

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

На правах рукописи

Степанова Наталья Николаевна

**ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПУЭРПЕРИЯ
ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ
БЕЗВОДНЫМ ПРОМЕЖУТКОМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

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

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор
Хворостухина Наталия Федоровна

Саратов – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	19
1.1. Этиология и патогенез преждевременных родов на современном этапе.....	19
1.2. Роль преждевременного разрыва плодных оболочек в структуре преждевременных родов. Современные принципы ведения беременности и родов, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек.....	32
1.3. Послеродовые осложнения. Особенности течения и осложнения пуэрперия после преждевременных родов, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек, возможности профилактики и лечения.....	41
Глава 2. Ретроспективный этап. Сравнительный анализ течения и исходов преждевременных родов в зависимости от длительности безводного промежутка. Влияние продолжительности безводного промежутка на частоту осложнений пуэрперия	48
Глава 3. Модель прогнозирования осложнений пуэрперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком	66
Глава 4. Проспективный этап. Прогнозирование и профилактика осложнений пуэрперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком	70
4.1. Описательная характеристика групп проспективного этапа	70
4.2. Результаты первичного обследования беременных в группах на проспективном этапе.....	77
4.3. Исходы преждевременных родов с длительным безводным промежутком и прогнозирование осложнений пуэрперия в группах на проспективном этапе.....	79

4.4. Клиническое течение послеродового периода в группах, в зависимости от проведения лечебно-профилактических мероприятий.....	83
4.5. Динамика изучения гематологических показателей в группах, в зависимости от проведения лечебно-профилактических мероприятий...	87
4.6. Особенности структуры микробиоты половых путей у рожениц с риском осложнений пuerперия, в зависимости от проведения лечебно-профилактических мероприятий.....	89
4.7. Оценка эхографических параметров матки, в зависимости от проведения лечебно-профилактических мероприятий.....	94
Глава 5. Алгоритм ведения пациенток после преждевременных родов с длительным безводным промежутком.....	99
Обсуждение результатов.....	101
Заключение	109
Выводы.....	110
Практические рекомендации.....	112
Перспективы дальнейшего исследования.....	114
Список сокращений.....	115
Список литературы.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) при недоношенной беременности продолжает оставаться в центре внимания акушеров-гинекологов и неонатологов во всем мире, поскольку именно с этой патологией многие ученые связывают неизбежность преждевременных родов (ПР), рост частоты оперативного родоразрешения, неонатальных осложнений и гнойно-септических инфекций у матери и новорожденного [2, 19, 39, 46, 72, 88, 139, 144, 173]. По данным отечественной и зарубежной литературы с ПРПО сопряжены от 30 до 51% ПР [26, 28, 44, 91, 102, 175].

Доминирующая роль в этиологии этой патологии гестации до сих пор принадлежит воздействию инфекционных патогенов в нижних отделах генитального тракта, приводящим к субклинической форме внутриамниотической инфекции, что напрямую отражается на состоянии беременной и плода [3, 19, 46, 110, 121, 138, 188]. По мнению М.А. Кагановой с соавт. (2021) [3], N.Y. Skrypchenko et al. (2024) [169] и С.С. Vaduva et al. (2024) [159], даже дисбиотические изменения микрофлоры половых путей при бактериальном вагинозе на фоне дефицита лактобацилл и повышения числа условно-патогенных микроорганизмов, непосредственно связаны с риском ПРПО и последующих ПР.

За последние годы проведено достаточно большое количество исследований, прежде всего касающихся определению эффективности лечебных мероприятий в отношении неонатального сепсиса и влияния увеличения продолжительности безводного промежутка (БП) на перинатальные исходы [28, 39, 46, 110, 121, 138, 188]. До сих пор спорными остаются вопросы о целесообразности пролонгирования беременности менее 24 недель [70, 144, 155], а также выбора выжидательной тактики при ПРПО более 34 недель, в связи с отсутствием сведений о снижении частоты тяжелых неонатальных инфекционных осложнений при удлинении БП [89].

