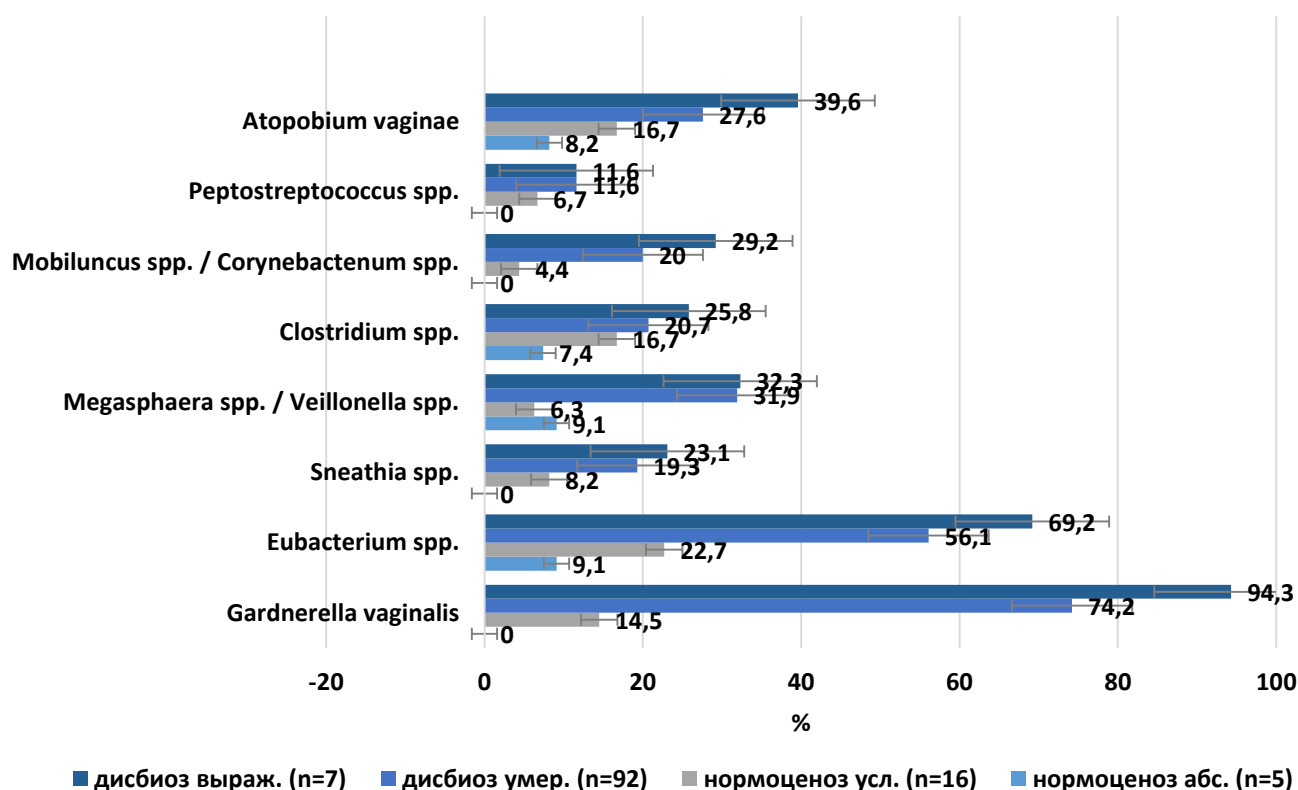


Рисунок 3.35. Частота выявления облигатно анаэробных микроорганизмов у женщин основной группы

Таким образом, по результатам ПЦР-РВ микробиоценоза влагалища в структуре биоценозов у женщин с пролонгированной беременностью преобладали варианты со сниженным количеством нормофлоры, в то время как у женщин контрольной группы преобладали варианты биоценоза с сохранной нормофлорой.

3.2.5. Оценка цитокинового статуса периферической крови (полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов)

У всех пациенток основной группы проведена сравнительная оценка содержания ДНК основных цитокинов периферической крови для выявления взаимосвязи между носительством полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов, состоянием микробиоценоза влагалища и тенденцией к развитию запоздалых родов. Сравнивали образцы ДНК, полученные от 120 женщин основной группы с клинико-лабораторным контролем.

Таблица 3.7. Полиморфизмы генов цитокинов в основной группе (%)

Аллели/Генотипы	Контроль (n=30)	Пролонгированная беременность (n=120)	p
IL-1 β -31 T>C			
C	66	79	NS*
T	31	20	NS
C/C	11,5	4,2	NS
T/C	42,5	33,3	NS
T/T	46,1	62,5	NS
IL-1-RA -15858 OT			
C	58	65	NS
T	42	35	NS
C/C	34,5	37,5	NS
C/T	47,1	54,2	NS
T/T	18,4	8,3	NS
IL-1-RN -390 T>C			
C	52	45	NS
T	48	55	NS
C/C	16,9	30	NS
T/C	61,5	50	NS
T/T	21,5	20	NS
IL-18 -137 G>C			
C	30	27	NS
G	70	73	NS
C/C	5,7	4,2	NS
G/C	49,4	45,8	NS
G/G	44,8	50	NS
СЭФР-А 936 C>T			
C	86	77	NS

T	14	23	NS
C/C	74,7	62,5	NS
C/T	23	29,2	NS
T/T	2,3	8,3	NS
СЭФР-А -634 G>C			
G	27	23	NS
C	73	77	NS
G/G	6,9	12,5	NS
G/C	40,2	20,8	NS
C/C	52,9	66,7	NS
IL-10 -592 A>C.			
A	27	17	NS
C	73	83	NS
A/A	4,6	0	NS
A/C	44,8	33,3	NS
C/C	50,6	66,7	NS
IL-12 β -1188 C>A			
A	79	81	NS
C	21	19	NS
A/A	62,1	62,5	NS
A/C	34,5	37,5	NS
C/C	3,4	0	NS
IL-6 -174 G>C			
G	38	65	0,01
C	67	39	0,01
G/G	11,3	51,7	0,004
G/C	67,9	39,1	-
C/C	31	17,5	0,5
TNF -308 G>A			
G	68	85	0,077
A	13	4	
G/G	68,1	94,9	0,02
G/ A	23	0	-
A/A	3,1	6,9	0,2

NS* - not significant (статистически незначимые различия)

При анализе полученных данных выявлено, что у женщин основной группы нет существенных различий по сравнению с группой клинико-лабораторного контроля в частоте встречаемости аллелей и генотипов следующих генов: IL-12 β в локусе -1188(C>A), IL-10 в области -592A>C и в двух позициях гена СЭФР-А 936C>Т и -634G>C). Кроме того, определение

полиморфизмов генов цитокинов, относящихся к членам семейства IL-1, не выявило их клинической значимости в отношении пролонгирования беременности (рис. 3.36, табл. 3.7). При этом выявлены различия в полиморфизмах генов, кодирующих белки провоспалительных цитокинов - IL-6 и TNF α , в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 3.37, табл. 3.7).

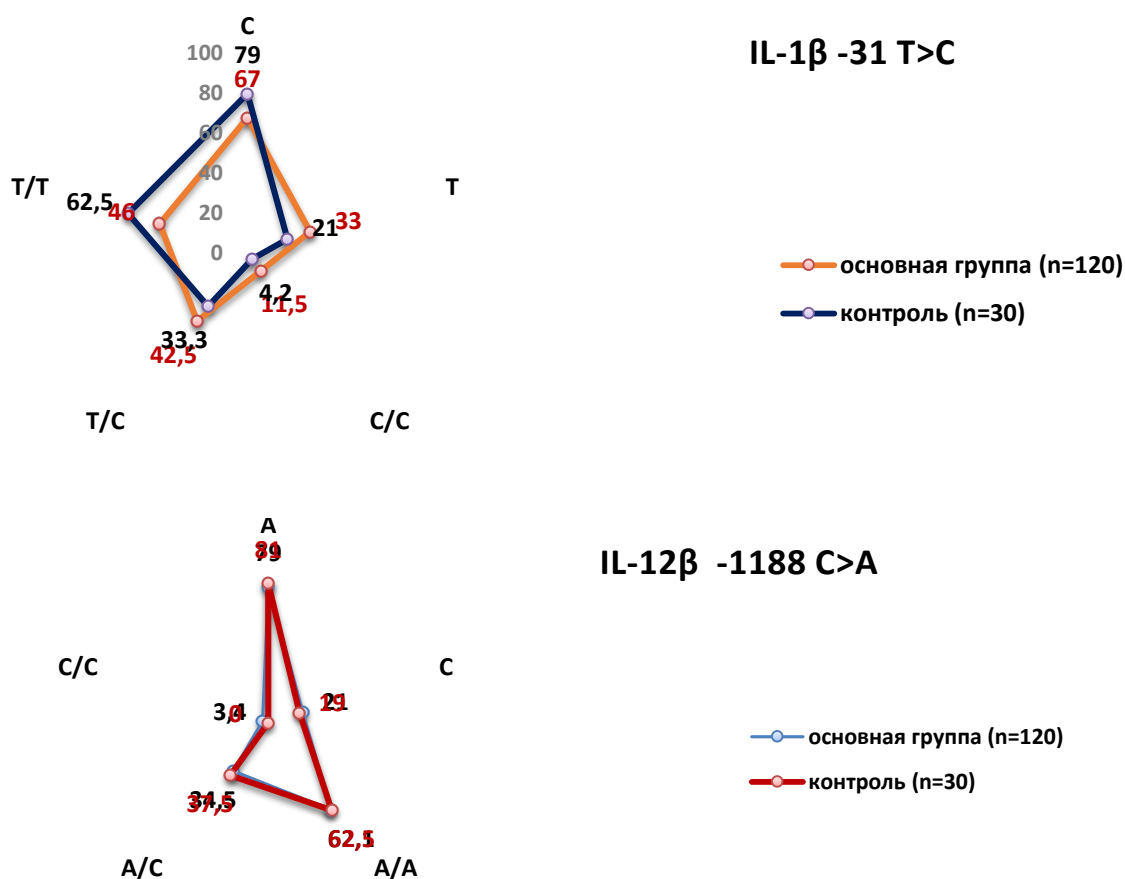


Рисунок 3.36. Аллели генов цитокинов IL-1 β -31T>C IL-12 β -1188C>A в исследуемых группах

Отмечены типичные для пациенток с пролонгированной беременностью полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов: полиморфной аллели С гена IL-6 (гаплотипы C/C и G/C) и гомозиготный вариант гена TNF α (G/G), была изучена взаимосвязь между степенью «зрелости» ШМ и наличием в генотипе пациенток сочетания этих гаплотипов. Обнаружено, что сочетание гаплотипов C/C и G/C гена IL-6 и G/G гена TNF α встречалось у 71,1%

пациенток с пролонгированной беременностью и «недостаточно зрелой» и у 86,2% с «незрелой» шейкой матки.

В ходе данного генетического скрининга не было обнаружено взаимосвязи между полиморфизмами генов противовоспалительных цитокинов IL-12 β , IL-10, цитокинов, относящихся к семейству IL-1 и временем развития родовой деятельности. При этом выделение у пациенток аллели С гена IL-6 сопровождается двукратным увеличением частоты запоздалых родов, тогда как гомозиготный генотип G/G был типичен для пациенток со своевременным развитием родовой деятельности.

У беременных, родивших в нормальные сроки, замена нуклеотидов G>A в позиции -308 промотора гена TNF α выявлялась более часто. В то время как при пролонгированной беременности в 94,9% были обнаружены гомозиготы по аллели G. Также, прогностически подходит в плане пролонгирования беременности сочетание в генотипе полиморфной аллели С гена IL-6 и генотипа G/G гена TNF α (шансы пролонгирования беременности увеличиваются в 6,9 раза) (рис. 3.37).

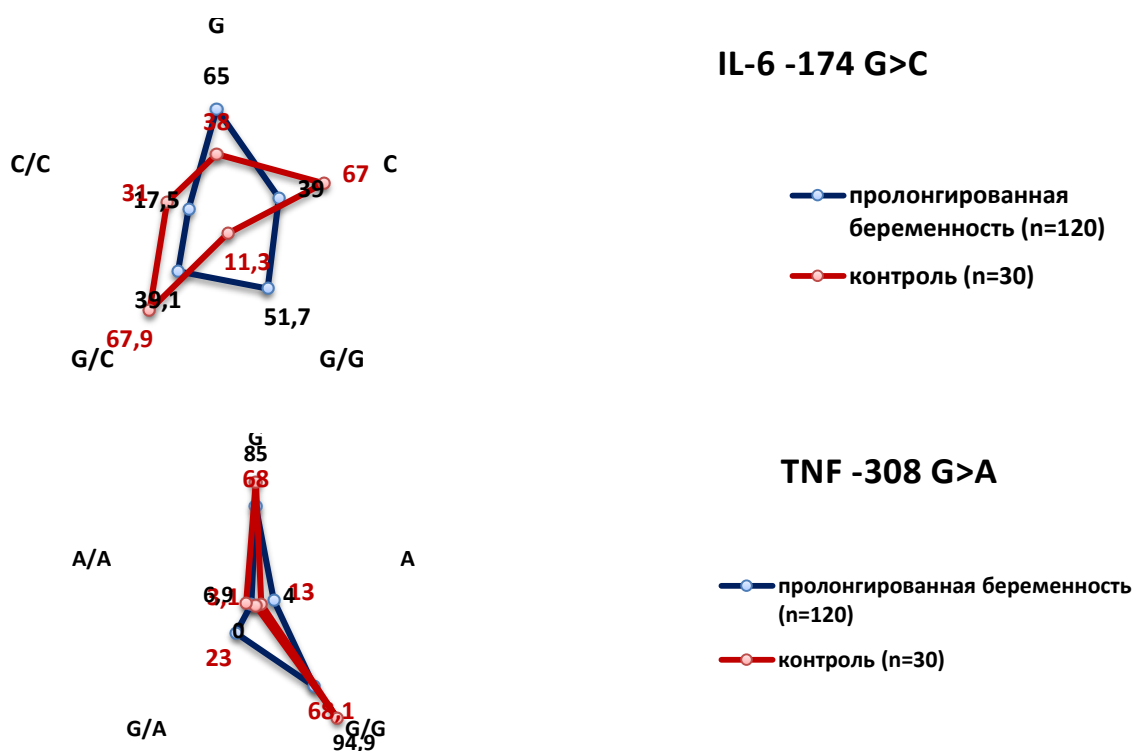


Рисунок 3.37. Аллели генов цитокинов IL-6-174G>C и TNF-308G>A в исследуемых группах

В зависимости от преобладания генома про- или противовоспалительных цитокинов в исследуемых клинических группах мы попытались выделить 3 генотипа: сбалансированный, провоспалительный и противовоспалительный.

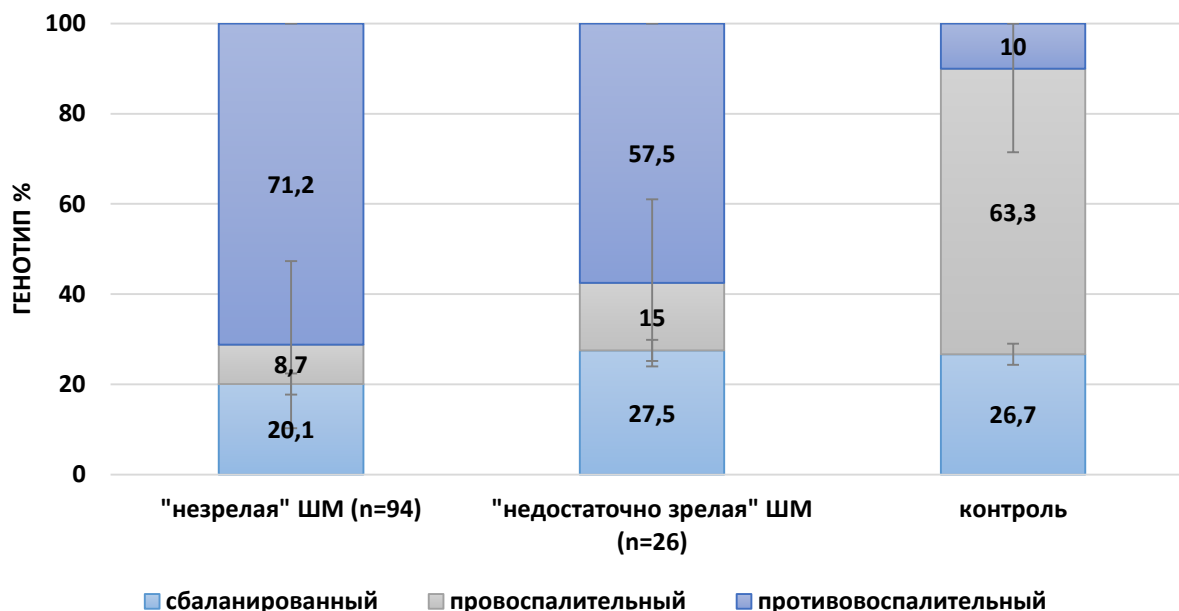
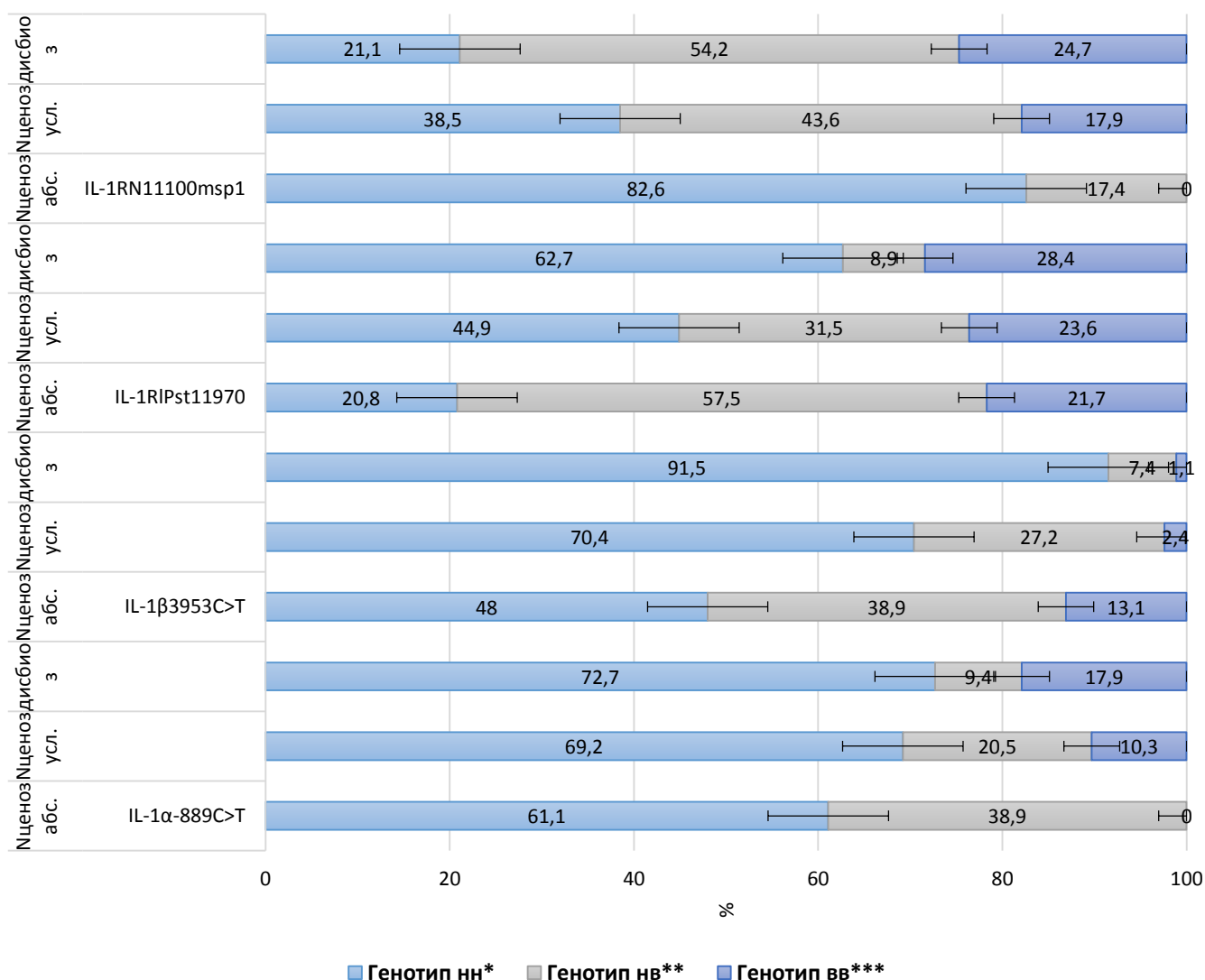


Рисунок 3.38. Распределение генотипов в исследуемых группах

При этом нами выявлено, что в группе женщин основной группы с «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейкой матки преобладают противовоспалительные генотипы (71,2% и 52,5% соответственно), в группе контроля намного чаще встречался провоспалительный генотип (63,3%) по сравнению с пациентками основной группы 8,7% при «незрелой» и 20,0% при «недостаточно зрелой» шейки матки ($P > 0,05$) (рис. 3.38). При этом количество сбалансированных генотипов статистически не отличалось во всех группах. Данное исследование еще раз подтверждает факт об участии провоспалительных цитокинов в запуске родового акта.

Кроме того, нами был проведен генетический скрининг в исследуемых группах в зависимости от состояния микробиоценоза влагалища (рис. 3.36).



Примечание (здесь и далее):

* генотип ни - гомозигота по «диному» (низкопродуцирующему) аллелю

** генотип пв - гетерозигота

*** генотип вв - гомозигота по полиморфному (высокопродуцирующему) аллелю

Рисунок 3.39. Частота выявления полиморфизмов в гене IL-1 у беременных с нормоценозом и дисбиозом

Анализ частоты выявления полиморфизмов в системе гена IL-1 показал, преобладание генотипа IL-1α-889C>T при абсолютном и условном нормоценозе (вариант CC - 61,3% и 69,2% соответственно), при дисбиотических состояниях влагалища данный вариант гена не встречался. При абсолютном нормоценозе выявляли только генотип СТ, а генотип ТТ не встречался (при условном нормоценозе и дисбиозе генотип ТТ встречался в 11,4%). Генотипы СТ или ТТ гена IL-1β3953C>T чаще выявляли при абсолютным нормоценозе (наличие этого полиморфизма может расцениваться

как благоприятный в плане микробиоценоза). Генотип СТ гена IL-1R1:Pst11970 в 2 раза чаще выявляли у женщин с абсолютным нормоценозом ($p=0,049$), в то время как генотип СС чаще имел место при условном нормоценозе и дисбиозе. У беременных с абсолютным нормоценозом не выявили ни одного случая носительства полиморфной гомозиготы, частота же выявления «дикого» гомозиготного генотипа у пациенток с условным нормоценозом была в 2 раза ниже, при дисбиозе он вовсе не обнаруживался. Таким образом, полиморфизмы IL-1 α -889C>T и IL-1RN11100msp1 в гене IL-1 статистически значимо чаще выявляли у пациенток с условным нормоценозом и дисбиозом, а полиморфизмы IL-1 β 3953C>T и IL-1R1Pst11970 напротив чаще встречались у беременных с абсолютным нормоценозом.

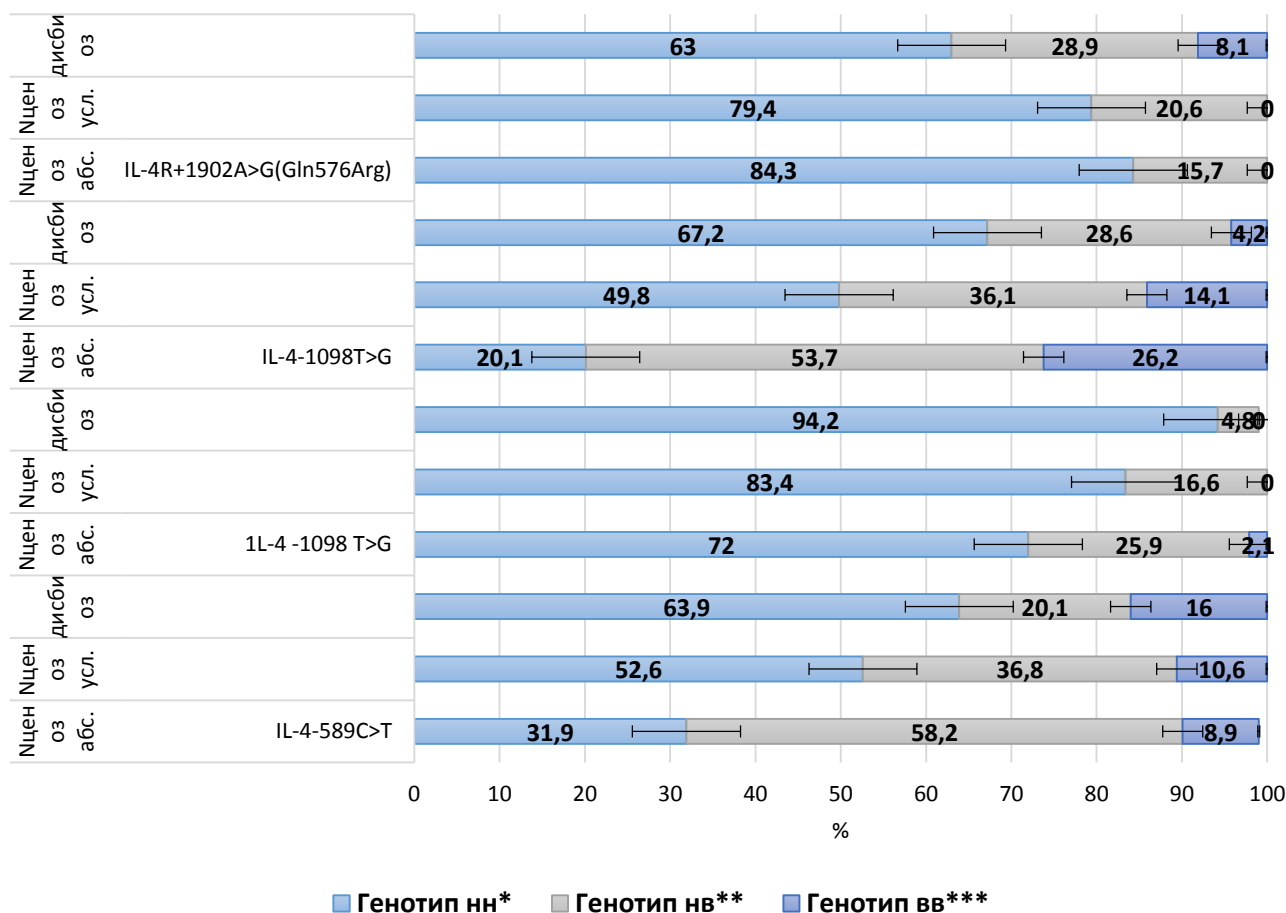


Рисунок 3.40. Частота выявления полиморфизмов в гене IL-4 у беременных с нормоценозом и дисбиозом

При оценке частоты обнаружения полиморфных аллелей гена IL-4 получены следующие данные (рис. 3.37). Полиморфизмы IL-4-589C>T, IL-4-

1098T>G и IL-4R+1902A>G(Gln576Arg) в гене IL-4 с равной частотой выявлялись у беременных с нормоценозом (абсолютным и условным) и дисбиозом. Различия были выявлены в частоте выявления аллеля Т гена IL-4-33C>Т. Его во всех вариантах чаще выявляли при абсолютном нормоценозе (аллель Т выявлен у 79,7% беременных с абсолютным нормоценозом), в то время как у 42,8% беременных с условным нормоценозом она отсутствовала. В связи с вышеперечисленным можно думать, что носительство данного полиморфизма оказывает протективный эффект на состояние микробиоценоза влагалища.

Частота выявления полиморфизмов генов IL-2, IL-6, IL-18 и TNF (рис. 3.39-3.41) практически не различалась между группами беременных с нормоценозом (абсолютным и условным) и дисбиозом влагалища. Генотипы АС и СС гена IL-10-592А>С чаще выявляли при абсолютном нормоценозе влагалища беременных (при условном нормоценозе и дисбиозе чаще присутствовал генотип АА (56,8% и 40,1% соответственно)). Что доказывает протективный эффект на состояние микробиоценоза влагалища данного полиморфизма (рис. 3.42).

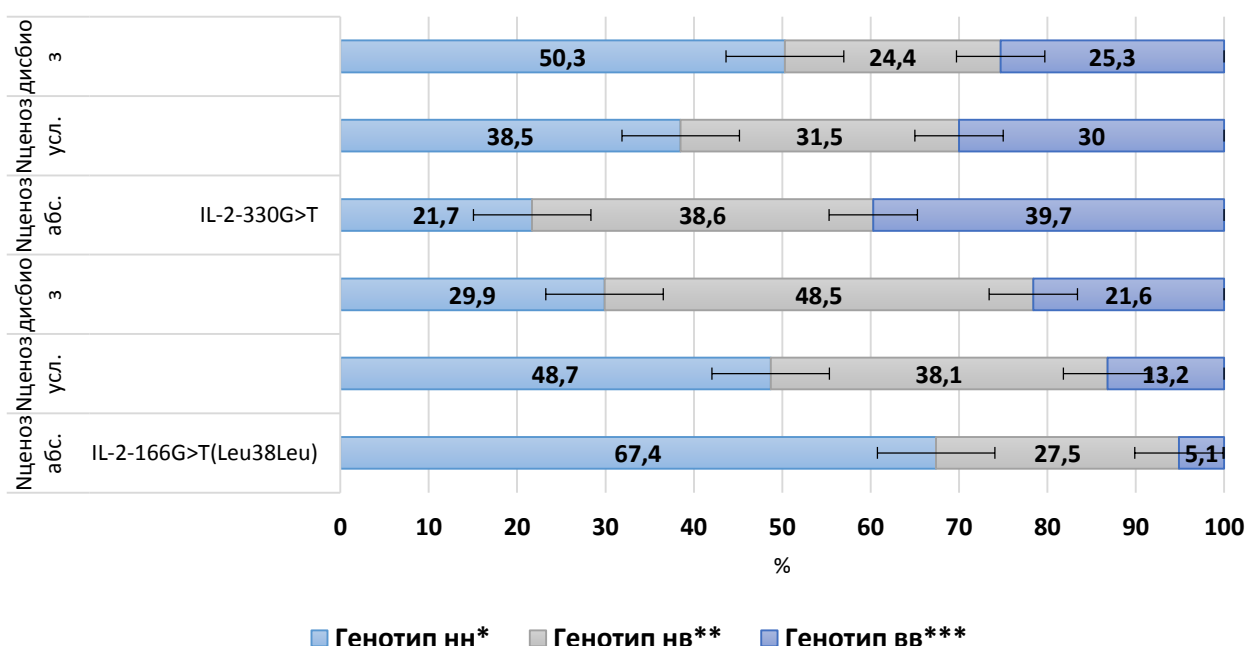


Рисунок 3.41. Частота выявления полиморфизмов в гене IL-2 у беременных с нормоценозом и дисбиозом

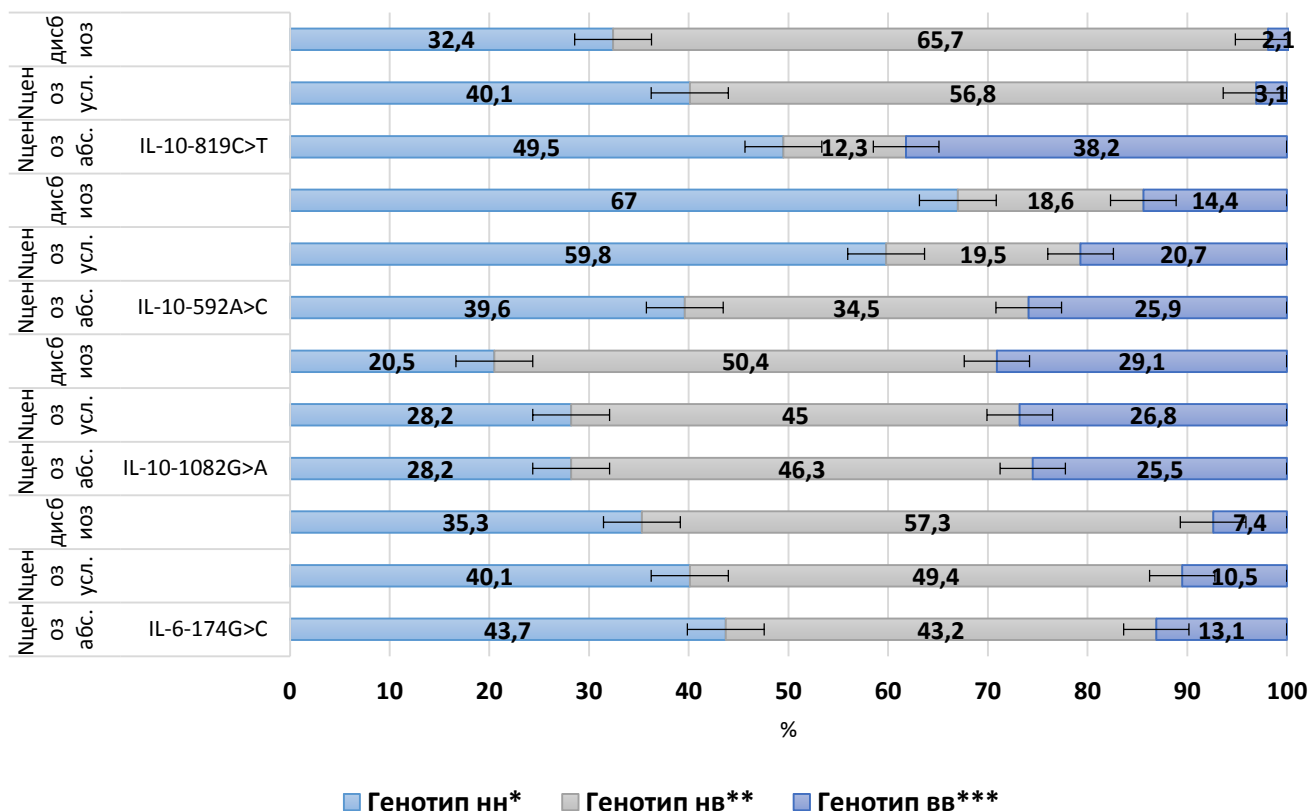


Рисунок 3.42. Частота выявления полиморфизмов в гене IL-6 и IL-10 у беременных с нормоценозом и дисбиозом

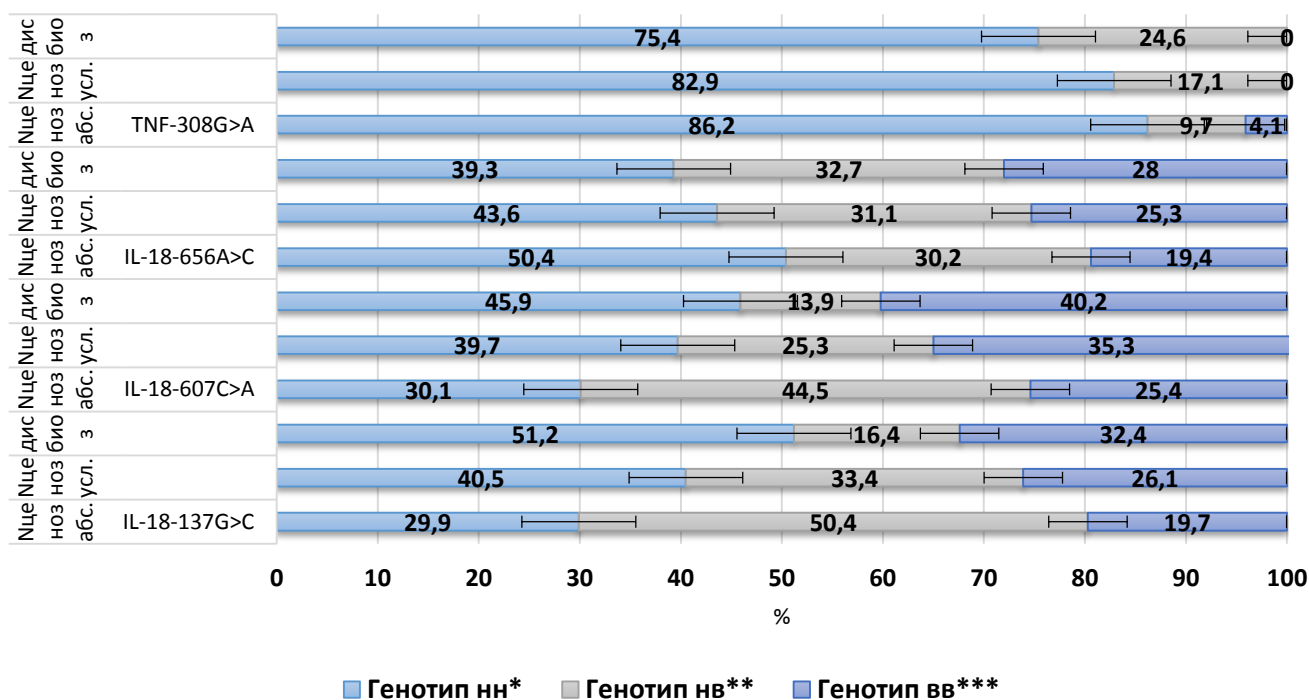


Рисунок 3.43. Частота выявления полиморфизмов в гене IL-18 и TNF у беременных с нормоценозом и дисбиозом

Исследование геномных аллелей основных цитокинов позволяет выделить основные полиморфизмы в зависимости от наличия сохраненной нормальной микрофлоры влагалища. У беременных с абсолютным нормоценозом в основном определялись следующие полиморфизмы: IL-10-592A>C, IL-4-33C>T, IL-1 β 3953C>T, IL-1RlPst11970. У пациенток с условным нормоценозом: IL-1 α -889C>T и IL-1RN11100msp1.

При дисбиотических состояниях влагалищной микрофлоры наиболее часто выявлялся полиморфизм аллелей IL-1RN11100msp1, что ассоциировалось, в первую очередь, с анаэробным и смешанным дисбиозом, а также с персистенцией у данного контингента беременных *Ureaplasma spp.* и *Gardnerella vaginalis*.

3.2.6. Концентрация цитокинов в цервикальной слизи

Сейчас значительное внимание уделяется изучению локальных подсистем иммунитета, в частности иммунитету слизистых [В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, 2008; А.Ю. Сергеев, П.Д. Новиков, 2009; Klebanoff S., 2007; Smolenski G., Sullivan P., Cutfield S. et al., 2007; Gulay Z., Imir T., 2008]. Также имеется дефицит и разноречивость информации о функционировании местной иммунной системы цервикальной зоны, ее роли в механизмах «созревания» шейки матки и запуска родового акта. Наиболее репрезентативное суждение о вероятных механизмах патогенеза запуска процессов, способствующих началу родового акта, можно составить, только исследуя цитокиновый спектр (про-, противовоспалительные и регуляторные цитокины) цервикальной зоны.

Концентрация IL-1 β (основной макрофагальный цитокин) в цервикальной слизи беременных основной группы (рис. 3.44) была в среднем в 2 раза ниже, чем в контрольной, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации не была достоверной ($P>0,05$). Концентрация IL-8, как и TNF α у беременных основной группы до начала предлагаемого комплекса преиндукции также имела некоторую ($P>0,05$) тенденцию к повышению.

Если в периферической крови концентрация IFN γ по данным литературы [А.Ю. Сергеев, 2009; Smolenski G., et al., 2010] и по результатам

наших исследований [И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Н.Н. Эль Мусауи, 2014] в 60-80% находится на границах чувствительности методов, то в цервикальной слизи этот цитокин выявлялся у 73,3% здоровых беременных группы клинко-лабораторного контроля, но только у 31,1% пациенток основной группы. Таким образом, до начала преиндукции родов в цервикальной слизи у беременных основной группы была более чем в 1,8 раза ($P < 0,05$) ниже контрольных параметров.

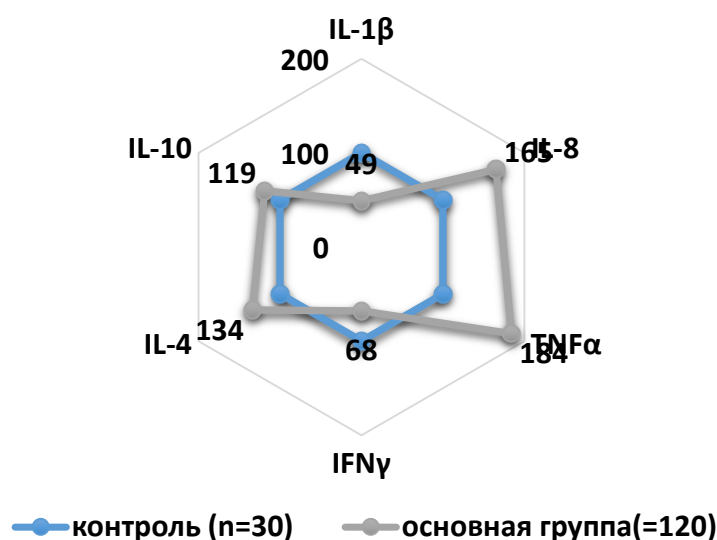


Рисунок 3.44. Концентрация цитокинов в цервикальной слизи в основной группе (% от контроля)

Что касается концентрации IL-4 в цервикальной слизи пациенток с пролонгированной беременностью, то таковая в 1,2 раза (недостаточно) превышала данный показатель контрольной группы ($P > 0,5$). Концентрация IL-10 в основной группе отличается высокой вариабельностью индивидуальных значений, что привело к высоким показателям коэффициентов вариации, достигающих 40%. Все же, исходя из полученных результатов, можно заключить, что данный параметр не является патогномоничным для беременных, т.к. динамики концентрации IL-10 в цервикальной слизи в процессе преиндукции родов выявлено не было (см. далее).

3.2.7. Окислительные процессы в шейке матки.

В данном исследовании определялось состояние окислительных процессов в слизистой ШМ в исследуемых группах. Как следует из анализа

приведенных данных, в основной группе интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксирадикалов (LOO⁻) увеличивается на 71,4 и на 52,3% (p<0,05), также в ней регистрируются сигналы супероксидадикалов (O₂⁻), которые в контрольной группе на уровне предела определения, увеличение интенсивности сигнала ЭПР спинмеченого оксида азота (NO) возрастает на 46,1 и 19,2% соответственно по сравнению с контролем (рис. 3.45).

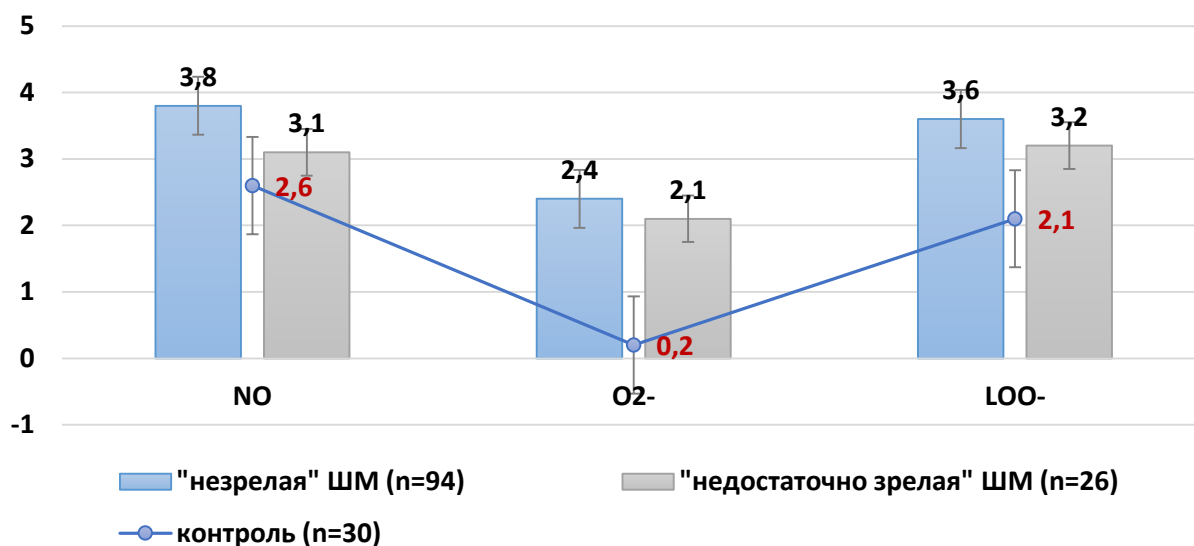


Рисунок 3.45. Содержание свободного оксида азота (NO), реактивных форм кислорода (O₂⁻) и липидов (LOO⁻) в слизистой шейки матки

Выявлено, что в патогенезе задержки развития родовой деятельности значительную роль играют молекулярные и субклеточные механизмы: нарушение транспорта электронов, усиление образования генераторов свободных форм кислорода и пероксирадикалов, понижение антиоксидантной активности клеток. Таким образом, исходя из анализа приведенных результатов, можно заключить, что в случае запоздалых родов на фоне дисбиотических процессов, происходящих во влагалище, имеет место угнетение макрофагального звена локального иммунитета, способствующего Th-1 девиации с уменьшением количества провоспалительных цитокинов, интенсификации образования реактивных форм азота и кислорода (O₂⁻ и NO), что вызывает пероксидативные процессы липидов (LOO⁻) и интенсивное образование свободнорадикальных форм кислорода и ведет к изменению молекулярных, субклеточных и клеточных структур. Имеющиеся

иммунологические и цитобиохимические изменения при пролонгированной беременности становятся факторами, ведущими к изменению метаболических процессов в шейке матки и нарушению причинных связей, способствующих ее созреванию и дальнейшему запуску родовой деятельности.