Тем не менее, многие ученые утверждают, что при пролонгировании

недоношенной беременности с ПРПО риск для матери ассоциирован, в первую очередь, с развитием хориоамнионита (13–60%), который является абсолютным и зачастую единственным показанием к оперативному родоразрешению, повышая в послеродовом периоде вероятность гнойно-септических инфекций (ГСИ) – одной из главных причин материнской летальности [26, 46, 66, 70, 138, 144, 155].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями при ПРПО и сроках гестации до 34 недель следует придерживаться выжидательной тактики с проведением токолитической терапии, профилактики респираторного дистресс-синдрома плода и назначением антибактериальных препаратов – сразу после постановки диагноза, продолжительностью не более 10 дней или до родов [24]. При этом в послеродовом периоде у родильниц этой категории, несмотря на высокий риск реализации у них ГСИ, не предполагается проведение каких-либо лечебно-профилактических мероприятий. Но в то же время следует признать, что здоровье матери на этапе выхаживания недоношенного новорожденного становится не менее важной задачей.

Степень разработанности темы. На сегодняшний день отсутствуют четкие критерии для определения понятия «длительного» БП. Согласно ранее существующих стандартов при срочных родах с ПРПО длительным периодом считался временной промежуток сначала 12 ч, затем – 18 ч с момента излития околоплодных вод, при котором предполагалось профилактическое назначение антибиотиков [34, 41].

Вместе с тем в работе А.А. Ананкиной с соавт. (2023) убедительно показано, что риск внутриутробного инфицирования при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, значительно возрастает уже через 14 ч БП [46]. Большинство экспертов придерживаются точки зрения, что ПР с ПРПО и длительным БП для матери чаще осложняются развитием послеродового эндометрита, кровотечения и сепсиса [26, 70, 89, 99, 132]. Между тем в работе С.А. Васильева и соавт. (2025) продемонстрировано отсутствие выраженного влияния увеличения продолжительности БП при пролонгировании недоношенной беременности на частоту осложнений пуэрперия, доля которых составляла 33,8 %

[2].

Однако, еще одной глобальной проблемой современной медицины является недостаточная эффективность использования антимикробных препаратов у беременных и родильниц, обусловленная ростом антибиотикорезистентных форм бактерий [34, 41, 53, 96, 99]. В связи с этим поиску альтернативных методов, способствующих ускорению инволютивных процессов в матке и минимизации риска инфекционных осложнений у родильниц уделяется особое внимание [6, 13, 32, 40, 48, 128, 149, 154]. Одним из инновационных методов лечения и профилактики воспалительных заболеваний матки, в том числе после кесарева сечения, активно выступает низкочастотная ультразвуковая кавитация (НЧУЗК) [21, 55, 69, 79, 127].

К сожалению, в доступной литературе мы не нашли свидетельств об использовании этого метода у пациенток после ПР с длительным БП. Кроме того, на текущий момент опубликованные источники не дают однозначного ответа на вопрос о том, существует ли связь длительного БП с частотой осложнений пуэрперия, что и направило нас к проведению дальнейших исследований по данной проблеме.

Цель работы: улучшить исходы преждевременных родов с длительным безводным промежутком для матери путем прогнозирования и профилактики осложнений пуэрперия.

Задачи исследования:

1. Определить влияние длительного безводного промежутка (более 24 ч) при преждевременных родах на частоту и структуру осложнений пуэрперия.
2. Установить характер зависимости осложнений послеродового периода от продолжительности безводного промежутка и срока гестации при родоразрешении.
3. Выявить высокоинформативные предикторы анамнестических и клинико-лабораторных данных, особенностей течения беременности и родов, оказывающих влияние на вероятность развития осложнений пуэрперия и разработать математическую модель их прогноза.

4. Изучить динамику гематологических маркеров воспаления, микробного обсеменения половых путей и эхографических параметров матки у родильниц с риском осложнений пуэрперия после преждевременных родов с безводным промежутком более 24 ч, в зависимости от проведения профилактических мероприятий.
5. Оценить эффективность разработанного алгоритма ведения пациенток после преждевременных родов с длительным безводным промежутком, основанного на прогнозировании и профилактике осложнений пуэрперия с помощью низкочастотной ультразвуковой кавитации полости матки.