3.2.8. Комплексная оценка анамнестических и клинико-лабораторных данных, предрасполагающих к пролонгированию беременности

На основании проанализированных в этой главе данных мы позволили себе выделить дополнительные клинико-лабораторные факторы, способствующие пролонгированию беременности и расширить их балльную оценку. При этом низкий фактор риска пролонгирования беременности считается при сумме баллов 21 и ниже, средней степени - при сумме баллов от 22 до 41 и высокий риск от 42 балла и выше. Также, благодаря методике балльной оценки факторов риска, возможно отдельное выделение объективных клинико-лабораторных параметров не только прогнозирования развития пролонгированной беременности, но и оценки динамики изменения этих параметров. При оценке объективных признаков состояния готовности организма к родам нами выделены следующие группы: «отсутствие готовности» организма беременной к родам - сумма баллов 19 и выше, «сомнительная готовность» - сумме баллов 9-18 баллов и «абсолютная готовность» - 8 баллов и ниже.

Таблица №3.8. Анамнестические и клинико-лабораторные факторы, предрасполагающие к пролонгированию беременности

№ №	Параметры	Пролонгированная беременность (%)
Анамнестические данные		
1	НОМЦ	58,2
2	ВЗОМТ	63,7
3	Первородящая	73,2
4	Возрастная первородящая	15,9
5	Метаболический синдром	37,1
6	Патология шейки матки	34,9
7	Бесплодие различного генеза	29,6
8	Позднее менархе	19,0

9	Артифициальные аборты	41,0
10	Самопроизвольные аборты	14,2
11	Курение	28,6
12	Патология щитовидной железы	39,5
13	Высшее образование	62,0
Особенности настоящей беременности		
14	Угроза прерывания беременности	75,0
15	Патология околоплодных вод	43,3
16	Вагинит	66,7
Ультразвуковая диагностика		
17	Длина шейки матки более 2,0 см	80,1
18	Диаметр внутреннего зева менее 1,5 см	76,3
19	Толщина нижнего сегмента матки менее 6,0 мм	67,9
20	Величина заднего угла шейки матки менее 90°	71,5
21	Расстояние головки плода до промежности более 5 мм	64,1
Кольпоцитология		
22	Цитотипы мазков «прогрессирующая беременность» и «поздний срок беременности»	66,3
Микробиоценоз влагалища		
23	Влагалищный дисбиоз	70,8
Цитокиновый статус		
24	Противовоспалительный генотип	61,8

Таблица №3.9. Балльная оценка анамнестических и клинико-лабораторных данных

№ №	Параметры	Пролонгированная беременность (баллы)
Анамнестические данные		
1	НОМЦ	+3
2	ВЗОМТ	+4
3	Первородящая	+4
4	Возрастная первородящая	+1
5	Метаболический синдром	+4
6	Патология шейки матки	+2
7	Бесплодие различного генеза	+2
8	Позднее менархе	+1
9	Артифициальные аборты	+3
10	Самопроизвольные аборты	+1
11	Курение	+2
12	Патология щитовидной железы	+2
13	Высшее образование	+3
Особенности настоящей беременности		

14	Угроза прерывания беременности	+4
15	Патология околоплодных вод	+3
16	Вагинит	+3
Ультразвуковая диагностика		
17	Длина шейки матки более 2,0 см	+5
18	Диаметр внутреннего зева менее 1,5 см	+4
19	Толщина нижнего сегмента матки менее 6,0 мм	+4
20	Величина заднего угла шейки матки менее 90°	+4
21	Расстояние головки плода до промежности более 5 мм	+4
Кольпоцитология		
22	Цитотипы мазков «прогрессирующая беременность» и «поздний срок беременности»	+4
Микробиоценоз влагалища		
23	Влагалищный дисбиоз выраженный	+4
24	Влагалищный дисбиоз умеренный	+3
25	Влагалищный нормоценоз условный	+1
Цитокиновый статус		
26	Противовоспалительный генотип	+4

Применяя данную бальную шкалу, мы надеемся более объективно оценить эффективность предлагаемого комплексного метода преиндукции родовой деятельности в исследуемых группах.

3.3. Предлагаемый комплексный метод преиндукции родов и его патогенетическое обоснование

3.3.1. Сравнительная эффективность преиндукции родов

Как уже было описано выше, нами было произведено деление всех пациенток с пролонгированной беременностью в зависимости от предлагаемого метода преиндукции:

I группа (основная) – беременные в сроке 40 недель + 4 дня, которым была предложен новый комплексный метод преиндукции родовой деятельности с «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейкой матки (94 человека).

II группа – беременные в сроке 40 недель + 4 дня, которым была проведена преиндукции родовой деятельности мифепристоном с «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейкой матки (26 человек);

III группа (клинико-лабораторный контроль) - женщины с доношенной беременностью в сроке 40 недель со «зрелыми» родовыми путями,

родоразрешенные консервативно без применения преиндукции родовой деятельности – 30 беременных.

Беременные имеющие «незрелые родовые пути» при бальной оценке объективных признаков готовности организма к родам средняя сумма баллов составила $20,6 \pm 1,4$ - «отсутствие готовности» организма беременной к родам, при «недостаточно незрелой» шейки матки средняя сумма баллов была $16,5 \pm 2,1$ - «сомнительная готовность».

Учитывая, что существенных различий при оценке клинических, иммунобиохимических и микробиологических изменений в зависимости от степени «зрелости» шейки матки не было выявлено, преиндукция родов им проводилась по единым схемам.

Комплексный метод преиндукции родов включал применение антигестагена - мифепристона (200 мг перорально, при отсутствии признаков созревания шейки матки или запуска родовой деятельности повторный прием 200 мг через 24 часа) + местный пробиотик с антисептическим эффектом за счет присутствия хлоргексидина биглюконата (Флорагин Гель по 1 флакону утром интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 6 дней) + эубиотик с эстрогеном (Гинофлор Э по 1 свече на ночь интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 6 дней). Все пациентки отмечали хорошую переносимость предложенных препаратов. У 4,6% пациенток в течение 1-2 часов после применения Флорагин-геля возникала непродолжительная, не требующая назначения дополнительных средств, местная реакция в зуде, жжения в области вульвы.

Оценка эффективности проводимой традиционной и предлагаемой преиндукции родов проводилась через 24 и 48 часов после первого приема мифепристона.

При исследовании динамики клинической и ультразвуковой картины у женщин с пролонгированной беременностью выявлено, что в группе на фоне предлагаемого комплекса терапии (Мифепристон + Флорагин-гель + Гинофлор Э) (I группа) – через 24 часа после принятия 200 мг мифепристона

степень зрелости шейки матки увеличилась в среднем на 3,8 балла (по шкале E. Bishop) (при исходном состоянии шейки матки $3,4 \pm 0,5$ баллов стала $7,2 \pm 0,9$ балла (в группе сравнения - II группа (преиндукция родов только мифепристоном) оценка возросла с $3,5 \pm 0,6$ баллов до $6,1 \pm 0,8$ балла, т.е. увеличилась на 2,6 балла) ($p < 0,01$). При этом ультразвуковая картина состояния родовых путей в сравниваемых группах была следующая: в среднем длина шейки матки уменьшилась на 1,0 см в I и на 0,6 см во II группе: $1,2 \pm 0,3$ см, и $1,7 \pm 0,2$ см соответственно (рис. 3.46). Диаметр внутреннего зева увеличился в I группе на 0,6 см ($1,8 \pm 0,2$ см), а во II на 0,4 см ($1,4 \pm 0,2$ см). Толщина нижнего сегмента матки у пациенток I группы увеличилась до $6,9 \pm 0,5$ мм (т.е. на 1,7 мм), а во II до $6,3 \pm 0,4$ мм (1,1 мм), при этом величина заднего угла возросла до $91,1 \pm 3,0^\circ$ (увеличение на $7,0^\circ$ в I группе) и до $88,0 \pm 2,6^\circ$ (увеличение на $3,9^\circ$ во II группе). В первые 24 часа после принятия 200 мг мифепристона среднее значение расстояния от головки плода до промежности в I группе сократилось до $4,1 \pm 0,2$ см (на 1,2 см), а во II до $4,6 \pm 0,2$ см (на 0,7 см) ($p < 0,01$).

За 24 часа на фоне появления прелиминарных болей состояние шейки матки улучшилось до состояния «зрелая» у 6 пациенток (14,6%) I группы, при этом самостоятельная регулярная родовая деятельность наступила у одной (2,4%) ($p < 0,05$), остальные 12,2%, с целью индукции родов, потребовали проведения инструментальной амниотомии. Амниотомия рассматривалась как самостоятельный фактор, влияющий на исход родов и для матери, и для плода. Во II группе наблюдалась несколько иная клиническая картина: до состояния «зрелая» шейка матки дошли только 2 пациентки (5,1%), при этом обе пациентки потребовали индукции родовой деятельности проведением амниотомии.

У 4,9% пациенток I и 7,7% II группы в первые 24 часа после преиндукции была проведена экстренная операция кесарево сечение в связи с ухудшением состояния плода (биофизический профиль плода стал ниже 6 баллов по шкале A.Vintzileos).

Еще через 24 часа после принятия следующих 200 мг мифепристона у оставшихся 32 пациенток (I группа) степень зрелости шейки матки увеличилась в среднем еще на 1,2 балла (по шкале E. Bishop) ($8,4 \pm 0,3$ балла), во II группе (34 беременных) оценка достигла $6,9 \pm 0,6$ баллов, т.е. увеличилась на 0,8 баллов ($p < 0,01$).

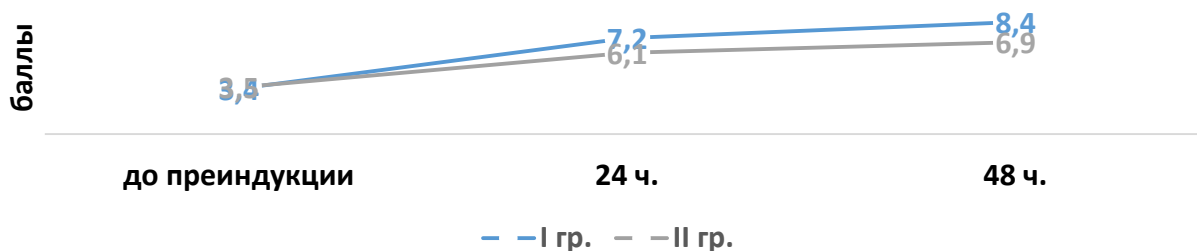


Рисунок 3.46. Динамика «созревания» шейки матки

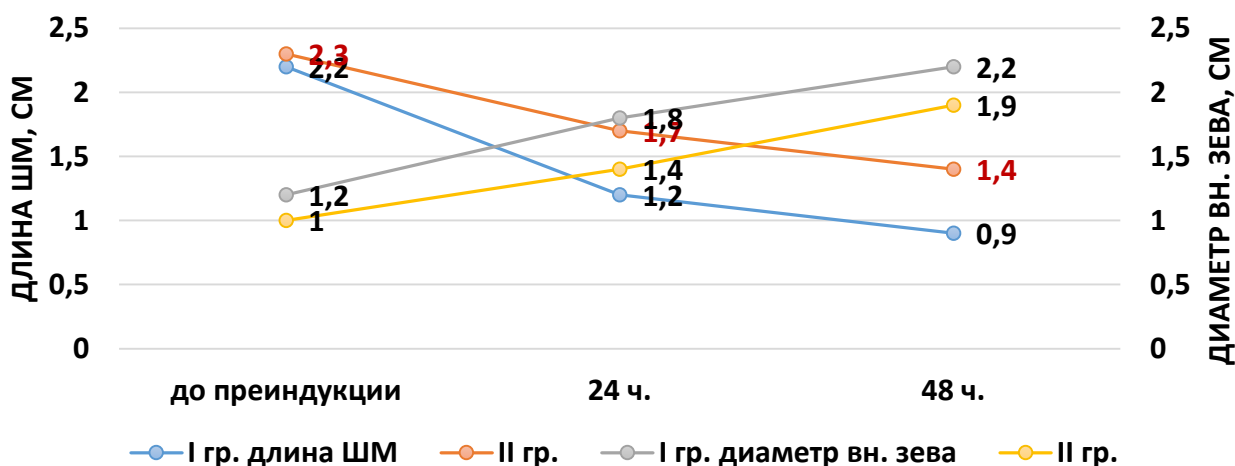


Рисунок 3.47. Динамика длины шейки матки и диаметра внутреннего зева

Ультразвуковая картина состояния родовых путей в сравниваемых группах (I и II) была следующая: длина шейки матки уменьшилась на 0,3 см в обеих группах: $0,9 \pm 0,2$ см, и $1,4 \pm 0,3$ см соответственно (рис. 3.46-3.48). Диаметр внутреннего зева увеличился у пациенток I группы на 0,4 см ($2,2 \pm 0,3$ см), а во II на 0,5 см ($1,9 \pm 0,4$ см).

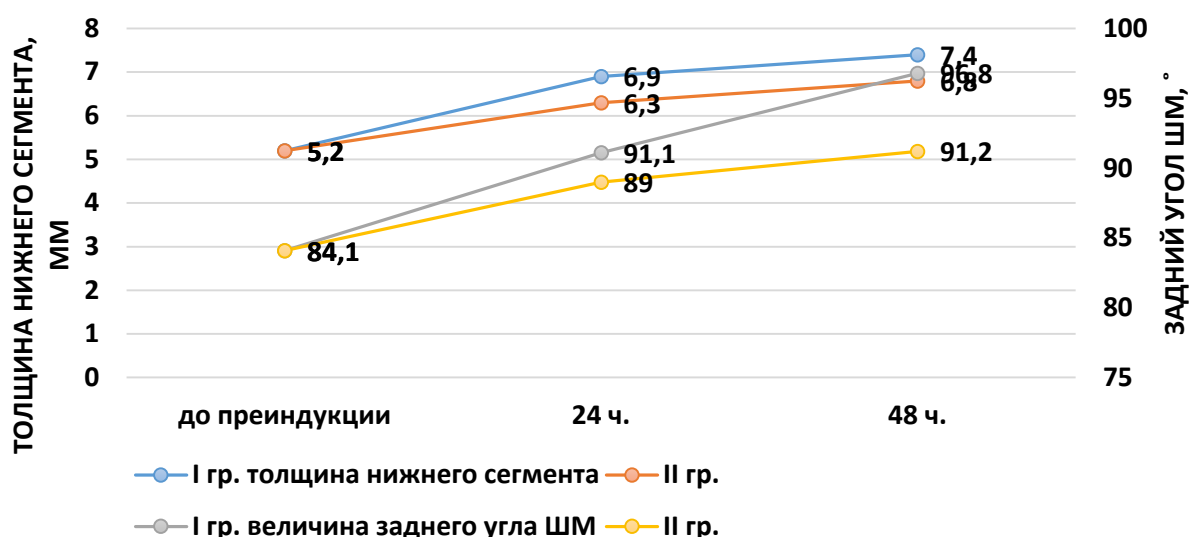


Рисунок 3.48. Динамика толщины нижнего сегмента матки и заднего угла шейки матки

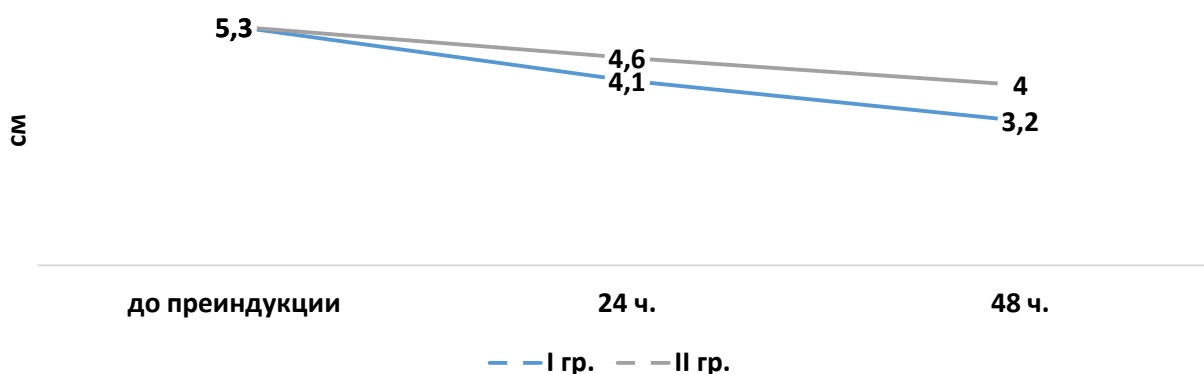


Рисунок 3.49. Динамика расстояния от головки плода до промежности

Толщина нижнего сегмента матки в I группе увеличилась до $7,4 \pm 0,6$ мм (во II до $6,8 \pm 0,3$ мм), а величина заднего угла стала $96,8 \pm 4,7^\circ$ в I и $91,2 \pm 4,1^\circ$ во II группе. Через 48 часов после принятия 400 мг мифепристона среднее значение расстояния от головки плода до промежности в I группе сократилось до $3,2 \pm 0,1$ см, а во II до $3,9 \pm 0,3$ см ($p < 0,01$).

Суммируя полученные объективные данные нами дана динамика балльной оценки объективных признаков готовности организма к родам. В исследуемых группах (I и II) изначальная оценка была в среднем $20,6 \pm 1,4$ балла (рис. 3.50). Через 24 часа после начала преиндукции родов в I группе балльная оценка готовности организма к родам уменьшилась на 6,8 балла ($14,8 \pm 0,6$ баллов), т.е. большинство беременных из состояния «отсутствие

готовности» перешла в состояние «сомнительная готовность». То же самое произошло и во II группе, но при этом оценка уменьшилась лишь на 4,5 балла ($17,1 \pm 1,1$ баллов). Через 48 часов после принятия 400 мг мифепристона средняя балльная оценка в I группе уменьшилась до $8,2 \pm 0,4$ - «абсолютная готовность», а во II осталась в пределах $13,4 \pm 0,6$ см - «сомнительная готовность» ($p < 0,01$).

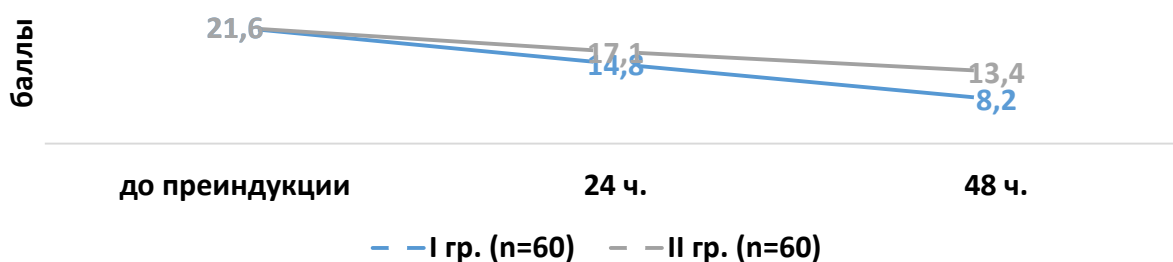


Рисунок 3.50. Оценка объективных признаков готовности организма к родам

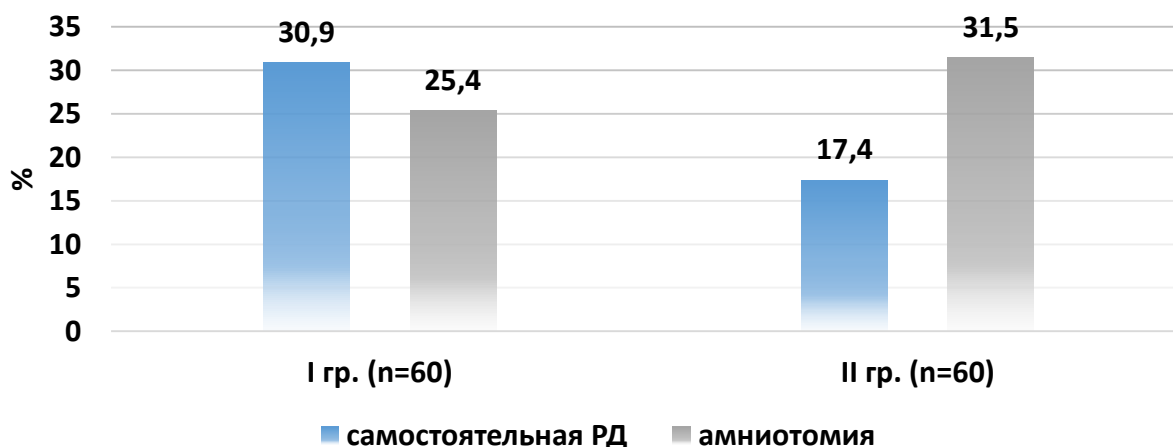


Рисунок 3.51. Оценка процента развития самостоятельной родовой деятельности и амниотомий

Ухудшение состояния плода на данном этапе преиндукции зафиксировано у 8,3% пациенток I и 10,0% II группы по поводу чего была проведена экстренная операция кесарево сечение.

За последующие 24 часа состояние шейки матки улучшилось до состояния «зрелая» у 31 женщины из оставшихся 55 (56,4%) I группы, при этом самостоятельная регулярная родовая деятельность наступила у 30,9% ($p < 0,05$), остальным 25,4% проведена индукция родов амниотомией. Во II группе до состояния «зрелая» шейка матки из оставшихся 54 беременных

дошли 38,9% пациенток, при этом 31,5% потребовали проведения амниотомии. Остальные беременные, в связи с неэффективностью преиндукции родов родоразрешены оперативным путем (кесарево сечение).

Таким образом, улучшение состояния шейки матки до степени «зрелая» при комплексной преиндукции родов антигестагеном (мифепристон) в сочетании антисептиком, пробиотиком и эстрогеном (I группа) отмечена в 60,9% случаев, самостоятельная родовая деятельность развилась в 26,8% случаев, остальным произведена индукция родов амниотомией. В группе сравнения (II) (при преиндукции родов только антигестагеном) улучшение состояния шейки матки до степени «зрелая» выявлено у 38,5% беременных, при этом самостоятельная родовая деятельность развилась лишь у 17,4% пациенток (рис. 3.51). Индукция родов амниотомией производилась при «зрелой» шейке матки ($7,9 \pm 0,9$), родовая деятельность развилась в течение $2,8 \pm 1,9$ часов при $8,1 \pm 0,3$ баллах по шкале E. Bishop. Время наступления самостоятельной родовой деятельности в I группе было $31,7 \pm 3,1$ час, а во II – $36,2 \pm 2,5$ часов ($p > 0,05$). Средняя доза мифепристона составила 346 ± 88 мг. Статистически значимого отличия в состоянии шейки матки при развившейся родовой деятельности у женщин I и II групп не выявлено ($p > 0,05$).

Оценка биофизического профиля плода (БПП) в группах беременных с «незрелой» шейкой матки в процессе преиндукции показал, что гипоксия легкой степени (сомнительное состояние плода) (6-7 баллов по шкале A.Vintzileos) выявлена у 9,8% пациенток I и у 10,2% пациенток II группы (статистически значимых различий между данными группами не выявлено) (рис. 3.52). При сомнительном состоянии плода проводился тщательный мониторинг за его состоянием с оценкой БПП каждые 12 часов, в случае ухудшения состояния плода ставился вопрос об экстренном оперативном родоразрешении. Тяжелая гипоксия (менее 6 баллов) выявлена у 12,2% беременных I группы и 15,4% II группы (данному контингенту пациенток была произведена экстренная операция кесарево сечение) ($p < 0,001$).



Рисунок 3.52. Оценка биофизического профиля плода

При оценке БПП с началом родовой деятельности выяснилось, что на фоне проведенной терапии число женщин уменьшилось при исходных 6 баллах на 3 (6%) в I группе, на 3 (6%) во II группе (оценка во II группе проводилась с учетом амниотомии). Как и при третьем типе СМА в предыдущем исследовании, у 1 (2%) женщины I группы и 3 (6%) женщин II группы состояние по БПП оценено в 5 баллов с началом родов - женщины экстренно родоразрешены путем операции кесарева сечения.

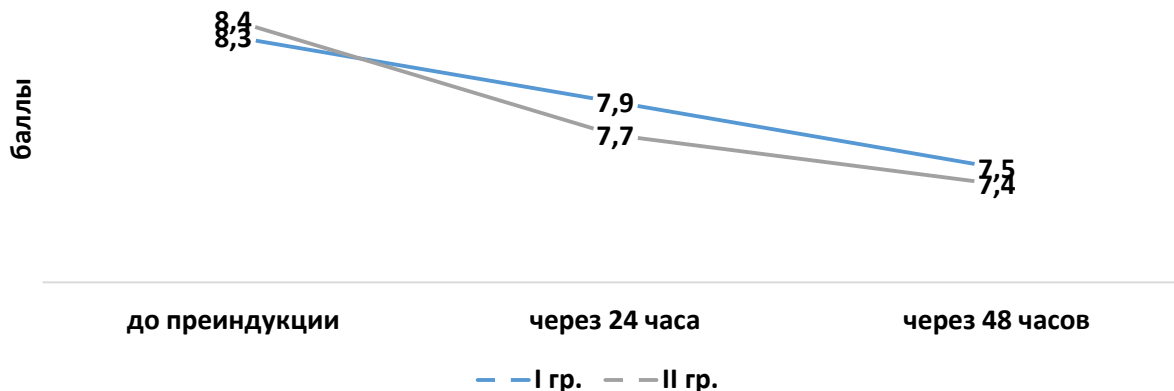


Рисунок 3.53. Динамика биофизического профиля плода в процессе преиндукции родов

Средняя оценка БПП в группах в процессе преиндукции была $8,3 \pm 0,4$ до начала преиндукции, $7,9 \pm 0,3$ через 24 часа после первого приема мифепристона, $7,5 \pm 0,3$ через 24 часа после повторного приема мифепристона для (I группа) и $8,4 \pm 0,2$ до начала преиндукции, $7,7 \pm 0,3$ через 24 часа после первого приема мифепристона, $7,4 \pm 0,3$ через 24 часа после повторного приема мифепристона для (II группа) ($p < 0,01$) (рис. 3.53). Не выявлено статистически

значимых различий в показателях БПП в основной группе и в группе сравнения как исходно, так и с началом регулярной родовой деятельности.

Таким образом, при сравнительном анализе клинической эффективности преиндукции родов в выбранных группах, показано, что предлагаемый метод преиндукции с коррекцией микробиоценоза влагалища на фоне локального применения малых доз эстрогенов (Флорагин Гель + Гинофлор Э), является более эффективным, и заключается в более быстром и полноценном «созревании» шейки матки (в сумме на 24,7%; $p < 0,05$) и создании условий для родоразрешения через естественные родовые пути.

При динамическом исследовании цитотипов влагалищных мазков выявлено, что через 24 часа после начала преиндукции родов, количество беременных с отсутствием готовности организма к родам («прогрессирующая беременность» и «поздний срок беременности» цитотипы) в I (основной) группе уменьшилось на 52,0%, у женщин группы сравнения (II) этот показатель составил 39,6% ($p < 0,01$) (рис. 3.54). Цитотип «близко к родам» в I группе через 24 часа после начала преиндукции родовой деятельности определялся у 33,6% (т.е. возрос на 27,8%), во II группе он составил 36,1% (увеличился на 30,4%). Цитотип «срок родов» в тот же временной промежуток выявлен у 20,6% пациенток I и у 14,1% II группы ($p < 0,01$). Полная готовность организма к началу родовой деятельности (цитотип «несомненный срок родов») в основной группе составила 17,9% (в группе сравнения 9,5%).

В последующие 24 часа (через 48 часов после начала преиндукции родов), количество беременных с отсутствием готовности организма к родам («прогрессирующая беременность» и «поздний срок беременности» цитотипы) в I группе составило 9,6%, а у женщин II группы – 13,9% ($p < 0,01$) (рис. 3.54). Цитотип «близко к родам» в I группе через 48 часов после начала преиндукции родовой деятельности определялся у 11,5% пациенток, во II группе у 13,5%. Цитотип «срок родов» в тот же временной промежуток выявлен у 19,6% пациенток I и у 39,9% II группы ($p < 0,01$). Полная готовность организма к началу родовой деятельности (цитотип «несомненный срок

родов») в основной группе составила 59,3% (в группе сравнения 32,7%).

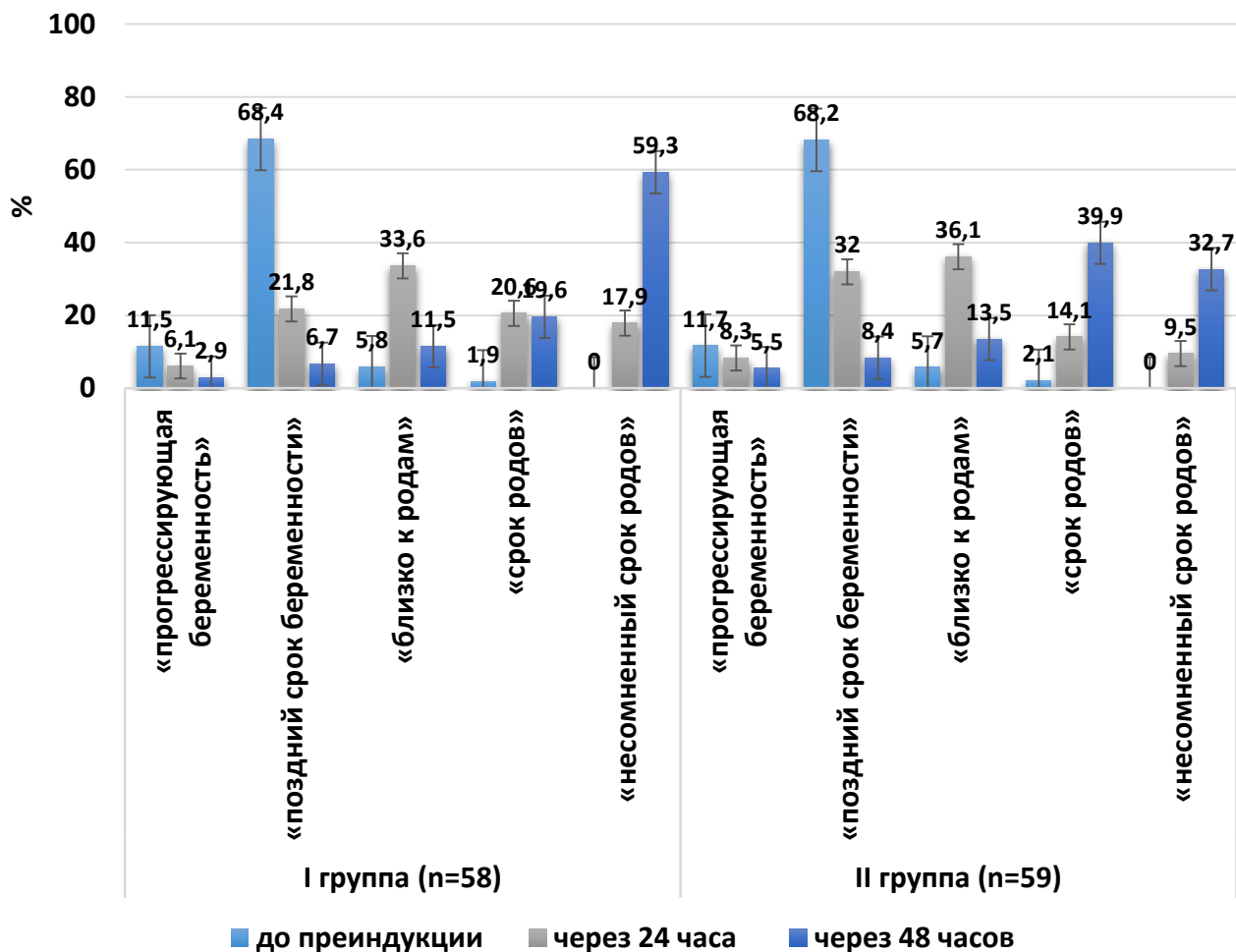


Рисунок 3.54. Динамика цитотипов влагалищных мазков в процессе преиндукции родов

Динамическая оценка цитотипов влагалищных мазков в процессе преиндукции родов выявила соответствие бимануальным и ультразвуковым критериям биологической готовности организма беременной к родам. При этом эффективность предлагаемого комплексного метода преиндукции по сравнению с традиционным составила в среднем 26,6%.

Динамика микробиологических изменений влагалища в ходе преиндукции

В ходе предлагаемого и современного традиционного метода преиндукции нами была дана оценка динамических изменений состояния микробиоценоза влагалища. При этом, учитывая малый срок от начала проводимой терапии и, соответственно, нецелесообразность исследования комплексных изменений влагалищной микрофлоры методом ПЦР-РВ, мы

ограничились анализом изменений, происходящих во влагалище через 24 часа после начала преиндукции (96 часов от начала коррекции микробиоценоза влагалища в основной группе), по субъективным ощущениям, влагалищным мазкам и pH. Динамика субъективной симптоматики в исследуемых группах (I и II) хоть и имели различия, но статистически имел значение только характер изменений влагалищных выделений ($p < 0,05$) (рис. 3.55).

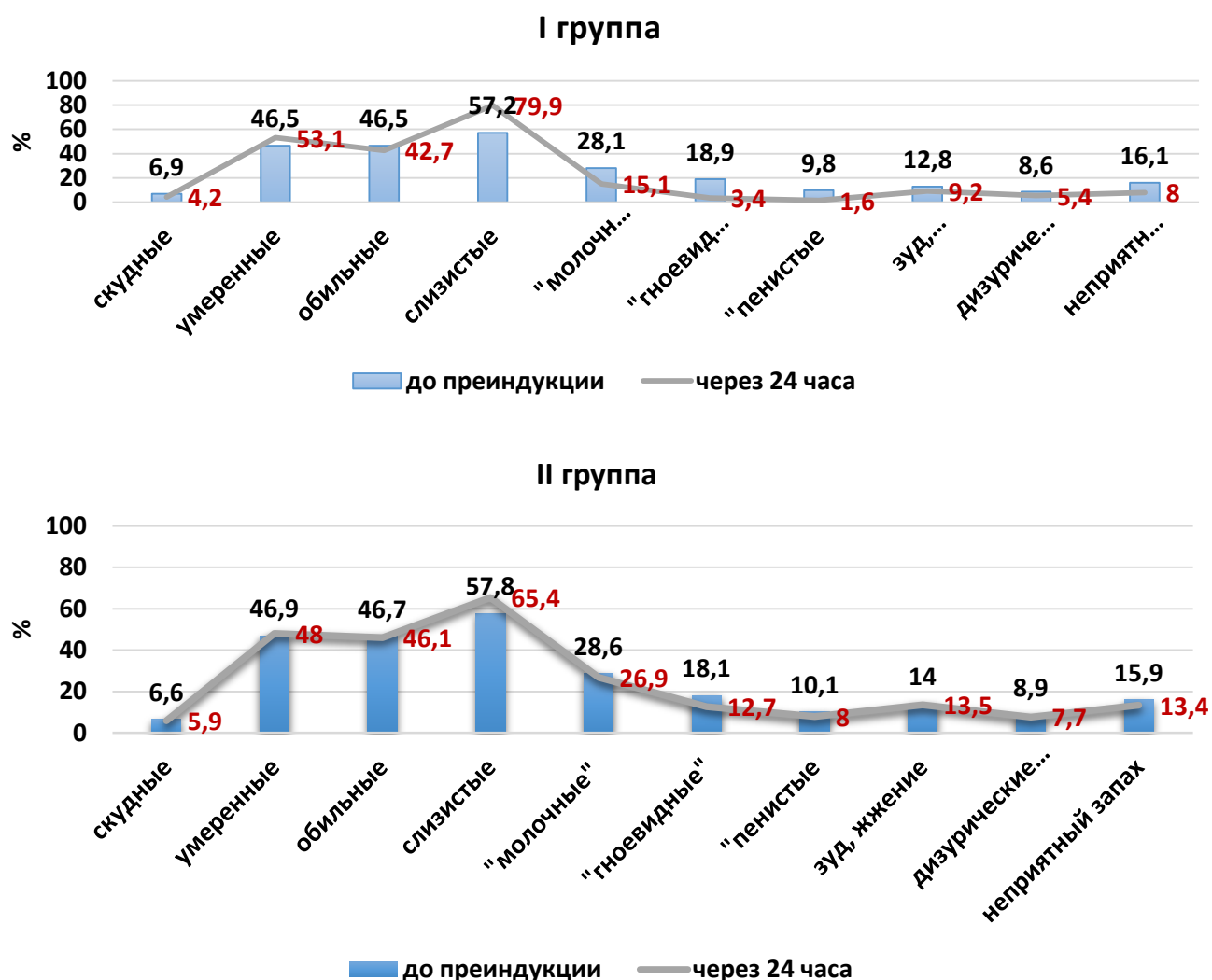


Рисунок 3.55. Динамика клинических изменений в исследуемых группах

Так, в основной группе выделения из половых путей в повышенном количестве «гноевидного» и «пенистого» характера уменьшились с 28,7 до 5,0%, т.е. на 23,7% (в группе сравнения данный показатель изменился лишь на 1,5%). Субъективные ощущения в виде зуда, жжения, болей при мочеиспускании статистически достоверно не изменились ни в одной группе ($p < 0,05$). Отсутствие статистически значимых изменений в субъективных

ощущениях и клинической картине в основной группе объясняется, по нашему мнению, малым сроком от начала коррекции влагалищного микробиоценоза. Более достоверные изменения в данном случае можно увидеть по изменению динамики микроскопии влагалищных мазков в процессе предлагаемой преиндукции родов с коррекцией биоценоза влагалища.

Динамика изменений влагалищных мазков в процессе преиндукции родов

При оценке изменений микрофлоры влагалища вагинальных мазков, окрашенных по Граму в исследуемых группах (по унифицированной схеме Херлена). При оценке микроскопической картины принимали во внимание количество и тип эпителиальных клеток, количество лейкоцитов, характер микрофлоры.

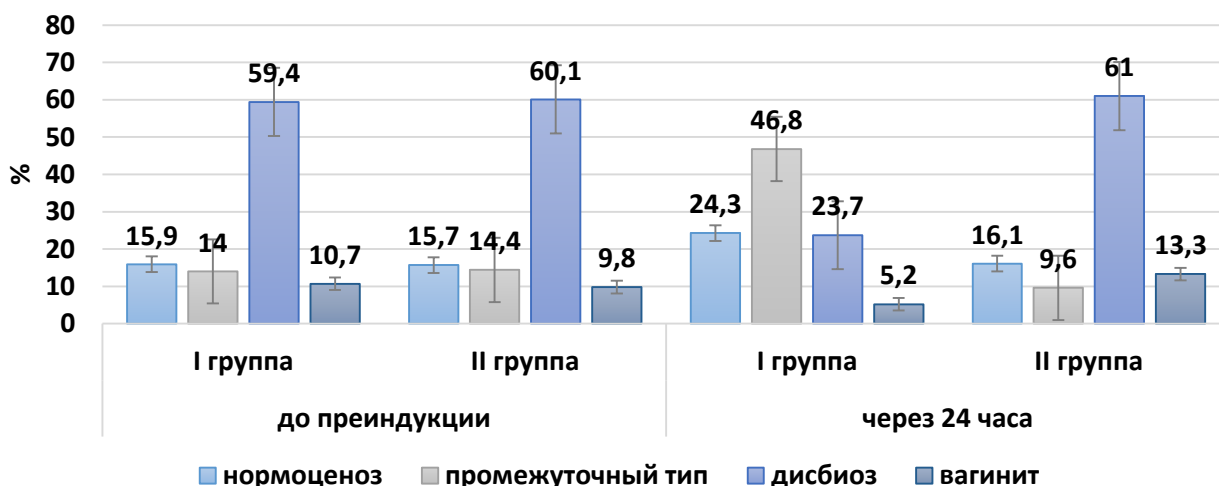


Рисунок 3.56. Динамика микробиологической картины влагалищных мазков в исследуемых группах

Проведенные исследования показали, что в основной группе количество беременных с нормоценозом влагалища увеличилось на 8,4%, а количество мазков дисбиотического типа уменьшилось на 35,7% (рис. 3.56). В группе сравнения, как и ожидалось, никаких статистически достоверных изменений в микробиоценозе влагалища выявлено не было.

Общая микроскопическая картина влагалищных мазков через 24 часа после начала преиндукции (лейкоцитарная реакция и характеристика микрофлоры) в ходе проведения коррекции микробиоценоза имела существенные преимущества перед группой сравнения, в которой данная

коррекция не проводилась (рис. 3.57-3.58).

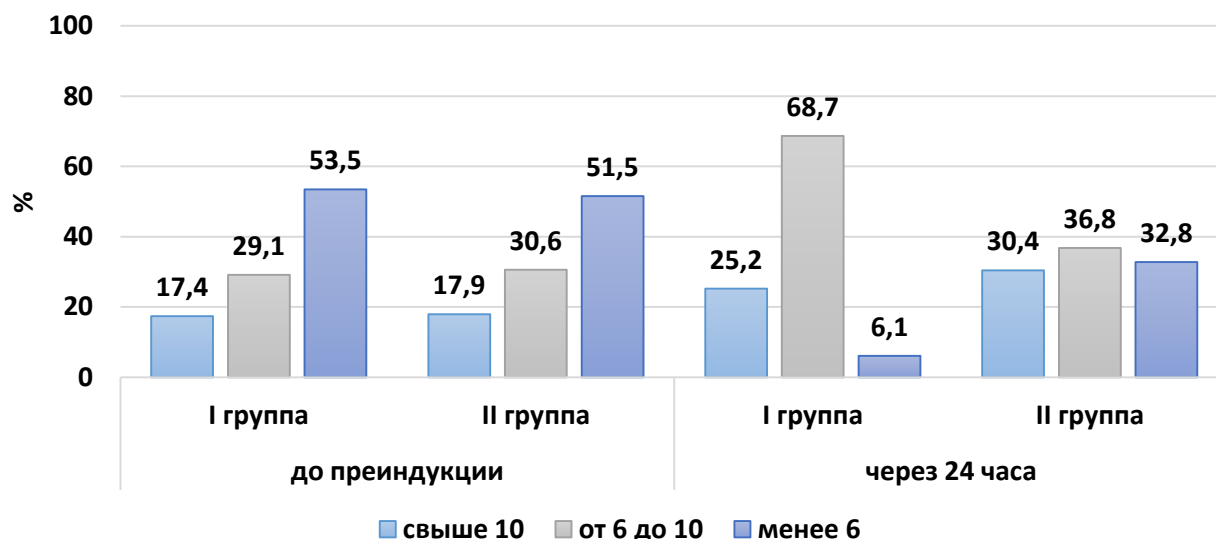


Рисунок 3.57. Динамика лейкоцитарной реакции во влагалищных мазках в процессе преиндукции родов

Количество мазков с лейкоцитозом более 10 в поле зрения в основной группе через 24 часа после начала преиндукции антигестагеном в среднем выросло на 7,8% (статистически незначимо - $p < 0,05$), при этом количество мазков с нормальным количеством лейкоцитов (6-10 в поле зрения) выросло на 39,6%, а с низким количеством лейкоцитов (менее 6 в поле зрения) уменьшилось на 47,6% ($p < 0,05$). В группе сравнения существенных изменений не было замечено, лишь несколько увеличилось количество мазков с лейкоцитозом более 10 (на 13,1%), по-видимому это связано как с подготовкой организма к родам, так и с проведением влагалищных исследований данному контингенту беременных.

При этом общая микробная обсемененность в основной группе в процессе преиндукции с коррекцией микробиоценоза влагалища показывает на усиление преобладания умеренной и большой обсемененности за счет уменьшения скудной и массивной (рис. 3.58).