Научная новизна исследования

Впервые изучены анамнестические, клиничко-лабораторные параметры, акушерские и перинатальные исходы, особенности течения послеродового периода при преждевременных родах в зависимости от длительности безводного промежутка. Выявлено увеличение риска осложнений пуэрперия при безводном промежутке более 24 ч, ассоциированных с гипертермией, субинволюцией матки, инфильтрацией швов на матке/ промежности, поздним послеродовым кровотечением и эндометритом. Установлены корреляционные связи между осложнениями пуэрперия, продолжительностью безводного промежутка и сроками гестации на момент родоразрешения.

Впервые разработана логит-модель прогнозирования осложнений пуэрперия (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025681858 от 19.08.2025 г.).

Впервые определена динамика гематологических маркеров воспаления, микробиома половых путей и эхографических параметров матки у родильниц с риском осложнений пуэрперия после преждевременных родов с безводным промежутком более 24 ч, в зависимости от тактики ведения послеродового периода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены и дополнены существующие знания об особенностях течения беременности и исходах преждевременных родов с преждевременным разрывом плодных оболочек, частоте развития осложнений пуэрперия при длительном безводном промежутке (более 24 ч),

Впервые установлены высокоинформативные предикторы, повышающие и снижающие риск возникновения осложнений после преждевременных родов с длительным безводным промежутком. Специфицирована модель расчета вероятности возникновения осложнений пуэрперия с диагностической эффективностью 84,6%.

На основании результатов динамического контроля клинических и лабораторно-инструментальных показателей показана эффективность, надежность и безопасность применения низкочастотной ультразвуковой кавитации полости матки у рожениц группы риска, позволяющей предотвратить осложнения пуэрперия.

Разработан алгоритм ведения рожениц после преждевременных родов с длительным безводным промежутком, основанный на прогнозировании и профилактике осложнений, улучшающий исходы родов для матери, снижая риск патологического течения пуэрперия в 7,2 раза.

Методология и методы исследования

Методология основана на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфичных методов. Объектом исследования являлись беременные с ПРПО при сроках гестации 22,0-36,6 недель и роженицы после ПР с длительным БП. Предмет исследования – параметры гемограммы, бактериологического исследования, эхографии матки.

Работа проведена в период с 2015 по 2024 годы на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского» Минздрава России – перинатальном центре ГУЗ «Саратовская городская клиническая

больница № 8», с одобрения Этического комитета, в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России – номер государственной регистрации в ЦИТИС – 123012900019-4 (2020-2026 гг.).

Для достижения поставленной цели настоящее исследование проводилось в несколько этапов (рисунок 1). На **первом ретроспективном этапе** изучено влияние длительного безводного промежутка (БП – более 24 ч) на акушерские и перинатальные исходы, частоту развития осложнений пуэрперия при ПР с ПРПО.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для этого были изучены истории родов женщин, госпитализированных в перинатальный центр с ПРПО при недоношенном сроке гестации, беременность которых завершилась ПР с 2014 по 2018 годы, оформлена база данных с детализацией основных клинико-anamнестических параметров, особенностей

течения гестации, сроков и способов родоразрешения, перинатальных исходов, вариантов течения и осложнений пуэрперия [51]. С учетом длительности БП на момент родоразрешения на этом этапе сформированы две группы: в **основную группу** включили женщин с ПР при БП более 24 ч ($n = 188$), в **группу сравнения** – пациентки с ПР при БП менее 24 ч ($n = 825$).

Критерии включения в ретроспективные группы:

- одноплодная беременность, осложнившаяся ПРПО,
- завершившаяся ПР при сроках гестации 22,0-36,6 недель,
- при безводном промежутке более 24 ч – основная группа и менее 24 ч – группа сравнения;
- информированное согласие пациентки на проведение исследования.

Критерии невключения:

- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- оперативное родоразрешение в связи с тяжелой преэклампсией, преждевременной отслойкой или предлежанием плаценты;
- врожденные пороки развития плода или его антенатальная гибель.