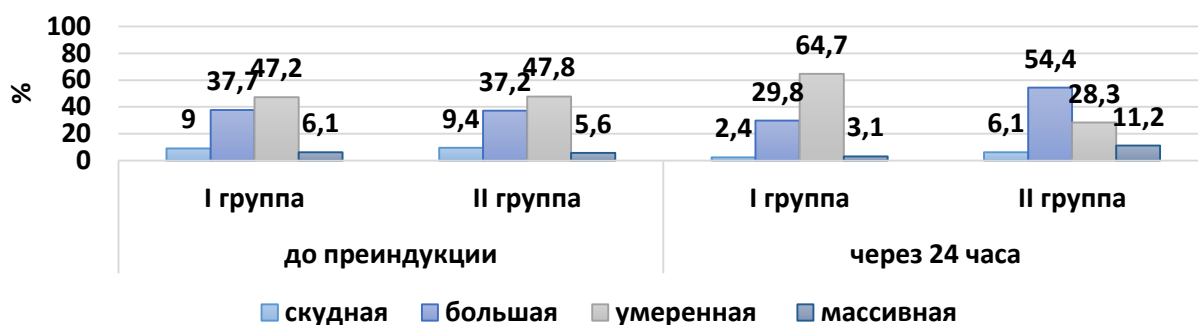


Рисунок 3.58. Динамика общей микробной обсемененности в процессе преиндукции родов

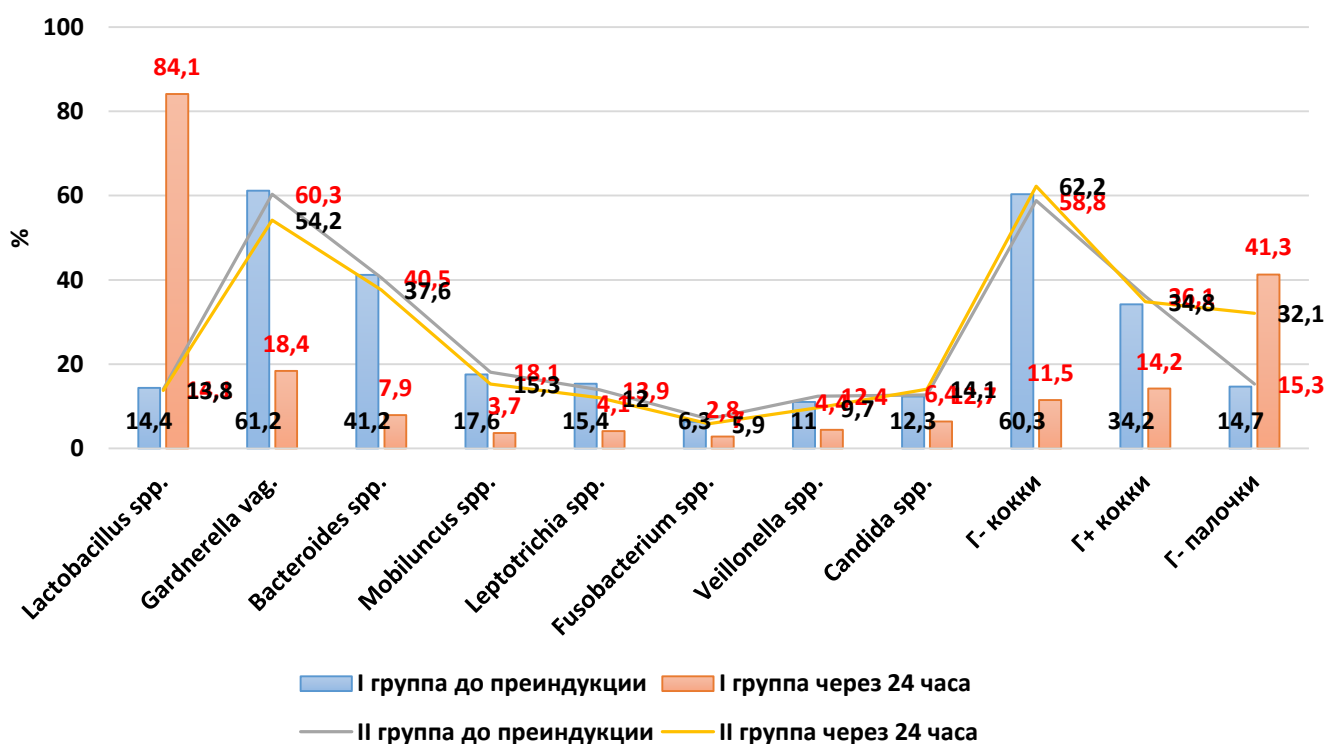


Рисунок 3.59. Изменения морфотипов микроорганизмов влагалища в процессе преиндукции родов

Микроскопическая картина морфотипов микроорганизмов, обитающих во влагалище, в основной группе изменилась в процессе преиндукции (рис. 3.59). Существенно уменьшилось количество условно-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis* – на 42,8%, *Bacteroides spp.* – на 33,3%, *Mobiluncus spp.* – на 13,9%), при этом количество *Lactobacillus spp.* увеличилось почти в 6 раз, а грамотрицательной палочки почти в 3 раза. Количество кокковой микрофлоры (как Г-, так и Г+) зарегистрировано в среднем в 3,5 раза.

В процессе преиндукции с коррекцией влагалищного микробиоценоза средние значения влагалищной pH в основной группе сместились в кислую сторону, т.е. уменьшились до $5,6 \pm 0,3$, а в группе практически не изменились $6,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) (рис. 3.60).



Рисунок 3.60. pH влагалища в процессе преиндукции родов

Таким образом, при микроскопическом исследовании влагалищных мазков выявлено улучшение микробиоценоза влагалища в основной группе, в основном за счет уменьшения дисбиотических форм мазков. В оценке качественного состава влагалищной микрофлоры в данной группе зафиксировано значительное увеличение процента лактофлоры и грамотрицательных палочек на фоне статистически достоверного ($p < 0,01$) уменьшения количества условно-патогенной как аэробной, так и анаэробной микрофлоры. У беременных группы сравнения существенных изменений количества и качества микрофлоры, как и ожидалось, не произошло, кроме некоторого увеличения мазков воспалительного типа.

Динамика концентрации цитокинов в цервикальной слизи

Через 24 часа после начала преиндукции, в I группе концентрация IL-1 β увеличилась почти в 27 раз ($P < 0,001$), превысив значения контроля более чем в 7,4 раза ($P < 0,001$) (рис. 3.61). При этом следует отметить, что какой-либо достоверной динамики концентрации данного цитокина в цервикальной слизи в ходе мониторинга во II группе не было выявлено. Исходная концентрация IL-8 у исследуемых беременных также имела небольшую ($P > 0,05$) тенденцию к повышению, но, под воздействием комплексной преиндукции (I группа), синтез данного хемокина увеличился в 2,9 раза ($P < 0,01$), и в 1,5 раза превысил значения данного параметра в сравнении с контрольной группой. Во II группе на всех сроках исследования достоверной динамики уровня IL-8 не было

выявлено. Динамика концентрации $\text{TNF}\alpha$ в цервикальной слизи в значительной степени напоминает описанную ранее для IL-8 . Единственным отличием является большее повышение концентрации данного цитокина как по сравнению с контролем (в 3,7 раз, $P<0,01$), так и с исходными значениями (в 3,1 раз, $P<0,01$) сразу после курса преиндукции.

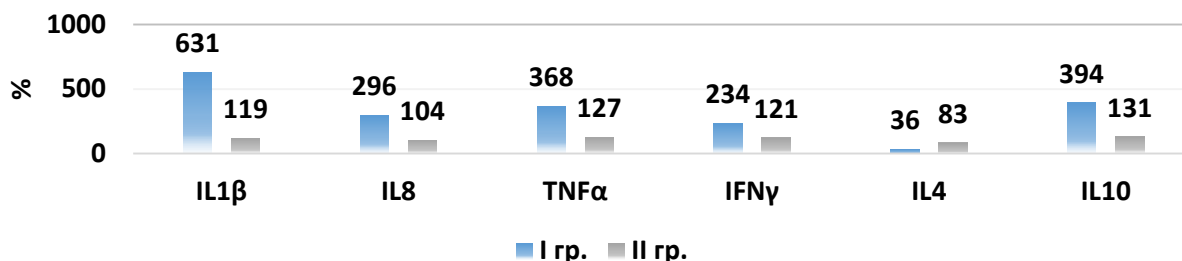


Рисунок 3.61. Динамика концентрации цитокинов в цервикальной слизи

До проведения преиндукции родов концентрация $\text{IFN}\gamma$ в цервикальной слизи у наших беременных была более чем в 1,5 раза ($P<0,05$) ниже параметров контроля. Введение в преиндукцию антисептиков с эубиотиками (I группа) индуцировало временную стимуляцию синтеза $\text{IFN}\gamma$ с подъемом его концентрации в цервикальной слизи более чем в 2,3 раза по сравнению с исходной ($P<0,01$) и при этом в 1,5 раза превысив контрольные значения ($P<0,05$). У беременных II группы, достоверной динамики концентрации $\text{IFN}\gamma$ в цервикальной слизи выявлено не было. Таким образом, применение предлагаемой комплексной преиндукции родов индуцировало повышение основных провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи беременных женщин.

Концентрация IL-4 в цервикальной слизи в 1,7 раз превышала данный показатель группы контроля ($P<0,05$). Через 24 часа от начала преиндукции достоверной динамики концентраций IL-4 во II группе обнаружено не было. В I группе концентрация IL-4 снизилась на 64% по сравнению с исходной ($P<0,001$) до значений в 1,7 раза ($P>0,05$) более низких, чем в контрольной группе. Что касается концентрации IL-10 , прежде всего, отмечена высокая вариабельность индивидуальных значений, что привело к высоким показателям коэффициентов вариации, достигающих 30% и, исходя из

полученных результатов можно сделать заключение, что исследование данного параметра не является патогномоничным для пролонгированной беременности, т.к. какой-либо динамики концентрации IL-10 в цервикальной слизи ни в процессе преиндукции, не было выявлено.

Сравнительная биохимическая эффективность преиндукции родов

В I группе анализ окислительных процессов в шейке матки в процессе преиндукции (через 24 часа после начала), выявил, что интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидорадикалов (LOO-) уменьшилась на 64,7% ($p < 0,005$), супероксидрадикалов (O2-) на 79,9%, уменьшение интенсивности сигнала ЭПР спинмеченого оксида азота (NO) на 32,4% (рис. 3.61). При этом интенсивность ЭПР сигнала пероксидорадикалов во II группе уменьшилась на 12,3% ($p < 0,005$), супероксидрадикалов на 28,1%, уменьшение интенсивности сигнала ЭПР спинмеченого оксида азота на 11,9%.

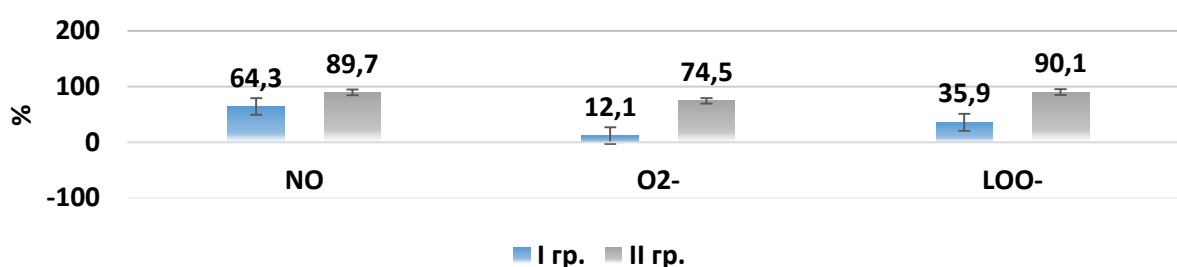


Рисунок 3.62. Содержание свободного оксида азота, реактивных форм кислорода и липидов в слизистой шейки матки (% от исходного)

Результаты иммуноцитобиохимического обследования показали, что предлагаемый комплексный алгоритм преиндукции не только направленно стимулирует различные звенья иммунной и оксидативной систем, но и восстанавливает ее дефектные потенции.

Таким образом, в проведенном исследовании доказана высокая клинко-микробиологическая, цитобиохимическая и иммунологическая эффективность предложенного алгоритма комплексной премндукции мифепристоном в сочетании с антисептиком и пробиотиками, способным к коррекции иммунных и оксидативных изменений при тенденции к пролонгированию беременности.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Характерной особенностью современного акушерства является увеличение числа доношенных беременностей (40-41 неделя) при отсутствии должной готовности родовых путей к родовому акту [В.Е. Радзинский, 2013; Mahjoub S. et al., 2010; Mongelli M. et al., 2011]. Подготовка пациентки к родам, начатая вовремя и проведенная адекватно, позволяет рассчитывать на самостоятельное начало родовой деятельности и снижает количество акушерских осложнений [В.И. Краснопольский и др., 2009; В.Е. Радзинский, 2009]. Профилактика и лечение нарушений сократительной активности матки является одной из наиболее важных и до сих пор нерешенной проблемой акушерства, от решения которой во многом зависит снижение перинатальных потерь. Это обуславливает актуальность уточнения иммунологических, цитобioхимических и оксидативных механизмов ее регуляции.

Изменение продукции различных биоактивных веществ, выступающих в качестве ингибиторов или активаторов, отвечающих за сократительную активность миометрия может обуславливать изменение контрактильной способности матки. В основе процессов спонтанного родовозбуждения лежат регуляторные механизмы, центральное место среди которых занимает система цитокинов [С.А. Сельков, О.В. Павлов, А.В. Селютин и др., 2010]. Взаимосвязь цитокинов, играющих важную роль в инициации родовой деятельности в качестве утеротонинов, и эндотелиальных соединений, обеспечивающих реакции релаксации, послужила основанием для их исследования при запоздалых родах [В.С. Адамчук, В.А. Маляр, Д.М. Поличко, 2010]. Интересными являются исследования состояния клеточного и гуморального звена иммунитета, а также цитокинов при нарушении СДМ [М.Г. Газазян, 2011; В.М. Запорожан, Ю.И. Бажора, И.М. Годзиёва, 2013; Sacks G., Redman C., Sergeant I., 2013]. Несмотря на большое количество работ по изучению СДМ многие аспекты этой проблемы далеки от разрешения.

Сейчас биоценоз влагалища принято рассматривать как важную составляющую репродуктивного гомеостаза женщины. При этом нарушение

влагалищного микробиоценоза во время беременности может привести к развитию преждевременных родов, внутриутробному инфицированию плода, плацентарной недостаточности, и, как это ни парадоксально, к перенашиванию беременности [В.Е. Радзинский, 2013; И.С. Сидорова, 2007]. Это связано с тем, что нарушение качественного и количественного состава микрофлоры влагалища может индуцировать изменение уровня эстрогенов и прогестерона в биологических жидкостях организма. Кроме того, дисбиотические нарушения могут вести к изменению локального уровня регуляторных цитокинов с нарушением формирования «петли» положительной обратной связи, приводящей к созреванию шейки матки и нарастанию сократительной активности мускулатуры матки, а также нарушению биохимических процессов в шейке матки, ответственных за ее созревание [В.Е. Радзинский, 2011; Т.М. Максимова и соавт., 2012]. Исследование микрофлоры влагалища особенно актуально во время беременности, так как именно она играет роль в начале родового акта и особенностях его течения [В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед, 2009; Ю.Д. Еникеева, 2011; И.В. Николаева, 2011; Gosalbes M. et al., 2013; Nell Lake, 2012]. В связи с этим возникает вопрос о необходимости коррекции дисбиотических вагинальных расстройств, иммунных и оксидативных дисфункций в преддверии родов и, особенно, при намечающейся тенденции к запоздалым родам («незрелая» или «недостаточно зрелая» шейка матки при доношенной беременности).

В настоящее время имеется достаточное количество работ, в которых доказывается более высокая эффективность подготовки к родам антигестагенами перед другими методами преиндукции [В.В. Ковалева и др., 2010; И.С. Сидорова, 2009; Kelly A. et al., 2012; Wolf S. et al., 2013]. Тем не менее в 18-54% случаев отмечается отсутствие эффекта от преиндукции родов антигестагенами [Э.К. Айламазян, 2007; Л.С. Овезова, 2011; Kominiarek M. et al., 2011; Chan C. et al., 2009]. Это можно объяснить отсутствием морфофункциональной «зрелости» шейки матки с нарушением

биохимических процессов в ней, а также локальными иммунными нарушениями, ответственными за каскад реакций, приводящих к развитию родовой деятельности [С.П. Синчихин и др., 2008; Bullardo M. et al., 2012].

В ходе решения поставленных цели и задач было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование пролонгированных и переносимых беременностей у женщин Краснодарского края за период с 2010 по 2013 гг. В ходе проведенного исследования проанализировано 7884 диспансерных карты беременных и историй родов медицинских родовспомогательных учреждений Краснодарского края. При оценке количества пролонгированных и переносимых беременностей среди населения Краснодарского края за 2011-2013 гг. выявлено, что их количество заметно растет (с 2,1% в 2011 году до 6,3% в 2013 году). Количество самостоятельных родоразрешений в целом колеблется в пределах половины всех пролонгированных и переносимых беременностей с применением преиндукции (58,9-48,4-49,9% в 2011-2012 гг. соответственно). Основными показаниями к оперативному родоразрешению были: отсутствие готовности шейки матки на фоне преиндукции, аномалии родовой деятельности, внутриутробная гипоксия плода. Аномалии родовой деятельности у пациенток, вступивших в роды, зафиксированы в среднем за 3 года в 48,8%, внутриутробная гипоксия плода 20,9%. При этом оценка по шкале Апгар показала: в случаях, когда проводилась преиндукция родовой деятельности количество детей без признаков внутриутробной гипоксии плода (8-10 баллов по шкале Апгар на первой минуте) составило чуть менее половины - 49,4%, с легкой степенью гипоксии (6-7 баллов) – 35,3% и с тяжелой степенью гипоксии (оценка по шкале Апгар 5 баллов и менее) – 13,0%. В группе женщин, которым не проводилась преиндукция родов, результаты были несколько лучше: без гипоксии родилось 53,1% новорожденных, средняя степень гипоксии зафиксирована у 35,3% детей и тяжелая – у 11,7%. По-видимому, это связано с более активной тактикой ведения пациенток с пролонгированной беременностью, когда основным методом их

родоразрешения являлась операция кесарева сечения. Наиболее часто в медицинских учреждениях Краснодарского края проводилась медикаментозная преиндукция антигестагенами (мифепристон) (92,4%), также интравагинально применялся простагландин Е (простин-гель) (4,9%). Тенденция к перенашиванию чаще выявлялась в возрасте 26-34 лет (суммарно 63,9% в 2011 году и 64,6% в 2013 году), для гравидарного пролонгирования характерен пик в возрастной категории 30-34 лет, который растет с каждым годом и на настоящий момент приближается к 40% (38,4% в 2013 году), что, по-видимому, можно объяснить увеличением возраста деторождения с одной стороны, и менее агрессивной акушерской тактикой, с другой стороны (оптимизация тактики ведения беременных в возрасте более 30 лет, возможность преиндукции родов у возрастных первородящих, уменьшение показаний в оперативному родоразрешению у них). Средний возраст пациенток с пролонгированной беременностью в 2011 году составил $27,4 \pm 2,6$ лет, а в 2013 году – $29,2 \pm 2,4$ лет. Анализ репродуктивной функции пациенток с пролонгированной беременностью выявил, показатель предыдущих беременностей – 54,2%, при этом повторнородящих среди них было лишь 24,8%, искусственные аборты производились – 41,6% пациенток, самопроизвольные аборты и замершие на ранних сроках беременности составили 14,1%, эктопические беременности 6,3%.

На основании статистической обработки анамнестических данных, мы составили балльную шкалу основных факторов риска развития пролонгированной беременности. Фактор, находящийся в пределах от 0 до 20% получал «+1 балл»; 20-40% - «+2 балла», 40-60% - «+3 балла», 60-80% - «+4 балла», 80-100% - «+5 баллов». При этом низкий фактор риска пролонгирования беременности считается при сумме баллов 7 и ниже, средней степени - при сумме баллов от 8 до 13 и высокий риск от 14 баллов и выше. Предложенный «медико-социальный портрет» пациентки с пролонгированной беременностью, суммарная балльная оценка, которая в дальнейшем была дополнена объективными данными, дает достаточное

представление о предрасполагающих факторах и позволяет индивидуализировать тактику ведения пациенток.

Нами проведено проспективное многоэтапное исследование: на первом этапе наблюдалось и было обследовано 150 беременных женщин. Сформирована когорта: основная группа (120 женщин в сроке беременности 40 недель + 4 дня с «незрелыми» или «недостаточно зрелыми» родовыми путями) и группа клинико-лабораторного контроля (30 здоровых женщин с доношенной беременностью в сроке 40 недель со «зрелыми» родовыми путями, родоразрешившиеся самостоятельно). Произведено комплексное обследование, включающее клинический, ультразвуковой с проведением цервикометрии, кольпоцитологический методы, оценка состояния степени зрелости шейки матки по шкале Бишопа, рН-метрия отделяемого влагалища, аминотест, КТГ плода, гистерография. Беременным, включенным в исследование, проводились микробиологическое, иммунологическое и цитобиохимическое обследование. Микробиологическое исследование включало микроскопию влагалищных мазков и анализ микробиоценоза влагалища методом ПЦР-РВ. При иммунологическом исследовании определяли аллельные варианты генов, ответственных за экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов, методом ПЦР-РВ в плазме крови и концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , IL-4 и IL-10) в цервикальной слизи. Состояние окислительных процессов в слизистой шейки матки включало определение NO, реактивных форм кислорода (супероксидрадикалы, O₂⁻) и липидов (пероксидрадикалы, LOO⁻) методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). ЭПР-спектры регистрировались на радиоспектрометре РЭ-1307, снабженном компьютерной программой накопления сигналов. Для количественной оценки нормофлоры и условно-патогенной микрофлоры, а также расчета балльной оценки анамнестических и клинико-лабораторных данных использовались относительные показатели, которые рассчитывали, как разницу логарифмов по основанию 10, по формуле: $\log_{10}(-) = \log_{10}x - \log_{10}y$.

Средний возраст женщин с пролонгированной беременностью, включенных в наше исследование, составлял $26,1 \pm 4,7$ лет. Репродуктивная функция у обследованных беременных: средний возраст менархе в основной группе - $13,2 \pm 0,5$ года (в контрольной $11,4 \pm 0,3$ года), средний возраст полового дебюта в основной группе - $18,7 \pm 1,6$ года (в контрольной $18,1 \pm 1,2$ года) ($p > 0,05$).

У беременных основной группы наиболее значимым отличием от контрольной группы явилось повышение индекса массы тела (ИМТ): у беременных основной группы в 31,7% выявлено ожирение I-II степени (ИМТ при составил $38,5 \pm 2,1$), в группе контроля - у 10,0% ($p < 0,05$). В основной группе преобладали первородящие – 80,8% (в контрольной - 53,3%; $p < 0,05$). У большинства первородящих пациенток как основной группы, так и контрольной данная беременность была первой – 44,2% ($p < 0,01$) и 26,7% ($p < 0,05$) соответственно. Общая доля гинекологической патологии в группе женщин с пролонгированной беременностью в 2,47 раза превышала группу клиничко-лабораторного контроля ($p < 0,05$).

Анамнестические данные, указывающие на наличие в прошлом ИППП, наблюдались в основной группе у 74,2% пациенток (и это без анализа неспецифической инфекции женской половой сферы, которую проследить анамнестически невозможно). На ИППП в анамнезе указали 46,7% респонденток группы клиничко-лабораторного контроля. В группе пациенток с пролонгированной беременностью был достаточно высок инфекционный фактор – воспалительные заболевания влагалища различной этиологии, потребовавшие санации в течение беременности в 66,7% случаев (в контрольной группе – 26,7%).