Второй этап включал анализ полученных данных на ретроспективном этапе, выявление высокоинформативных предикторов и построение прогностической логит-модели для определения вероятности развития осложнений пуэрперия у данной категории пациенток [52].

На **третьем проспективном этапе** осуществлен сбор научного материала и обследование беременных и родильниц после ПР с длительным БП. В зависимости от тактики ведения родильниц выделены две группы: в **I группе** был использован разработанный нами алгоритм, во **II** – ведение пациенток осуществлялось в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями [24]. В обеих группах участницам проспективного этапа проведен расчет прогностического риска развития осложнений пуэрперия. На основании результатов прогнозирования в каждой группе выделены еще две группы:

женщины с риском осложнений пуэрперия были включены в **группы А**, без риска – в **группы Б**.

Родильницам **IA группы** для профилактики осложнений пуэрперия на 2-е сутки после самостоятельных родов или на 3-и сутки после операции кесарева сечения (КС) выполняли процедуру низкочастотной ультразвуковой кавитации (НЧУЗК): орошение полости матки антисептическим раствором (10 мл мирамистина разведенного в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) кавитированным низкочастотным ультразвуком при уровне УЗ-колебаний 50 ЕД, в течение 5-10 мин, с использованием хирургического ультразвукового аппарата АУЗХ-100-«ФОТЕК» (регистрационное удостоверение № РЗН 2014/2028 от 23.10.2014). Побочных эффектов и нежелательных явлений после процедуры НЧУЗК ни у одной участницы исследования не зафиксировано.

В остальных группах ведение послеродового периода было традиционным, без применения профилактических мероприятий. В случаях выявления в этих группах какой-либо патологии пуэрперия, пациенткам назначалось дополнительное обследование и лечение в соответствии с диагностированными осложнениями.

Общие критерии включения для женщин I и II проспективных групп:

- ✓ одноплодная беременность, завершившаяся ПР при сроках гестации 22,0-36,6 недель, при безводном промежутке более 24 ч;
- ✓ отсутствие тяжелых генитальных и экстрагенитальных заболеваний;
- ✓ информированное согласие пациентки на проведение исследования.

Критериями невключения на проспективном этапе были:

- ✓ многоплодная беременность;
- ✓ беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- ✓ оперативное родоразрешение в связи с тяжелой преэклампсией, преждевременной отслойкой или предлежанием плаценты;
- ✓ выраженная генитальная и экстрагенитальная патология у матери;
- ✓ врожденные пороки развития плода;

✓ отказ от участия в исследовании.

На четвертом этапе проведена оценка эффективности предложенного алгоритма, основанного на прогнозировании и профилактике осложнений пуэрперия после ПР с длительным БП.

Обследование беременных и родильниц осуществлялось в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями (приказы № 572н и № 1130н.) и клиническими рекомендациями МЗ РФ [24, 34, 41,43].

Диагноз ПРПО устанавливался на основании жалоб, данных осмотра и результатов дополнительных исследований – AmniSure® (Амнишуа) теста (AmniSure® International LLC, Кембридж, Массачусетс) для определения в содержимом влагалища плацентарного альфа-микроглобулина-В, с точностью до 99% [100].

Лабораторная диагностика. В динамике при пролонгировании беременности [24, 41, 43] и в послеродовом периоде (на 1-е и 4-5-е сутки) проводили контроль *гематологических показателей* на сертифицированном оборудовании перинатального центра для оценки выраженности анемии (снижение уровня гемоглобина в крови, менее 110 г/л) и воспалительной реакции по следующим маркерам: повышение уровня лейкоцитов в крови – более 14×10^9 /л и увеличение С-реактивного белка – СРБ, более 10 мг/л.

При поступлении всем беременным выполняли забор отделяемого из половых путей (влагалище и цервикальный канал) для *бактериоскопического и бактериологического исследований*.

Интерпретация результатов микроскопии мазков основывалась на трех вариантах заключений: «нормальный тип», «вагинит», «бактериальный вагиноз».

Забор материала для первичного бактериологического анализа осуществляли при поступлении беременных – из цервикального канала: после предварительного обнажения шейки матки в зеркалах при помощи зонда-тампона отделяемое помещалось в пробирку со средой Эймса.

Контроль микробного обсеменения половых путей предполагал забор биологического материала из цервикального канала у всех родильниц и из

полости матки только у женщин с риском осложнений пуэрперия на 2-3-и сутки (до выполнения процедуры НЧУЗК в IA группе) и 6-7-е сутки после родоразрешения. Первым этапом, после выведения шейки матки в зеркалах, брали материал для посева из цервикального канала, затем шейку матки обрабатывали стерильным тампоном с антисептиком и для взятия содержимого из полости матки уже использовали специальный шприц-аспиратор с клапаном и гибким катетером, позволяющим предотвратить попадания содержимого влагалища и цервикального канала в шприц за счет действия клапана. Затем биологический материал для культурального исследования из цервикального канала и полости матки помещали в стерильные пробирки и передавали в бактериологическую лабораторию ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8».

Инструментальная диагностика. Для оценки инволютивных процессов и изучения особенностей биофизического профиля матки всем участницам проспективного этапа проводили *ультразвуковое исследование* на 2-3-е и 6-7-е сутки после родов на аппарате Samsung Medison Accuvix XG (Корея) с применением конвексного датчика C2-6IC, 2-6 МГц и внутриволостного датчика VR5-9, 5-9 МГц. При трансвагинальной эхографии осуществлялась ультразвуковая морфометрия с измерением длины, ширины, переднезаднего размера матки, толщины ее полости и расчетом объема матки. Для калькуляции объема матки использовали формулу (1) [35]:

$$V (\text{см}^3) = \text{длина (см)} \times \text{ширина (см)} \times \text{переднезадний размер (см)} \times 0,523 \quad (1)$$

Кроме того, при ультразвуковом исследовании определяли характер структуры миометрия, содержимого полости матки, состояние швов после кесарева сечения, наличие или отсутствие патологических образований (гематом) при визуализации органов малого таза.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программ Statistica 7.0, SPSS 17 и статистических таблиц MS Excel'2013. Изначально все показатели были проверены на соответствие нормальному распределению (по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова), с последующим применением методов параметрического и непараметрического

анализа. Результаты представляли в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для сравнения номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона, для малых величин – с поправкой Йейтса. При сопоставлении относительных показателей и оценки связи между ними рассчитывали относительный риск (RR) и границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для определения степени зависимости между отдельными признаками воспользовались корреляционным анализом, с выведением коэффициентов ранговых корреляций Спирмена (r) и интерпретацией результатов по шкале Чеддока: очень слабая связь – менее 0,3, умеренная – 0,3-0,5), заметная – 0,5-0,7, высокая – 0,7-0,9 и весьма высокая – более 0,9. Количественные показатели отображали в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD), при сопоставлении которых в нормально распределенных совокупностях использовали t -критерия Стьюдента. Статистические различия признавались при уровне значимости $p < 0,05$.

Прогнозирование осложнений послеродового периода основывалось на вычислении диагностического коэффициента (ДК) и значимости всех изучаемых факторов и спецификации регрессионной логит-модели (2):

$$P = f(a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_k X_k), \quad (2)$$

где P – прогнозируемая вероятность события (осложнения пуэрперия); $f(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$ – логистическая функция; X_1, X_2, \dots, X_k – факторы, значимо влияющие на результат; $a_0, a_1, a_2, \dots, a_k$ – оцениваемые коэффициенты.

При ретроспективной и проспективной верификации прогностической модели были рассчитаны показатели точности (диагностической эффективности), чувствительности (способности модели корректно прогнозировать осложнения пуэрперия) и специфичности (способности модели правильно идентифицировать пациенток без риска патологии пуэрперия).

Диагностическая эффективность (ДЭ) логит-модели прогнозирования вычислялась по формуле (3):

$$ДЭ \% = (a + d)/n \times 100, \quad (3)$$

где a – истинно положительный результат, d – истинно отрицательный результат, n – количество наблюдений.