Исходно нормоксическое состояние плода (8-12 баллов) отмечено у всех (100%) женщин в основной и контрольной группах. Средняя исходная оценка БПП (критерии оценки биофизических параметров плода, Vintzileos A.) в основной группе составила $8,7 \pm 0,2$ (в контрольной - $8,9 \pm 0,1$) ($p > 0,05$). Средняя

оценка КТГ в основной группе составила $7,7 \pm 0,2$ баллов, в контрольной - $7,9 \pm 0,1$ ($p < 0,001$).

В зависимости от степени «зрелости» шейки матки пациентки основной группы сравнения разделились следующим образом: «незрелая» шейка матки (94 беременных), «недостаточно зрелая» шейка матки (26 беременных). Преиндукция родов проводилась при исходном состоянии шейки матки $3,4 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,01$). Проводилась оценка состояния шейки матки (ШМ) методом УЗ-цервикометрии. У пациенток с «незрелой» ШМ ее длина была $2,3 \pm 0,2$ см, при этом диаметр внутреннего зева был $1,2 \pm 0,1$ см, а толщина нижнего сегмента матки $5,2 \pm 0,4$ мм. У женщин с «недостаточно зрелой» ШМ ее длина также была $1,7 \pm 0,2$ см, диаметр внутреннего зева $1,5 \pm 0,2$ см, толщина нижнего сегмента матки $7,4 \pm 0,2$ мм (в контрольной группе длина ШМ была $1,1 \pm 0,2$ см, диаметр внутреннего зева $2,4 \pm 0,3$ см, толщина нижнего сегмента матки $8,3 \pm 0,2$ мм) ($p < 0,05$). Средние значения заднего угла матки в исследуемых группах были следующие: $84,1 \pm 2,2^\circ$ («незрелая» ШМ), $88,2 \pm 2,4^\circ$ («недостаточно зрелая» ШМ), $106,2 \pm 3,1^\circ$ (контроль) соответственно ($p < 0,01$). Средние значения расстояния от головки плода до промежности в исследуемых группах были: $5,3 \pm 0,2$ см («незрелая» ШМ), $5,0 \pm 0,2$ см («недостаточно зрелая» ШМ) соответственно ($p < 0,01$) (контроль - $3,9 \pm 0,3$ см). Отсутствие готовности организма к родам при оценке цитотипа влагиалищного мазка: «прогрессирующая беременность» и «поздний срок беременности» цитотипы у женщин с пролонгированной беременностью присутствовали в 85,2% случаев (в группе контроля их не было) ($p < 0,01$). Цитотип «близко к родам» присутствовал у 3,7% беременных (в контрольной группе – 13,3%) ($p < 0,01$).

Оценку состояния флоры влагиалища с применением четырех степеней ее чистоты, проводили по унифицированной схеме Херлена. Результаты микроскопического исследования классифицировали по Кира Е.Ф. (2001). В основной группе количество беременных с нормоценозом влагиалища было более чем в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (15,8 и 43,3%

соответственно). Влагищных дисбиозов в группе женщин с пролонгированной беременностью было основное количество – 60,8% (в контроле - 13,3%). А мазков воспалительного типа в контрольной группе было больше – 13,3% (в основной 9,2%). Микроскопическая картина морфотипов микроорганизмов, обитающих во влагалище, различалась в исследуемых группах. В группе пациенток с пролонгированной беременностью преобладали условно-патогенные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis* – 60,8%, *Bacteroides spp.* – 40,8%, *Mobiluncus spp.* – 18,3%), при этом количество *Lactobacillus spp.* было снижено до 14,2%, а преобладала грамотрицательная кокковая микрофлора (в группе контроля количество лактобацилл было в пределах 52,3%, при этом условно-патогенная микрофлора, в основном, была представлена *Candida spp.* – 30,0%, а *Gardnerella vaginalis* и *Bacteroides spp.* было 13,3 и 10,0% соответственно, преобладающими микроорганизмами были грамотрицательные палочки). Средние значения влагалищной pH в основной группе были на значениях $7,2 \pm 0,5$, а в группе контроля $5,4 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). Положительный аминотест в основной группе выявлен в 4,2% случаев (в контроле - 0%). При исследовании микрофлоры влагалища методом ПЦП-РВ у 70,8% обследованных обнаружены те или иные нарушения микробиоты урогенитальной зоны, отвечающим понятиям дисбиоза. Умеренный дисбиоз выявлен у 55,8%, выраженный – у 15,0% женщин. Критериям абсолютного нормоценоза отвечало лишь 9,2% пациенток основной группы, условного нормоценоза 20,0%. При качественно-количественном микробиологическом анализе состояния влагалищной микрофлоры наибольшее количество пациенток с пролонгированной беременностью по состоянию биоценоза влагалища отвечало понятию умеренного дисбиоза – в среднем $76,9 \pm 6,3\%$. Состояние условного нормоценоза выявлено в $13,6 \pm 3,4\%$ случаев, а абсолютного – в $5,4 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$). Разница между количеством женщин с различными типами микробиоценоза при «незрелых» и «недостаточно зрелых» родовых путях была статистически недостоверной ($p < 0,1$). Общая бактериальная масса в основной группе на 15,3% превышала ОБМ в

контрольной группе ($p < 0,05$). Условный нормоценоз, ассоциированный с *Candida spp.*, присутствовал у 8,1% женщин основной и у 19,7% контрольной групп, а обусловленный одновременным присутствием *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.* - у 6,9% основной и у 14,5% в контрольной. Выявленные случаи выраженного дисбиоза в 92,5% случаев были обусловлены доминированием облигатных анаэробов в составе микробиоценоза, в то время как при умеренном дисбиозе имели значение также и факультативные анаэробы. Количество *Staphylococcus spp.* существенно отличалось от контрольной группы (было повышено на 19,5%). Таким образом, в структуре биоценозов у женщин с пролонгированной беременностью преобладали варианты со сниженным количеством нормофлоры, в то время как у женщин контрольной группы преобладали варианты биоценоза с сохранной нормофлорой.

У всех пациенток, включенных в исследование, проведена сравнительная оценка содержания ДНК основных цитокинов периферической крови для выявления взаимосвязи между носительством полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов, состоянием микробиоценоза влагалища и тенденцией к развитию запоздалых родов. Основные различия выявлены в полиморфизмах генов, кодирующих белки провоспалительных цитокинов - IL-6 и TNF α . Отмечены типичные для пациенток с пролонгированной беременностью полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов: полиморфной аллели С гена IL-6 (гаплотипы C/C и G/C) и гомозиготный вариант гена TNF α (G/G). При анализе взаимосвязи между степенью «зрелости» шейки матки и наличием в генотипе пациенток сочетания этих гаплотипов, обнаружено, что сочетание гаплотипов C/C и G/C гена IL-6 и G/G гена TNF α встречалось у 71,1% пациенток с пролонгированной беременностью и «недостаточно зрелой» и у 86,2% с «незрелой» ШМ, а обнаружение у беременных аллели С гена IL-6 сопровождается двукратным повышением частоты пролонгированной беременности, т. к. гомозиготный генотип G/G был типичен для пациенток со своевременным развитием родовой деятельности. Также, прогностически способствует

продолгованию беременности сочетание в генотипе полиморфной аллели С гена IL-6 и генотипа G/G гена TNF α (шансы продолгования беременности увеличиваются в 6,9 раза). В зависимости от преобладания генома про- или противовоспалительных цитокинов в исследуемых клинических группах мы выделили 3 генотипа: сбалансированный, провоспалительный и противовоспалительный. При этом нами выявлено, что в группе женщин с продолгованной беременностью преобладают противовоспалительные генотипы (71,2% и 52,5% соответственно), в группе контроля чаще встречался провоспалительный генотип (63,3%) по сравнению с пациентками с продолгованной беременностью - 8,7% при «незрелой» и 20,0% при «недостаточно зрелой» ШМ ($P>0,05$). Данное исследование еще раз подтверждает факт об участии провоспалительных цитокинов в запуске родового акта. Изменения отдельных цитокинов в цервикальной слизи показали, что концентрация основного макрофагального цитокина IL-1 β пациенток с продолгованной беременностью была в среднем в 2 раза ниже, чем в контрольной группе, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации не была достоверной ($P>0,05$). Концентрация IL-8 и, в особенности, TNF α ($P<0,05$) имели также тенденцию к повышению, а концентрация IFN γ была более чем в 2 раза ($P<0,05$) ниже параметров контроля при увеличенной в 1,2 раза (недостоверно) концентрации IL-4 ($P<0,5$).

Выявлено, что в патогенезе задержки развития родовой деятельности значительную роль играют молекулярные и субклеточные механизмы: нарушение транспорта электронов, усиление образования генераторов свободных форм кислорода и пероксидрадикалов, понижение антиоксидантной активности клеток. Отмечены изменения парамагнитных центров слизистой ШМ при продолгованной беременности: интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидрадикалов (LOO-) увеличивается на 71,4 и на 52,3% в основной группе ($p<0,05$), регистрировались сигналы супероксидрадикалов (O₂-), которые в контрольной группе на уровне предела определения, увеличение интенсивности сигнала ЭПР спинмеченого оксида

азота (NO) возрастает на 46,1 и 19,2% соответственно по сравнению с контролем.

На основании проанализированных данных выделены анамнестические и клинико-лабораторные факторы, способствующие пролонгированию беременности и предложена их балльная оценка. Низкий фактор риска пролонгирования беременности считался при сумме баллов 21 и ниже, средней степени - при сумме баллов от 22 до 41 и высокий риск от 42 балла и выше. Кроме того, выделены объективные клинико-лабораторные параметры, оцениваемые в динамике для прогноза пролонгирования беременности и эффективности преиндукции: «отсутствие готовности» организма беременной к родам - сумма баллов 19 и выше, «сомнительная готовность» - сумме баллов 9-18 баллов и «абсолютная готовность» - 8 баллов и ниже.

Таким образом, в случае пролонгирования беременности на фоне дисбиотических процессов, происходящих во влагалище, имеет место угнетение макрофагального звена локального иммунитета, способствующего Th-1 девиации с уменьшением количества провоспалительных цитокинов, интенсификации образования реактивных форм азота и кислорода (O₂- и NO), что вызывает пероксидативные процессы липидов (LOO-) и интенсивное образование свободнорадикальных форм кислорода и ведет к изменению молекулярных, субклеточных и клеточных структур. Имеющиеся иммунологические и цитобиохимические изменения при пролонгированной беременности становятся факторами, ведущими к изменению метаболических процессов в шейке матки и нарушению причинных связей, способствующих ее созреванию и дальнейшему запуску родовой деятельности.

Полученные результаты исследования, явились патогенетическим обоснованием для включения эубиотика с местным антисептиком (Флорагин гель), эубиотика с эстрогеном (Гинофлор Э) в комплекс преиндукции родов. В качестве основного препарата для преиндукции нами выбран антигестаген «Мифепристон» в связи с его оптимальной эффективностью, наименьшим количеством противопоказаний и побочных эффектов. На первом этапе

преиндукции за 3 дня до применения антигестагена, нами использовался препарат для местного применения - флорагин гель («Сегмента Фарм», Россия) и гинофлор Э («Мединова Лтд», Швейцария). Особенностью препарата «Флорагин Гель» является содержание лизатов бактерий штаммов *L. Bulgaricus*, *L. Helveticus*, *S. Termophilus*, *B. Biphidus*, которые нормализуют микрофлору влагалища и создают защитный эффект для подавления роста патогенной микрофлоры, а также для нормализации физиологического уровня pH слизистой оболочки стенок влагалища, а хлоргексидин обеспечивает антибактериальное, противовирусное и противогрибковое действие. Особенностью препарата «Гинофлор Э» является наличие в нем не менее 100 млн жизнеспособных ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*) и 0,03 мг эстриола. Применение комбинации лактобактерий и эстриола более эффективно для лечения неспецифических вульвовагинитов, опосредованно обладает иммуномодулирующим и антиоксидантным действием, кроме того, данный препарат компенсирует эстрогенную недостаточность, возможную при пролонгировании беременности.

Все беременные основной группы были разделены на: I группа – беременные в сроке 40 недель + 4 дня, которым была предложен новый комплексный алгоритм преиндукции родовой деятельности («Мифепристон» 200 мг перорально, при отсутствии признаков созревания шейки матки или запуска родовой деятельности - повторный прием 200 мг) + «Флорагин гель» (по 1 флакону утром интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 5 дней) + «Гинофлор Э» (по 1 свече на ночь интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 6 дней) - 60 беременных; II группа – беременные в сроке 40 недель + 4 дня, которым была проведена преиндукции родовой деятельности мифепристоном - 60 беременных. III группа - клинико-лабораторный контроль. Оценка эффективности проводимой традиционной и предлагаемой преиндукции родов проводилась через 24 и 48 часов после первого приема мифепристона на основе следующих показателей: наличие признаков «зрелой» шейки матки, позволяющей провести индукцию родов;

развития регулярной родовой деятельности; самостоятельное родоразрешение без осложнений со стороны матери и плода.

При исследовании динамики клинической и ультразвуковой картины выявлено, что в группе на фоне предлагаемого комплекса терапии (I группа) – через 24 часа после приема 200 мг мифепристона степень зрелости шейки матки увеличилась в среднем на 3,8 балла (при исходном состоянии шейки матки $3,4 \pm 0,5$ баллов стала $7,2 \pm 0,9$ балла (в группе сравнения оценка возросла с $3,5 \pm 0,6$ баллов до $6,1 \pm 0,8$ балла, т.е. увеличилась на 2,6 балла) ($p < 0,01$). При этом ультразвуковая картина состояния родовых путей в сравниваемых группах была следующая: длина шейки матки уменьшилась на 1,0 см в I и на 0,6 см во II группе. Диаметр внутреннего зева увеличился в I группе на 0,6 см ($1,8 \pm 0,2$ см), а во II на 0,4 см ($1,4 \pm 0,2$ см). Толщина нижнего сегмента матки у пациенток I группы увеличилась до $6,9 \pm 0,5$ мм (т.е. на 1,7 мм), а во II до $6,3 \pm 0,4$ мм (1,1 мм), при этом величина заднего угла возросла до $91,1 \pm 3,0^\circ$ (увеличение на $7,0^\circ$ в I группе) и до $88,0 \pm 2,6^\circ$ (увеличение на $3,9^\circ$ во II группе).

Среднее значение расстояния от головки плода до промежности в I группе сократилось до $4,1 \pm 0,2$ см (на 1,2 см), а во II до $4,6 \pm 0,2$ см (на 0,7 см) ($p < 0,01$). За 24 часа состояние шейки матки улучшилось до состояния «зрелая» у 6 пациенток (14,6%) I группы, при этом самостоятельная регулярная родовая деятельность наступила у одной (2,4%) ($p < 0,05$), остальные 12,2%, с целью индукции родов, потребовали проведения инструментальной амниотомии. Во II группе до состояния «зрелая» шейка матки дошли только 2 пациентки (5,1%), при этом обе пациентки потребовали проведения амниотомии. У 4,9% пациенток I и 7,7% II группы в первые 24 часа после преиндукции была проведена экстренная операция кесарево сечение в связи с ухудшением состояния плода (биофизический профиль плода стал ниже 6 баллов по шкале A.Vintzileos). Еще через 24 часа после приема следующих 200 мг мифепристона у оставшихся 32 пациенток (I группа) степень зрелости шейки матки увеличилась в среднем еще на 1,2 балла (по шкале E. Bishop) ($8,4 \pm 0,3$ балла), во II группе (34 беременных) оценка достигла $6,9 \pm 0,6$ баллов, т.е.

увеличилась на 0,8 баллов ($p<0,01$). Ультразвуковая картина состояния родовых путей в сравниваемых группах была следующая: длина шейки матки уменьшилась на 0,3 см в обеих группах: $0,9\pm0,2$ см, и $1,4\pm0,3$ см соответственно. Диаметр внутреннего зева увеличился у пациенток I группы на 0,4 см ($2,2\pm0,3$ см), а во II на 0,5 см ($1,9\pm0,4$ см). Толщина нижнего сегмента матки в I группе увеличилась до $7,4\pm0,6$ мм (во II до $6,8\pm0,3$ мм), а величина заднего угла стала $96,8\pm4,7^\circ$ в I и $91,2\pm4,1^\circ$ во II группе. Через 48 часов после принятия 400 мг мифепристона среднее значение расстояния от головки плода до промежности в I группе сократилось до $3,2\pm0,1$ см, а во II до $3,9\pm0,3$ см ($p<0,01$).

Суммарная балльная оценка объективных признаков готовности организма к родам в исследуемых группах изначально была в $20,6\pm1,4$ балла. Через 24 часа после начала преиндукции родов в I группе она уменьшилась на 6,8 балла ($14,8\pm0,6$ баллов), т.е. большинство беременных из состояния «отсутствие готовности» перешла в состояние «сомнительная готовность». То же самое произошло и во II группе, но при этом оценка уменьшилась лишь на 4,5 балла ($17,1\pm1,1$ баллов). Через 48 часов после принятия 400 мг мифепристона средняя балльная оценка в I группе уменьшилась до $8,2\pm0,4$ - «абсолютная готовность», а во II осталась в пределах $13,4\pm0,6$ см - «сомнительная готовность» ($p<0,01$).

За последующие 24 часа состояние шейки матки улучшилось до состояния «зрелая» у 31 женщины из оставшихся 55 (56,4%) I группы, при этом самостоятельная регулярная родовая деятельность наступила у 30,9% ($p<0,05$), остальным 25,4% проведена индукция родов амниотомией. Во II группе до состояния «зрелая» шейка матки из оставшихся 54 беременных дошли 38,9% пациенток, при этом 31,5% потребовали проведения амниотомии. Остальные беременные, в связи с неэффективностью преиндукции родов родоразрешены оперативным путем (кесарево сечение).

Таким образом, улучшение состояния ШМ до степени «зрелая» при комплексной преиндукции родов антигестагеном (мифепристон) в сочетании

антисептиком, пробиотиком и эстрогеном (I группа) отмечена в 60,9% случаев, самостоятельная родовая деятельность развилась в 26,8% случаев, остальным произведена индукция родов амниотомией. В группе сравнения улучшение состояния ШМ до степени «зрелая» выявлено у 38,5% беременных, при этом самостоятельная родовая деятельность развилась лишь у 17,4% пациенток. Индукция родов амниотомией производилась при «зрелой» шейке матки ($7,9 \pm 0,9$), родовая деятельность развилась в течение $2,8 \pm 1,9$ часов при $8,1 \pm 0,3$ баллах по шкале E. Bishop. Время наступления самостоятельной родовой деятельности в I группе было $31,7 \pm 3,1$ час, а во II – $36,2 \pm 2,5$ часов ($p > 0,05$). Средняя доза мифепристона составила 346 ± 88 мг. Статистически значимого отличия в состоянии шейки матки при развившейся родовой деятельности у женщин I и II групп не выявлено ($p > 0,05$).

Оценка биофизического профиля плода (БПП) в процессе преиндукции показал, что гипоксия легкой степени (6-7 баллов по шкале A.Vintzileos) выявлена у 9,8% пациенток I и у 10,2% пациенток II группы. Тяжелая гипоксия (менее 6 баллов) выявлена у 12,2% беременных I группы и 15,4% II группы (данному контингенту пациенток была произведена экстренное кесарево сечение) ($p < 0,001$). Средняя оценка БПП в группах в процессе преиндукции была $8,3 \pm 0,4$ до начала преиндукции, $7,9 \pm 0,3$ через 24 часа после первого приема мифепристона, $7,5 \pm 0,3$ через 24 часа после повторного приема мифепристона (I группа) и $8,4 \pm 0,2$ до преиндукции, $7,7 \pm 0,3$ через 24 часа после приема мифепристона, $7,4 \pm 0,3$ через 48 часов (II группа) ($p < 0,01$). Не выявлено статистически значимых различий в показателях БПП в основной группе и в группе сравнения как исходно, так и с началом регулярной родовой деятельности.

Суммируя полученные объективные данные нами дана динамика балльной оценки объективных признаков готовности организма к родам. Изначальная оценка была $20,6 \pm 1,4$ балла. Через 24 часа после начала преиндукции родов в I группе она уменьшилась на 6,8 балла ($14,8 \pm 0,6$ баллов), т.е. большинство беременных из состояния «отсутствие готовности» перешла

в состояние «сомнительная готовность». То же самое произошло и во II группе, но при этом оценка уменьшилась лишь на 4,5 балла ($17,1 \pm 1,1$ баллов). Через 48 часов после принятия 400 мг мифепристона средняя балльная оценка в I группе уменьшилась до $8,2 \pm 0,4$ - «абсолютная готовность», а во II осталась в пределах $13,4 \pm 0,6$ см - «сомнительная готовность» ($p < 0,01$).

Таким образом, при сравнительном анализе клинической эффективности преиндукции родов в выбранных группах, показано, что предлагаемый метод преиндукции, является более эффективным за счет более быстрого и полноценного «созревания» шейки матки (в сумме на 24,7%; $p < 0,05$) и создания условий для естественного родоразрешения.

При динамическом исследовании цитотипов влагалищных мазков выявлено, что через 24 часа после начала преиндукции родов, количество беременных с отсутствием готовности организма к родам («прогрессирующая беременность» и «поздний срок беременности» цитотипы) в I группе уменьшилось на 52,0%, у женщин II группы этот показатель составил 39,6% ($p < 0,01$). Цитотип «близко к родам» в I группе через 24 часа после начала преиндукции родовой деятельности определялся у 33,6% (т.е. возрос на 27,8%), во II группе он составил 36,1% (увеличился на 30,4%). Цитотип «срок родов» в тот же временной промежуток выявлен у 20,6% пациенток I и у 14,1% II группы ($p < 0,01$). Полная готовность организма к началу родовой деятельности (цитотип «несомненный срок родов») в I группе составил 17,9% (во II группе 9,5%). В последующие 24 часа (через 48 часов после начала преиндукции родов), количество беременных с отсутствием готовности организма к родам («прогрессирующая беременность» и «поздний срок беременности» цитотипы) в I группе составило 9,6%, а у женщин II группы – 13,9% ($p < 0,01$). Цитотип «близко к родам» в I группе через 48 часов после начала преиндукции родовой деятельности определялся у 11,5% пациенток, во II группе у 13,5%. Цитотип «срок родов» в тот же временной промежуток выявлен у 19,6% пациенток I и у 39,9% II группы ($p < 0,01$). Цитотип «несомненный срок родов» в I группе составил 59,3% (во II группе 32,7%).