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) рассчитывали по формулам (4) и (5):

$$Se \% = a/(a + c) \times 100, \quad (4)$$

где a – истинно положительный результат, c – ложноотрицательный результат.

$$Sp \% = d/(b + d) \times 100, \quad (5)$$

где b – ложноположительный результат, d – истинно отрицательный результат.

Положения, выносимые на защиту:

1. Длительный безводный промежуток (более 24 ч) чаще встречается у первородящих женщин, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, сопутствующей соматической патологией, осложненным течением беременности (угрозой ее прерывание в I (52,1%) и II (55,9%) половине гестации, истмико-цервикальной недостаточностью (32,4%), отеками (25,0%), анемией (37,2%), вагинитом (41,5%), хориоамнионитом (25,02%) [$p < 0,001$]); ассоциируется с преждевременными родами ранних сроков (менее 33,6 нед – 56,4%), повышая риск рождения детей в асфиксии тяжелой степени в 5,4 раза [$p < 0,001$] и частоту осложнений пуэрперия в 1,8 раза (39,4%) [$p < 0,001$].
2. Разработанная модель прогнозирования осложнений пуэрперия после преждевременных родов с длительным безводным промежутком показала диагностическую эффективность 84,6%, чувствительность – 74,3%; специфичность – 91,2%.
3. Доказана эффективность процедуры низкочастотной ультразвуковой кавитации полости матки у рожениц группы риска для профилактики осложнений пуэрперия, позволяющей ускорить инволюцию матки, сокращая ее объем (в 2,1 раза) и толщину полости (в 3,3 раза) [$p < 0,001$], элиминировать

патогены из родовых путей [$p < 0,001$], снизить частоту воспалительной реакции крови [$p < 0,001$] и анемии [$p = 0,02$].

4. Созданный алгоритм ведения пациенток после преждевременных родов с длительным безводным промежутком уменьшает риск осложнений пуэрперия в 7,2 раза [$p < 0,001$], улучшая акушерские исходы для матери.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов гарантируется достаточно большим объемом выборки наблюдений: на ретроспективном этапе – 1013 беременных/родильниц, проспективном – 105 участниц, четким распределением пациенток по группам с соблюдением критериев сопоставимости, применением современных методов диагностики и адекватной статистической обработкой данных («Excel MS Office Professional», Statistica 7.0, SPSS 17). Научное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины.

Ключевые положения диссертационной работы представлены на X Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (г. Геленджик, 28-30 июня, 2017 г.); X Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (г. Сочи, 9-12 сентября 2017 г.); VI Межрегиональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 19-20 апреля 2018 г.); Всеармейской научно-практической конференции, посвященной 180-летию Клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, 06–07 октября 2022); Международном университетском научном Форуме «Practice Oriented Science: UAE - Russia - India» (UAE, 08 ноября 2022 г.); Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Саратов, 24 ноября 2022 г.); XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника «Week of Russian Science (WERUS-2023)» (Саратов, 18–21 апреля 2023); II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сумовские

чтения. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и неонатологии», посвященной памяти профессора А.Е. Сумовской (Саратов, 14-15 марта 2024); Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – междисциплинарный квест» (Волгоград, 22 ноября, 2024).

В завершеном виде диссертация доложена и обсуждена «25» февраля 2026 года на заседании проблемной комиссии по проблемам материнства и детства ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Личный вклад автора

Соискателем лично определена тема исследования, составлены дизайн, цель, задачи и общая научная концепция работы. Автор самостоятельно заполняла регистрационные карты участниц и вносила информацию в базу данных, лично проводила забор материала для бактериологического исследования у родильниц с риском осложнений пуэрперия. Лично соискателем собраны и проанализированы полученные результаты, написаны основные разделы диссертации. Статистическая обработка и обобщение результатов, внедрение их в практику, написание тезисов и статей, подготовка докладов, оформление свидетельств л регистрации базы данных и программы для ЭВМ проведены при личном участии автора.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует заявленной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), конкретно пунктам 2, 4, 5 паспорта специальности.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» и Перинатального центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» г. Саратов.

Теоретические наработки и достижения практических наблюдений включены в образовательным процесс ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.