Динамическая оценка цитотипов влагалищных мазков выявила соответствие бимануальным и ультразвуковым критериям биологической готовности организма беременной к родам. При этом эффективность предлагаемого комплексного метода преиндукции по сравнению с традиционным составила в среднем 26,6%.

Динамика микробиологии влагалищных мазков в процессе преиндукции родов показала, что в I группе количество беременных с нормоценозом влагалища увеличилось на 8,4%, а количество мазков дисбиотического типа уменьшилось на 35,7%. Во II группе, как и ожидалось, никаких достоверных изменений в БЦВ выявлено не было. Общая микробная обсемененность в I группе показывает на появившееся преобладание умеренной и большой обсемененности за счет уменьшения скудной и массивной: уменьшилось количество условно-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis* – на 42,8%, *Bacteroides spp.* – на 33,3%, *Mobiluncus spp.* – на 13,9%), при этом количество *Lactobacillus spp.* увеличилось почти в 6 раз, а грамотрицательной палочки почти в 3 раза; количество кокковой микрофлоры (как Г-, так и Г+) зарегистрировано в среднем в 3,5 раза. Средние значения влагалищной pH в I группе сместились в кислую сторону, т.е. уменьшились до $5,6 \pm 0,3$, а во II группе не изменились $6,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

Таким образом, при микроскопическом исследовании влагалищных мазков выявлено улучшение микробиоценоза влагалища в основной группе, в основном за счет уменьшения дисбиотических форм мазков. В оценке качественного состава влагалищной микрофлоры в данной группе зафиксировано увеличение процента лактофлоры и грамотрицательных палочек на фоне статистически достоверного ($p < 0,01$) уменьшения количества условно-патогенной как аэробной, так и анаэробной микрофлоры. В группе сравнения существенных изменений количества и качества микрофлоры, как и ожидалось, не произошло, кроме некоторого увеличения мазков воспалительного типа.

В процессе преиндукции у пациенток обеих групп отмечалось почти однотипные изменения в цитокиновом профиле цервикальной слизи. Так, концентрации IL-1 β в I и II группах повысились по сравнению с исходной, соответственно, в 8,1 и 6,4 раза ($P<0,001$), IFN γ - в 3,3 и 2,8 раза ($P<0,001$), в то время как концентрация IL-4 снизилась в 3,2 и 4,4 раза ($P<0,05$). В качестве дополнительного критерия направленности дифференцировки Th0-клеток и, как следствие, того или иного преимущественного варианта иммунного реагирования в процессе преиндукции, были введены коэффициенты соотношения концентраций исследованных провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи к концентрации IL-10. До преиндукции обнаружены наиболее достоверные ($P<0,001$) различия по сравнению с контролем в соотношении IL-1 β /IL-10. Через 24 часа после начала преиндукции соотношение IL-1 β /IL-10 увеличилось только в I группе (в 12 раз). Во II группе на этом сроке исследования, достоверной динамики соотношений провоспалительных цитокинов к IL-10 по сравнению с исходными обнаружено не было.

При анализе биохимической эффективности преиндукции через 24 часа после начала преиндукции выявлено, что в шейке матки интенсивность ЭПР сигнала LOO- уменьшилась на 16,1% ($p<0,005$), O2- на 31,0%, интенсивность сигнала ЭПР NO - на 14,5%. В основной группе на данном сроке интенсивность ЭПР сигнала LOO- уменьшилась на 41,8% ($p<0,005$), O2- на 85,2%, NO - на 29,8%. По-видимому, это связано, с более выраженным усилением антиоксидантной активности ферментов макрофагов цервикальной зоны на фоне коррекции микробиоценоза.

Полученные результаты иммуноцитобиохимического обследования показали, что предлагаемый комплекс преиндукции родов не только опосредованно стимулирует определенные звенья иммунной и оксидативной систем, но и помогает восстановить ее дефектные потенции.

ВЫВОДЫ

1. В период с 2010 по 2013 гг. в Краснодарском крае в 3 раза возросло количество пролонгированных и переносных беременностей. Основными факторами риска, предрасполагающими к запоздалому началу родовой деятельности, являются метаболический синдром, дисбиотические изменения влагалища, паритет и возраст женщины.
2. Комплексная оценка биологической готовности организма к родам не выявила преимуществ УЗ-цервикометрии и кольпоцитологического исследования перед бальной оценкой степени зрелости шейки матки по шкале Bishop, но позволило более объективно оценить эффективность преиндукции родов.
3. У беременных в сроке 40 недель + 4 дня с «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейкой матки преобладают варианты микробиоценоза влагалища со сниженным количеством нормофлоры на фоне умеренного дисбиоза ($76,9 \pm 6,3\%$ против $17,2 \pm 2,5\%$ в контрольной группе).
4. Локальные иммунные изменения в сроке гестации 40 недель + 4 дня у беременных с «незрелой» и «недостаточно зрелой» ШМ характеризуются снижением концентрации IFN γ и IL-1 β в цервикальной зоне; на системном уровне при оценке полиморфизма генов цитокинов отмечается преобладание полиморфной аллели С гена IL-6 (гаплотипы C/C и G/C) и гомозиготный вариант гена TNF α (G/G), что свидетельствует о доминировании противовоспалительного генотипа (71,2%).
5. Влагалищный дисбиоз и локальные иммунные дисфункции приводят к оксидативным нарушениям в эпителиоцитах цервикальной зоны с повышением образования реактивных форм кислорода и азота, вызывающего пероксидативные процессы липидов, интенсивное образование свободнорадикальных форм

кислорода, что способствует нарушению «созревания» шейки матки.

6. Предложенная бальная оценка анамнестических и клинико-лабораторных параметров риска пролонгирования беременности может служить дополнительным критерием оценки биологической готовности организма к родам и эффективности их преиндукции.
7. Разработанный патогенетически обоснованный алгоритм преиндукции родов позволяет повысить ее клиническую эффективность (на 24,7% по критериям «повышения биологической готовности организма к родам» и на 17,9% по критериям «самостоятельное родоразрешение»).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У беременных при постановке на учет в женскую консультацию целесообразно формировать группы риска по перенашиванию беременности с применением балльной шкалы (см. табл. №1). Балльная шкала анамнестических факторов, способствующих пролонгированию беременности, позволит выявить предрасположенность к ней и своевременно начать необходимую подготовку к родоразрешению.
2. Необходимо в доношенном сроке беременности, при наличии высокого риска пролонгирования беременности, оценить состояние микробиоценоза влагалища и своевременно принять меры по коррекции его нарушений.
3. Подготовка к родоразрешению у беременных с выявленными дисбиотическими нарушениями вагинальной зоны должно проводиться на фоне коррекции влагалищного гомеостаза с применением локальных антисептиков и эубиотиков, которые должны быть включены в алгоритм преиндукции родов. Комплексный метод преиндукции родов включает применение

антигестагена - мифепристон (200 мг перорально, при отсутствии признаков созревания шейки матки или запуска родовой деятельности повторный прием 200 мг через 24 часа) + местный пробиотик с антисептическим эффектом за счет присутствия хлоргексидина биглюконата (Флорагин Гель по 1 флакону утром интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 6 дней) + эубиотик с эстрогеном (Гинофлор Э по 1 свече на ночь интравагинально за 3 дня до начала преиндукции в течение 6 дней).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Родовая деятельность и ее регуляция. СПб.: Элби, 2006. - с.387.
2. Абрамченко В.В., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р. Индукция родов и их регуляция простагландинами. — СПб.: Элби, 2005. — с. 158.
3. Айламазян Э.К. - Акушерство. Учебник. - 4-е изд., доп. - СПб.: СпецЛит, 2003.- с.528.
4. Айламазян Э.К. Подготовка беременных к родам. Методическое пособие. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2007.- с.36.
5. Айламазян Э.К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е. «Акушерство. Национальное руководство»— Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 г.
6. Алиханова З.М., Коллаева А.Х. Пробиотики в комплексном лечении бактериальных кольпитов в период гестации. Матер. Междунар. семинара «Инфекция в акушерстве и перинатологии». М: 2007; 23.
7. Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ. Медицинский совет 2007; 3: 20-21.
8. Баев О.Р. Подготовка шейки матки к родам // Фарматека. - 2010.- №14.- С.31-36.
9. Баев О.Р., Калинина Е.М. Применение мифепристона в акушерской практике // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004. - №4. - С.80-84.
10. Башмакова Н.В., Заварзина Л.П., Головкин В.Д. Использование эубиотиков в системе коррекции микробиоценоза урогенитального тракта супружеской пары. Тез. докл. «Дисбактериозы и эубиотики». М 1996; 7.
11. Беременность и роды у женщин старше 40 лет - объективная реальность современного акушерства / Подзолкова Н.М., Назарова С.В., Доскин В.А. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011.- Т. 1. №10. - С.44-50.

- 12.Бондаренко К.В. Программированные роды — резерв снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 23 с.
- 13.Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Кузнецова Т.В. и др. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп. Пробл эндокринол 2004; 50: 1: 3-9.
- 14.Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований. Биохимия 1998; 63: 7: 867-869.
- 15.Вученович Ю.Д. Программированные роды при перенесенной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 22 с.
- 16.Газазян М.Г. дискоординированная родовая деятельность как проявление «стресса ожидания» // Вест. Рос. ассоц. акуш-гинеколов. - 2009. - № 4.- С. 38–41.
- 17.Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. Мифепристон в подготовке и индукции родов//Акушерство и гинекология. - 2008. - №3. - С.50-53.
- 18.Ермошенко Б.Г., Дорофеева И.В., Шубич М.Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миометрия (проводящая система матки). Рос вестн акуш-гин 2003; 5: 21-22.
- 19.Жердин Д.П., Торпи Д.Д., Голд Ф.В. Клиническое значение взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и репродуктивной систем у женщин // Междунар. жур. мед. практики. - 2009.— № 12.— С. 23–35.
- 20.Запорожан В.М., Бажора Ю. І., Годзієва І.М. Ендогенна імунорегуляція вагітності // Інтегр. антропологія.— 2003.— № 2.— С. 20–28.
- 21.Калинкина О.Б., Мельников В.А., Маслова О.Р., Щукин В.Ю. Эффективность восстановления биоценоза влагалища женщин с синдромом поликистозных яичников при лечении псевдоэрозии шейки матки. Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». М 2008; 62-63.

22. Караганова Е.Я., Орешкова И. А. Перинатальные исходы при перенесенной беременности // Охрана здоровья матери и ребенка 2003: материалы 5-го научного форума. — М., 2003. — С. 119-120.
23. Карымова Е.И., Симонов А.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений у женщин после хирургической коррекции пролапса гениталий. ЖРОАГ 2007; 1: 34-37.
24. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. - СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. - с.552.
25. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Ст-Петербург: ООО «НеваЛюкс» 2010; 364.
26. Кофиади И.А., Ребриков Д.В. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой // Генетика. - 2006. - Т. 42 ., №1). - С. 22.
27. Краснопольский В.И., Гаспарян Н.Д., Литвинов Лев-Микаэл. Способ медикаментозной подготовки к родам беременных группы риска по развитию аномальной родовой деятельности. Патент на изобретение № 2179024 от 22.02.2001.
28. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., К.Н., Петрухин В.А. и др. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы // Акушерство и гинекология. - 2012.- С.4-8.
29. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Логутова Л.С. и др. Программированные роды у женщин с высоким перинатальным риском. Информационное письмо. — М.: Медиабюро «Status Praesens», 2009. — 32 с.
30. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П. Защитная функция лактофлоры влагалища и возможности ее усиления. Тез. докл. «Дисбактериозы и эубиотики». М 2006; 22.
31. Медведев М.В. Основы ультразвукового исследования в акушерстве. Практическое пособие для врачей. М.: Реал Тайм, 2006. - с.96: ил.

- 32.Миляева Н.М., Ковалев В.В., Лебедева Л.М. Оценка эффективности и безопасности применения Мифепристона для преиндукции и индукции родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2007. -Т.4, №6. - С. 18-21.
- 33.Миронов Н.В., Хрипунова Г.И. Особенности сократительной функции матки в прелиминарном периоде и методы их регуляции // Акуш. и гинек.— 2003.— № 3.— С. 35–37.
- 34.Николаева Л.Б., Ушакова Г.А. Особенности течения беременности и исходы родов у первородящих женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2010. -Т.5, №9. - С. 14-19.
- 35.Овезова Л.С. Программированные роды при высоком перинатальном риске: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
- 36.Орешкова И.А. Перинатальные исходы запоздалых родов: автореф. дис....канд. мед. наук. - М. - 2005. – 29 С.
37. Орчаков В.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения β -адреноблокаторов в комплексной терапии слабости родовой деятельности при гестозах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009. - 20 с.
- 38.Перебіг вагітності та пологів при аномаліях родової діяльності / В. С. Адамчук, В. А. Маляр, д. М. Поличко, В. В. Маляр // Наук. вісник Ужгородського ун-ту, серія «Медицина». - 2000.- Вип. 11. - С. 249–250.
- 39.Петербурзька В.Ф. Підсумки і перспективи наукових досліджень з питань регуляції родової діяльності // Педіатрія, акуш. та гінекол. - 2008.- № 1.- С. 35–38.
- 40.Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Капустина М.В. и др. Современные методы подготовки беременной к родоразрешению // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2009. -№5. - С.50-53.
- 41.Пилипенко О.М., Сиротина Е.А., Батман Ю.А. Індукція родової діяльності препаратом простагландин F2 α // Тези 8-го з'їзду акуш.-гінек. України. - Одеса, 2006. - с. 29–30.

- 42.Подпоренко А.Д. Прогнозирование слабости родовой деятельности и ее профилактика в подготовительном периоде к родам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент. - 2008.— 16 с.
- 43.Подтенов А.Д., Стрижова Н.В. Аномалии родовой деятельности: Руководство для врачей. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство». 2006. - 128 с.
- 44.Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. и др. Регуляция протеолитической активности периферических нейтрофилов у первобеременных женщин в процессе подготовки организма к родам // Акушерство и гинекология. -2011.- №5. - С.29-32.
- 45.Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. — М.: ЭКСМО, 2009. — 288 с.
- 46.Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск: Максимум информации — минимум опасности для матери и младенца — Изд.: Эксмо, 2009 г.
- 47.Руководство к практическим занятиям по акушерству / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Изд-во МИА, 2007. — 240 с.
- 48.Савельева Г.М., Караганова Е.Я., Шалина Р.И. и др. Принципы ведения осложненных родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012,- Т.1, №11. - С.68-74.
- 49.Савельева Г.М., Курцер М.А., Караганова Е.Я. Ведение физиологических и осложненных родов//Акушерство и гинекология. - 2011.- № 3- с. 4-10.
- 50.Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. Акушерство. Учебник для вузов. ГЭОТАР-Медиа. М. 2010., с.656
- 51.Северина И.С. NO - новый взгляд на механизм действия старых лекарств. Биомедицинская химия 2005; 51: 1: 19-29.
- 52.Сельков С.А., Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. - М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. - с. 186.

- 53.Сельков С.А., Павлов О.В. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010,—Т. LIX, № 1, —С. 122-130.
- 54.Сельков С.А., Павлов О.В., Селютин А.В. и др. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности. Бюл экспер биол и мед 2000; 6: 604-609.
- 55.Серов В.Н., Салов И.А., Бурлев В.А. и др. Рольфетального окситоцина в индукции сократительной деятельности матки / // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2001. - Т.1, №1. - с. 15–18.
- 56.Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды и недоношенный ребенок. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - с.304.
- 57.Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности: Учебное пособие. - М.ЮОО «Медицинское информационное агенство», 2006. - с.240.
- 58.Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Галкина Н.Н. и др. Клиническая эффективность применения мифепристона при доношенной беременности //Акушерство и гинекология. - 2009.- №5. - С.56-58.
- 59.Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Колбая Т.А. и др. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009.-8 ., №5. - с. 40-44.
- 60.Сичинава Л.Г., Сонголова Е.Н., Горюшина Н.Б. и др. Состояние шейки матки при переношенной беременности. Прогнозирование исхода родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2007.- Т.6, 6. - С. 21-24.
- 61.Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Рыбин М.В. Переношенная беременность. - М.: Издательский дом «Династия», 2006. – 96 С.
- 62.Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Переношенная беременность. Диагностика, тактика ведения и методы родоразрешения // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.-2003.-№ 2. - С. 12-14.

63. Фаткуллин И.Ф., Гафиатуллина Ф.И., Хайруллина Г.Р., Егорова Т.Г. Подготовка шейки матки к родам у женщин с переносной беременностью. — Казань: «Казанский медицинский журнал», 2009.
64. Чернуха Е.А. Переносная и пролонгированная беременность. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - с.208.
65. Чехонацкая М.Л., Яннаева Н. Е. Изменения гемодинамики шейки матки накануне физиологических родов. Ультразвуковые критерии "зрелости" шейки матки у беременных женщин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - №4. - С.36.
66. Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011, - Т.2, №10 - С.29-32.
67. Чулков В.С., Сеницын С.П., Вереина Н.К. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением // Акушерство и гинекология. - 2011. - №1. - С.22-26.
68. Ярили А.А. Иммунология: учебник. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - с.752.
69. A decline in myometrial nitric oxide synthase expression is associated with labor and delivery / K. Bansal, P. Goldsmith. // J. clin. Invest. - 2007. - vol. 99, № 10.— p. 2502–2508.
70. Aaltonen R., Heikkinen T., Hakala K. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta // Obstet Gynecol. - 2005. - Vol. 106., №4-P. 802-807.
71. Addo V. Body mass index, weight gain during pregnancy // Ghana medical journal. - 2010. - Vol. 44., №2,- P.64-69.
72. Ahanya S., Lakshmanan J., Morgan B. et al. Meconium passage in utero: mechanisms, consequences, and management // Obstet Gynecol Surv.- 2005. - Vol. 60., №1. - P.45-56.

73. Akgul Y., Holt R., Mummert M. Dynamic Changes in Cervical Glycosaminoglycan Composition during Normal Pregnancy and Preterm Birth // *Endocrinology*.- 2012.- Vol.153., №7. - P.3493-503.
74. Alexander J., McIntire D., Leveno K. Forty weeks and beyond: pregnancy outcomes by week of gestation // *Obstet. Gynecol.* - 2010.- Vol.96.-P. 291-4.
75. Alexander J., McIntire D., Leveno K. Prolonged pregnancy: induction of labor and cesarean birth // *Obstet. Gynecol.* - 2011.-Vol.97., №6. - P.911-915.
76. Arnold A., Beckmann M., Flenady V. Term stillbirth in older women // *Aust NZJ Obstet Gynaecol.*- 2012.- doi: 10.1111/j.1479- 828X.2011.01404.x.
77. Arrowsmith S., Wray S., Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy // *BJOG*.-2011 .-Vol. 118. - P.578-588.
78. Beekhuizen H., Joosten I., Lotgering F. et al. Natural killer cells and HLA-G expression in the basal decidua of human placenta adhesive // *Placenta*.-2010. - Vol. 3., №12. - P.1078-1084.
79. Bergeron M., Jastrow N., Brassard N. Sonography of lower uterine segment thickness and prediction of uterine rupture // *Obstet Gynecol.*- 2009.- Vol.113., №2. -P.520-2.
80. Berkane N., Verstraete L., Uzan S. Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies // *Am J Obstet Gynecol.*- 2005.- Vol.192., №1. -P. 114-20.
81. Bhattacharya S., Campbell D., Liston W. et al. Effect of Body Mass Index on pregnancy women delivering singleton babies // *BMC Public Health*.- 2007.- Vol.7., №168.- doi: 10.1186/1471-2458-7-168.
82. Bishop E. Pelvic scoring for elective induction // *Obstetrics and Gynecology*.- 1964.- Vol.24., № 2. - P.266-8.
83. Bollapragada S., Youssef R., Jordan F. et al. Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium, and cervix // *Am J Obstet Gynecol.*- 2009.- Vol.200, №1. - P.104-11.

84. Boulvain M., Kelly A., Lohse C. Mechanical methods for induction of labour // Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2009.- Issue 1.
85. Bowen J., Chamley L., Keelan J. et al. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition // Placenta.-2002. - Vol.23., №4. - P.257-73.
86. Bricker L., Luckas M. Amniotomy alone for induction of labor // Cochrane Database Syst. Rev.-2000.- Vol.4: CD002862.
87. Brik M., Antonio P., Perales- Puchalt A. et al. Cervical interleukin-6 as a predictive test for preterm delivery in symptomatic women: preliminary results // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.- 2011,- Vol.155., №1. - P.14-8.
88. Bruckner T., Cheng Y., Caughey A. Increased neonatal mortality among normal-weight births beyond 41 weeks of gestation in California // Am J Obstet Gynecol.-2008.- Vol.199., №4. - P.421-7.
89. Bulmer J., Williams P., Lash G. Immune cells in the placental bed // Int. J. Dev. Biol.- 2010. - Vol. 54. - P.281-294.
90. Carolan M., Frankowska D. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome: a review of the evidence // Midwifery.- 2011. - Vol.27., №6. - P.793-801.
91. Catalano R., Critchley H., Heikinheimo O. Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium.//Molecular Human Reproduction.- 2007.-Vol. 13., №9 - P. 641-654.
92. Caughey A., Bishop J. Maternal complications of pregnancy increase beyond 40 weeks of gestation in low-risk women // J Perinatol.- 2006.- Vol.26., №9. - P.540-5.
93. Caughey A., Stotland N., Washington A. Who is at risk for prolonged and postterm pregnancy? // Am J Obstet Gynecol.- 2009.- Vol.200, №6. - P.683-5.

94. Caughey A., Washington A., Laros R. Jr. Neonatal complications of term pregnancy: rates by gestational age increase in a continuous, not threshold, fashion // *Am J Obstet Gynecol.*- 2005.- Vol.192., №1. -P.185- 90.
95. Chan K., Robinson G., Pipkin F. differential sensitivity of human nonpregnant and pregnant myometrium to calcitonin gene-related peptide // *J. soc. gynecol. Investig.*— 2007.— vol. 4, № 1.— p. 15–21.
96. Chen Y., Pfab T., Slowinski T. et al. Impact of genetic variation of tumor necrosis factor-alpha on gestational hypertension // *Chin Med J.*-2006.- Vol.119 №9. - P.719-24.
97. Cheng Y., Nicholson J., Nakagawa S. et al. Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? // *Am J Obstet Gynecol.* - 2008. - Vol.199., №4 - P. 370.
98. Chescheir N., Menard M. Scheduled deliveries: avoiding iatrogenic prematurity // *Am J Perinatal.*- 2012.- Vol.29 ., №1. - P.27-34.
99. Chevillard G., Derjuga A., Devost D. et al. Identification of interleukin-1b regulated genes in uterine smooth muscle cells // *Reproduction.* - 2007. - Vol. 134. - P. 811-822.
100. Chimura T., Funayama T., Murayama K., Numazaki M. Ecological treatment of bacterial vaginosis and vaginitis with Bio-three. *Jpn J Antibiot* 2005; 48: 3: 432-436.
101. Christiaens I., Zaragoza D., Guilbert L. et al. Inflammatory processes in preterm and term parturition // *Journal of Reproductive Immunology.* - Vol. 79., №1. - 2008.- P. 50-57.
102. Cindorova-Davies T., Yung H., Johns J. et al. Oxidative stress, gene expression, and protein changes induced in the human placenta during labor // *Am J Pathol.* - 2007. - Vol. 171., №4. - P. 1168-79.
103. Clark S., Fleischman A. Term pregnancy: time for a redefinition // *Clin Perinatal.*- 2011.- Vol.38., №3 - .P. 557-64.

104. Coleman F., Rayburn W., Burks L. et al. patterns of uterine activity. using calcium inhibition for correction uterus contraction // J. reprod. Med.— 2007.— vol. 42, № 1.— P. 44–48.
105. Cooley S., Geary M., O'Connell M. et al. How effective is amniotomy as a means of induction of labour? // Ir J Med Sci. - 2010. - Vol. 179., №3.-P. 381-3.
106. Cunningham F., Leveno K., Bloom S. et al. // Williams obstetrics. 22nd ed.- 2005.- McGRAW-HILL. Medical Publishing Division. P.689.
107. Delaney M., Roggensack A., Leduc D. et al. Guidelines for the management of pregnancy at 41+0 to 42+0 weeks // Obstet Gynaecol Can. - 2008.- Vol.30., №9. -P.800-23.
108. Di Iulio J.L., Gude N.M., King R.G., Brennecke S.P. Human placental and fetal membrane nitric oxide synthase activity before, during and after labour at term. Reprod Fertil Dev 2005; 7: 6: 1505-1508.
109. Dubicke A., Fransson E., Centini G. et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening // J Reprod Immunol. -2010.- Vol.84., №2. - P. 176-85.
110. Echeverrha E., Rocha M. randomized comparative study of induced labor with oxytocin and misoprostol in prolonged pregnancies // rev. chil. obstet. ginecol.— 2002.— vol. 60, № 2.— p. 108–111.
111. Effects of early augmentation of labour with amniotomy and oxytocin in nulliparous women: a meta-analysis / Husslem, F. Vendittelli, I. Krauss. // br. J. obstet. gynecol.— 2001.— vol. 105, № 2.— p. 189–194.
112. Eggebo T., Okland I., Heien C. et al. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score? // Acta Obstet Gynecol Scand.- 2009.- Vol.88., №3. - P.325-31.
113. Eriksson K., Carlsson B., Forsum U., Larsson P.G. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. ActaDermato-Venereol 2005; 85: 1: 42-46.

114. Espejel Nunez A., Godines E., Buendia D. et al. Interleukin-6 levels changes in cervicovaginal exudates in labor evolution // Ginecol Obstet Mex. - 2008. - Vol. 76., № 1. - P. 3-8.
115. Fassett M., Wing D. Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation // Gynecol Obstet Invest.- 2008.- Vol.65., №2. - P. 112-5.
116. Fishman D., Faulds G., Jeffery R. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // J Clin Invest.-2008,- Vol.102, №7. -P.1369-76.
117. Fleischman A., Oinuma M., Clark S. Rethinking the definition of "term pregnancy" // Obstet Gynecol.- 2010.- Vol.116 ., №1. —P. 136-9.
118. Friebe-Hofmann U., Chiao J., Rauk P. Effect of IL-1 beta and IL-6 on oxytocin secretion in human uterine smooth muscle cells // J Reprod Immunol. - 2001. -Vol. 46. - P.226-231.
119. Gallot D., de Lapasse C., Houlle C. Obstetrical prognosis of labour induction with mifepristone after 41 weeks of gestation // Gynecol Obstet Fertil.- 2004.- Vol.32 ., №9. - P.708-12.
120. Gao J., Shan G., Sun B. et al. Association between polymorphism of tumour necrosis factor a-308 gene promoter and asthma: a meta-analysis // Thorax.- 2006.- Vol. 61. - P.466-471.
121. Giacalone P., Daures J., Faure J. The effects of mifepristone on uterine sensitivity to oxytocin and on fetal heart rate patterns // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.-2001.- Vol. 97., №1. - P.30-4.
122. Gomez-Lopez N., Estrada-Gutierrez G., Jimenez-Zamudio L. et al. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotaxic activity during human labor // Journal of Reproductive Immunology 2009.- Vol.80.- P. 122-131.
123. Gotsch F., Romero R., Kusanovic J. et al. The anti-inflammatory limb of the immune response in preterm labor, intra-amniotic

- infection/inflammation, and spontaneous parturition at term: a role for interleukin-10 // *J Matern Fetal Neonatal Med.*-2008.- Vol.21, №8. - P.529-47.
124. Gustafsson C., Hummerdal P., Matthiesen L. et al. Cytokine secretion in decidual mononuclear cells from term human pregnancy with or without labour: ELISPOT detection of IFN-gamma, IL- 4, IL-10, TGF-beta and TNF-alpha // *J Reprod Immunol.* - 2006. -Vol. 71, №1. - P.41-56.
 125. Haddad R., Tromp G., Kuivaniemi H. et al. Human spontaneous labor without histologic chorioamnionitis is characterized by an acute inflammation gene expression signature // *Am J Obstet Gynecol.* - 2006. - Vol. 195., №2. - P. 394.el-394.24.
 126. Halloran D., Cheng Y., Wall T. et al. Effect of maternal weight on postterm delivery // *J Perinatol.*- 2012.-Vol.32., №2. - P.85-90.
 127. Han Y., Romero R., Kim J. et al. Region-specific gene expression profiling: novel evidence for biological heterogeneity of the human amnion // *Biol Reprod.* - 2008. - Vol. 79. - P.954-961.
 128. Hanna N., Hanna I., Hleb M. et al. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts // *J Immunol.* - 2000. - Vol. 164., №11. - P.5721-5728.
 129. Hannah M. Postterm pregnancy: should all women have labor induced? A review of the literature // *Fetal Maternal Med Review.*- 2003.- Vol.5. - P.3-17.
 130. Hapangama D., Neilson J. Mifepristone for induction of labour // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*- 2009.- Issue 3.
 131. Hassan S., Romero R., Haddad R. The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition // *Am J Obstet Gynecol.* - 2006. - Vol. 195. - P. 778-786.
 132. Hatthachote P., Morgan J., Dunlop W. et al. Gestational changes in the levels of transforming growth factor-beta1 (TGFbeta1) and TGFbeta1 receptor

- types I and II in the human myometrium // J Clin Endocrinol Metab.- 1998.- Vol.83., №8. - P.2987-92.
133. Hawes S.E., Hillier S.L., Benedetti J. et al. Hydrogen peroxideproducing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. J Infect Dis 2006; 174: 5: 1058-1063.
 134. Heinemann J., Gillen G., Sanchez- Ramos L. et al. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review // Am J Obstet Gynecol.- 2008.- Vol.199., №2. - P. 177–87.
 135. Houben M., Nikkeis P., van Bleek G. et al. The association between intrauterine inflammation and spontaneous vaginal delivery at term: a cross-sectional study // PLoS One. - 2009. - Vol. 4, №8. - P. e.6572.
 136. Huang S. Su C., Chang S. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis // Am J Respir Crit Care Med.- 2007,- Vol. 156., №5. - P.1436-9.
 137. Induction of labor // Clinical guideline. - 2008.
 138. Jastrow N., Gauthier R.J., Gagnon G. et al. Impact of labor at prior cesarean on lower uterine segment thickness in subsequent pregnancy // Am J Obstet Gynecol.- 2010,- Vol.202 ., №6. - P.563-7.
 139. Jayadev S., Linardic C.M., Yahhuh Y.A. Identification of arachidonic acid as a mediator of sphingomyelin hydrolysis in response to tumor necrosis factor alpha. J Biol Chem 1999; 274: 8: 5757-5763.
 140. Jiang X., Wang H., Zhang Z. Determination of fetal umbilical artery flow velocity during induction of term labor by mifepristone // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.-2007.- Vol.32 ., №12 - P.732-4.
 141. Johnsen S., Wilsgaard T., Rasmussen S. et al. Fetal size in the second trimester is associated with the duration of pregnancy, small fetuses having longer pregnancies // BMC Pregnancy Childbirth.- 2008,-Vol.16.-P.8-25.
 142. Kalkunte S., Nevers T., Norris W. Vascular IL-10: a protective role in preeclampsia // J Reprod Immunol.-2011. - Vol.88., №2.-P. 165-9.

143. Keelan J., Blumenstein M., Helliwell R. et al. Cytokines, prostaglandins and parturition - a review // *Placenta*.-2003.- Vol. 24. - P.33-46.
144. Keski-Nisula L., Aalto M., Kirkinen P. Myometrial inflammation in human delivery and its association with labor and infection // *Am J Clin Pathol.* - 2003. - Vol.120. - P. 217-224.
145. Kojic Z., Arsenijevic L., Scepanovic L. et al. Labor pain - physiological basis and regulatory mechanisms // *Srp Arc Celok Lek.* - 2007. - Vol. 135., №3.-P.235-239.
146. Kominiarek M., Zhang J., Vanveldhuisen P. et al. Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index // *Am J Obstet Gynecol.*- 2011,- Vol.205., №3. -P.244-8.
147. Kumar D., Fung W., Moore R. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal membranes // *Biol. Reprod.* - 2006,- Vol.74. -P. 29-34.
148. Larsson P.G., Forsum U. Bacterial vaginosis - a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS* 2005; 113: 305-316.
149. Laughon S., Branch D., Beaver J. et al. Changes in labor patterns over 50 years // *Am J Obstet Gynecol.*- 2012.- Vol. 206., №5. - P. 419-9.
150. Le bouteiller P., El Costa H., Aguerre-Girr M. et al. Immunity of pregnancy: novel concepts // *Bull Acad Natl Med.* - 2009. - Vol.193., №5.-P. 1029-41.
151. Le Ray C., Anselem O. Definitions of expected date of delivery and post-term delivery // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*.-2011. - Vol.40, №8.-P.703-8.
152. Lee D., Romero R, Kim C. et al. Surfactant protein-A as an anti-inflammatory component in the amnion: implications for human pregnancy // *J Immunol.*-2010,- Vol. 184, № 11. - P.6479-91.
153. Leong A., Norman J., Smith R. Vascular and myometrial changes in the human uterus at term// *Reprod Sci.*-2008.- Vol.15, №1. - P.59-65.

154. Liang M., Wang X., Li J. Association of combined maternal-fetal TNF- α gene G308A genotypes with preterm delivery: a gene-gene interaction study // *J Biomed Biotechnol.*- 2010. - Vol.2010., №396184.-P. 1-7.
155. Lim K., Butt K., Crane J. et al. Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies // *J Obstet Gynaecol Can.*- 2011.- Vol.33., №5. - P.486-99.
156. Lu Z, Chen L., Li H. et al. Effect of the polymorphism of tumor necrosis factor- α -308 G/A gene promoter on the susceptibility to ulcerative colitis: a meta-analysis // *Digestion.*- 2008.- Vol.78., №1. -P.44-51.
157. Lyon E. Mutation detection using fluorescent hybridization probes and melting curve analysis // *Expert Rev Mol Diagn.* - 2001. - Vol. 1, №1. - P. 92-101.
158. MacKenzie I. Induction of labour at the start of the new millennium // *Reproduction.*-2006.-Vol. 131. - P. 989-998.
159. Manzanares S., Angel Santalla H., Irene Vico Z. et. al. Abnormal maternal body mass index and obstetric and neonatal outcome // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2012. - Vol.25., №3. - P.308-12
160. Martin W., Hutchon S. Mechanism and management of normal labour // *Current Obstetrics & Gynaecology.*-2004.-Vol. 14. - P.301-308
161. Mc.Gill J., Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term // *Int J Gynaecol Obstet.*- 2007.- Vol. 96., №2. - P.80-4.
162. McLean N.W., McGroaty J.A. Growth inhibition of metronidazole-susceptible and metronidazole-resistant strains of *Gardnerella vaginalis* by *Lactobacilli* in vitro. *Appl Environ Microbiol* 2006; 62: 3: 1089—1092.
163. Melamed N., Ben-Haroush A., Kremer S. et al. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? // *J. Matern Fetal Neonatal Med.*- 2010.- Vol.23, №6. - P.536-40.
164. Mendelson C. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor // *Mol Endocrinol.*- 2009.- Vol.23., №7. - P.947-54.

165. Menon R., Fortunato S.J., Milne G.L. et. al. Amniotic fluid eicosanoids in preterm and term births: effects of risk factors for spontaneous preterm labor // *Obstet Gynecol.*-2011.-Vol.118., №1. - P. 121-34.
166. Menon R., Merialdi M., Betran A. et. al. Analysis of association between maternal tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism (-308), tumor necrosis factor concentration, and preterm birth // *Am J Obstet Gynecol.*- 2006.- Vol.195., №5. - P. 1240-8.
167. Miranda E., van der Bom J., Bonsel G. et al. Membrane sweeping and prevention of post-term pregnancy in low- risk pregnancies: a randomized controlled trial // *BJOG.*- 2006.-Vol.113. - P.402-8.
168. Mitchell M., Simpson K., Keelan J. Paradoxical proinflammatory actions of interleukin-10 in human amnion: potential roles in term and preterm labour // *J Clin Endocrinol Metab*, August.- 2004,- Vol. 89., №8. - P.4149-4152.
169. Mittal P., Romero R., Tarca A. et al. Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term // *J. Perinat. Med.*- 2010. - Vol. 38. - P. 617-643.
170. Miura H., Ogawa M., Hirano H. Time-related changes of cervical length as a predictor of labor onset within one week using transvaginal ultrasonography // *Acta Obstet Gynecol Scand.*- 2010.- Vol.89., №6. - P.757-61.
171. Moster D., Wilcox A., Vollset S. et al. Cerebral palsy among term and postterm births // *JAMA.*- 2010,- Vol. 304., №9. - P.976-82.
172. Myatt L., Sun K. Role of fetal membranes in signaling of fetal maturation and parturition // *Int J Dev Biol.*- 2010.- Vol.54., №2. - P.545- 53.
173. Olcese J. Circadian aspects of mammalian parturition: a review // *Mol Cell Endocrinol.*- 2012.- Vol.349., №1. -P.62-7.
174. Olcese J., Lozier S., Paradise C. Melatonin and the Circadian Timing of Human Parturition // *Reprod Sci.*- 2012.

175. Osman I., Young A., Ledingham M. et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term // *Mol. Hum. Reprod.* - 2003. - Vol. 9, №1. - P. 41-45.
176. Oz A., Holub B., Mendilcioglu I. Renal artery Doppler investigation of the etiology of oligohydramnios in postterm pregnancy // *Obstet Gynecol.* - 2002.- Vol.100. - P.715-8.
177. Ozkinay E., Terek M.C., Yayci M. et al. Эффективность живых лактобацилл в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций. *Здоровье женщины* 2006; 25: 1: 1-6.
178. Park K. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement in predicting failed labor induction and cesarean delivery for failure to progress in nulliparous women // *Korean Med Sci.*- 2007.- Vol.22., №4. - P.722-7.
179. Park K., Hong J., Shin D. et al. Prediction of failed labor induction in parous women at term: role of previous obstetric history, digital examination and sonographic measurement of cervical length // *J Obstet Gynaecol Res.*- 2009,- Vol.35., №2. - P.301-6.
180. Pevzner L., Powers B. Rayburn W. et al. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction // *Obstet Gynecol.*- 2009.- Vol.114, №6. - P. 1315-21
181. Prairie B., Lauria M., Kapp N. Mifepristone versus laminaria: a randomized controlled trial of cervical ripening in midtrimester termination // *Contraception.*- 2007.- Vol.76., №5. - P.383-8.
182. Pu J., Zeng W. Gene polymorphism of tumor necrosis factor- alpha promoter region in -308 site and premature births in Chinese Han populations // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*- 2007,- Vol.38., №6. - P.984-6.
183. Rayburn W. Minimizing the risks from elective induction of labor// *J Reprod Med.*- 2007.- Vol.52., №8. - P.671-6.

184. Reid G., Bruce A. Urogenital infections in women - Can probiotics help? *Postgrad Med J* 2003; 79: 429-432.
185. Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosum* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: Randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 1: 131-134.
186. Roos N., Sahlin L., Ekman-Ordeberg G. et al. Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labor induction // *Acta Obstet Gynecol Scand.*-2010.-Vol.89, №8.-P. 1003-10
187. Rosen M., Dickinson J. Management of post-term pregnancy // *N Engl J Med.*- 2002.- Vol.326. - P. 1628-9.
188. Sahlin L., Stjernholm-Vladic Y., Masironi N. et al. Impaired leukocyte influx in cervix of postterm women not responding to prostaglandin priming // *Biol Endocrinol.* - 2008. - Vol. 6., №36. - P.1-14.
189. Sennstrom M., Ekman G., Westergren-Thorsson G. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines // *Mol Hum Reprod.* - 2000. - Vol.6., №4. - P. 375-81.
190. Shea K., Wilcox A., Little R. Postterm delivery: challenge for epidemiologic research // *Epidemiology.*- 2008.- Vol.9., №2. - P. 199-204.
191. Simhan H., Krohn M., Roberts J. et al. Interleukin-6 promoter -174 polymorphism and spontaneous preterm birth // *Am J Obstet Gynecol.*- 2003.- Vol.189., №4. - P.915-8.
192. Simkin P., Ancheta R. The labor progress handbook. Early interventions to prevent and treat dystocia // *Wiley-Blackwell.*- 2011.- P.399.
193. Simpson K., Keelan J., Mitchell M. Labor-associated changes in interleukin-10 production and its regulation by immunomodulators in human choriondecidua // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2008. - Vol. 83, №12. - P.4332-4337.
194. Sindram-Trujillo A., Scherjon S., van Hulstvan Miert P. et al. Differential distribution of NK cells in decidua basalis compared with decidua

- parietalis after uncomplicated human term pregnancy // Hum Immunol. - 2003. - Vol.64., №10. - P.921-929.
195. Smith G. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies//Am J Obstet Gynecol.- 2001.- Vol.184, №3. - P.489-96.
 196. Smith R. Parturition // N Engl J Med.- 2007.- Vol.356, №3. - P.271-83.
 197. Snegovskikh V., Bhandari V., Wright J. et al. Surfactant protein-A (SP-A) selectively inhibits prostaglandin F2alpha (PGF2alpha) production in term decidua: implications for the onset of labor // J Clin Endocrinol Metab.- 2011 - Vol.96, №4. - P.624-32.
 198. Sokolowski P., Saison F., Giles W. et al. Human uterine wall tension trajectories and the onset of parturition // PLoS One.- 2010.- Vol.5., №6. - P. 1037.
 199. Spellacy W., Miller S., Winegar A. et al. Macrosomia - maternal characteristics and infant complications // Obst Gynecol.- 2005.- Vol.66. - P.158-61.
 200. Stjernholm-Vladic Y., Stygar D., Mansson C. et al. Factors involved in the inflammatory events of cervical ripening in humans / // Reprod Biol Endocrinol. - 2004. - Vol. 2, №74. - P. 1-17.
 201. Stonek F., Bentz E.K., Hafner E. et. al. A tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism and pregnancy complications: results of a prospective cohort study in 1652 pregnant women // Reprod Sci.- 2007,- Vol.14., №5. - P.425-9.
 202. Tan P., Vallikkannu N., Suguna S. et al. Transvaginal sonography of cervical length and Bishop score as predictors of successful induction of term labor: the effect of parity // Clin Exp Obstet Gynecol.- 2009.- Vol.36., №1.- P.35-9.
 203. Tan P., Vallikkannu N., Suguna S. Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs. Bishop score in labor induction at term:

- tolerability and prediction of Cesarean delivery // *Ultrasound Obstet Gynecol.*-2007.- Vol.29., №5. - P.568-73.
204. Teuffel O., Ethier M.C., Beyene J. et al. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter-308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care Med.*- 2010.- Vol.38., №1. - P.276-82.
205. Tilburgs T., Roelen D., van der Mast B. et al. Evidence of selective migration of fetus-specific CD4+CD25bright regulatory T cells from the peripheral blood to the decidua in human pregnancy // *J Immunol.* - 2008. - Vol.180, №8. - P.5737-45.
206. Treger M., Hallak M., Silberstein T. et al. Postterm pregnancy: should induction of labor be considered before 42 weeks? // *J.Matern Fetal Neonatal. Med.*- 2002.- Vol. 11.- P.50-3
207. Tribe R., Moriarty P., Dalrymple A. et al. Interleukin-1b induces calcium transients and enhances basal and store operated calcium entry in human myometrial smooth muscle // *Biol. Reprod.* -2003. - Vol.68. -P. 1842-1849.
208. Unal E., Cierny J., Roedner C. et al. Maternal inflammation in spontaneous term labor // *Am J Obstet Gynecol.*- 2011,- Vol.204. - P.223-5
209. Vega-Sanchez R., Gomez-Lopez N., Flores-Pliego A. et al. Placental blood leukocytes are functional and phenotypically different than peripheral leukocytes during human labor // *J Reprod Immunol.*- 2010.- Vol. 84., №1. - P.100-10.
210. Walsh J. Decreased term and postterm birth weight // *Am J Obstet Gynecol.* -2011. - Vol. 204, №2. - P.e4.
211. Whitworth M., Bricker L., Neilson J. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy // *Intervention Review.*-2010. - DOI: 10.1002.pub2
212. WHO recommendations for induction of labour.- 2011.

213. Williams P., Searle R., Robson S. et al. Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy // J Reprod Immunol. - 2009. - Vol. 82., №1. - P. 24-31.
214. Wing D., Fassett M., Mishell D. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol.-2000.- Vol. 96, №4. - P.543-8.
215. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators // BJOG. -2003.-Vol. 20.-P.118-123.
216. Yasmin S., Sadaf J., Fatima N. Impact of methods for uterine incision closure on repeat caesarean section scar of lower uterine segment // J Coll Physicians Surg Pak.- 2011.- Vol.21, №9. - P.522-6.
217. Young A., Thomson A., Ledingham M. et al. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term // Biol. Reprod. - 2002. - Vol. 66. - P. 445-449.
218. Yuan M., Jordan F., McInnes I. et al. Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour // Mol Hum Reprod.-2009.-Vol.15, № 11.-p. 713-24.
219. Zhang X., Joseph K., Kramer M. Decreased term and postterm birth weight in the United States: impact of labor induction. // Am J Obstet Gynecol.- 2010.- Vol.203, №2. - P.124.e1-7.