Разумовского» Минздрава России – лекционный и практический материал на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 3 работы опубликованы в журналах категории К1 из списка международной базы цитирования SCOPUS. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных (1) и программы для ЭВМ (1).

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, с описанием материалов и методологии исследования, главы, содержащей обзор литературы по теме, четырех глав, в которых последовательно отражаются этапы работы и представляются результаты, разделов с обсуждением результатов, заключением и перспективами дальнейшего исследования, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и литературы, состоящего из 196 источников – 69 на русском и 127 – на иностранных языках. Иллюстративный материал работы представлен 38 таблицами и 14 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и патогенез преждевременных родов на современном этапе

Демографические проблемы в нашей стране являются отголосками глобальных проблем человечества, обусловленных убылью населения, падением рождаемости, препятствующих простому воспроизводству населения, ростом смертности. Рождаемость – одна из важных составляющих, с помощью которой оценивают демографическую ситуацию. По итогам 2023 года суммарный коэффициент рождаемости в России упал до 1,41, обновив многолетний минимум [17], несмотря на предпринятые государством эффективные социально-экономические меры для ее стимулирования. На современном этапе проблема низкой рождаемости в стране усугубляется тем, что отмечается рост гинекологической и соматической патологии среди женщин репродуктивного возраста, частоты осложнений беременности и родов.

Одним из осложнений беременности из так называемых «больших акушерских синдромов» (Great Obstetrical Syndromes) являются преждевременные роды (ПР), именно они характеризуются высокой неонатальной заболеваемостью и смертностью, риском развития осложнений пуэрперия и дородовой госпитализацией беременных [92, 170].

За последние 60 лет в мире не произошло снижения частоты ПР, она составляет 9,5% всех родов (с небольшими различиями между экономически более и менее состоятельными странами), ежегодно рождается 15 000 000 недоношенных детей [47]. На XXII Всемирном конгрессе FIGO (Рио-де-Жанейро, 2018) ПР обозначены как «не решенная» и «не решаемая» современными методами проблема. Показатели распространенности ПР в мире колеблются в диапазоне от 5 до 18% [168].

Преждевременными считаются роды, наступившие при сроке гестации от 22,0 до 36,6 недель, который установлен на основании данных о первом дне последней менструации (при регулярном менструальном цикле) и ультразвуковом

исследовании плода, выполненном в I триместре беременности. Согласно действующей классификации с учетом срока гестации выделяют экстремально ранние ПР (22-27⁶ недель), ранние ПР (28-31⁶ недель), ПР (32-33⁶ недель) и поздние ПР (34-36⁶ недель). Большинство ПР (70-80%) относят к спонтанным [24]. Причиной индуцированных ПР (20-30%) становится патология беременности или плода.

Недоношенность как основная проблема ПР, сопряжена с высоким уровнем перинатальной смертности и заболеваемости, с экстремальным риском инвалидизации, с неопределенностью прогноза, тяжесть которых обратно пропорциональна гестационному сроку [168]. Антенатальная гибель плода при ПР регистрируется в 8-13 раз чаще, чем при своевременных, а риск смерти недоношенных детей в 25-35 раз выше, чем доношенных [47].

Полиорганная незрелость недоношенного ребенка является основной причиной физических и соматических отклонений, неврологического и психического дефицита [143]. Выхаживание недоношенных детей это серьезная психологическая, медико-социальная и экономическая проблема [179].

Результаты отечественных и зарубежных научных исследований свидетельствуют о многофакторности причин спонтанных ПР [1, 23, 57, 110, 121, 138]. Изучение эпидемиологических и клинических факторов риска ПР актуально с точки зрения поиска возможных механизмов индивидуального прогнозирования, что позволит улучшить перинатальные исходы и снизить частоту и тяжесть послеродовых осложнений. Известно, что множество физиологических процессов в материнских тканях и системах органов, таких как шейка матки, миометрий и децидуальная оболочка, и системах органов плода, таких как амниохорион и плацента генерируют хорошо сбалансированное и регулируемое воспаление, необходимое для роста плода, поддержания беременности. Различные факторы риска и их сочетание могут стать триггером активации воспаления в запуске патофизиологических механизмов, приводящих к асинхронной активации общего пути родов, запускающихся преждевременно. [170]. В контексте спонтанных ПР рассматривают две группы факторов риска:

статические, которые в целом стабильны и вряд ли изменятся во время беременности, и динамические. Раннее начало половой жизни у подростков наряду с рискованным социальным поведением влечет за собой высокий инфекционно-воспалительный риск, это – воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), малосимптомные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), нарушения менструальной функции, кисты яичников, эктопическая беременность, эндометриоз, бесплодие и т.д., что свидетельствует о низком уровне соматического и репродуктивного здоровья современных подростков [22, 49, 115, 193]. Анализ возрастной группы беременных менее 18 лет показал низкий уровень медицинской грамотности несовершеннолетних, по сравнению со взрослыми первородящими, подростки рожали детей с низкой массой тела, гестационный возраст составил в среднем $36,88 \pm 2,13$ недели. [23, 193], у них чаще случались преждевременные роды [31, 112, 129, 171, 189, 196]. Юные беременные представляют собой уязвимую группу населения, которая подвергается повышенному риску материнской заболеваемости и смертности, в 70-75% случаев беременность и роды у юных матерей протекают с осложнениями, которые являются ведущей причиной смертности среди девочек-подростков в возрасте 15-17 лет во всем мире. [30, 45].

Вместе с тем растет риск ПР и в позднем репродуктивном возрасте – старше 35 лет [23], прогрессивно увеличиваясь после 40 [117] и особенно после 45 лет [126, 184].

Многочисленные публикации свидетельствуют, что вероятность наступления ПР значительно выше среди беременных из социально-экономически незащищенных групп, не имеющих стабильных условий проживания и стабильного материального благополучия, перенесших различные формы жестокого обращения, не имеющих партнерской поддержки и не заинтересованных в текущей беременности, они чаще подвержены стрессам, тревожным, депрессивным состояниям. [146, 179, 183] Риск преждевременных родов увеличивался по мере снижения уровня образования, коррелирует с регулярностью мониторинга беременности, с отношением к собственному

здоровью [184], наличием вредных привычек. На сегодняшний день доказано, что такие вредные привычки, как наркомания, курение, злоупотребление алкоголем, повышают риск ПР [23, 78, 90, 150, 167, 169, 178].

Между тем окислительный стресс, возникающий, в частности, из-за экологических проблем и поведенческих рисков, может привести к ПР через индукцию воспаления и преждевременную отмену прогестерона в миометрии. Не установлено окончательно, является ли миометрий первичной целью для токсичных веществ или наблюдаемые изменения являются вторичными по отношению к повреждениям со стороны других тканей, реагирующих на различные воздействия. M.S. Jr. Vidal et al. (2022) предполагают, что окислительный стресс вызывает выработку в клетках миометрия экзосом, которые могут транспортироваться в эпителиальные клетки амниона и клетки трофобласта хориона, что приводит к локальной выработке ИЛ-6 и TNF- α [170].

Угроза неблагоприятных акушерских исходов, в том числе ПР, возрастает при сверхфизиологических физических нагрузках во время беременности [177]. Установлена взаимосвязь вероятности наступления ПР и нарушения трофологического статуса – как ожирения, так и дефицита массы тела. Отечественные и зарубежные ученые утверждают, что ожирение в большей степени зависит от метаболического профиля каждой пациентки, чем от массы тела, является наиболее частым нарушением обмена веществ у женщин репродуктивного возраста и представляет собой серьезный фактор риска ПР, возникновения гестационного сахарного диабета и гипертензивных расстройств [23, 162, 174]. Осложнения у матери и плода возрастают по мере увеличения ожирения. Чтобы снизить материнские осложнения и неонатальную заболеваемость, связанную с беременностью, K. Addicott et al. (2024) рекомендуют снижение веса перед зачатием женщинам с ИМТ больше или равным 30. [73]. В то же время у беременных с дефицитом массы тела так же повышаются шансы ПР и рождения младенцев с недостаточным весом для срока гестации [83]. У них наблюдается дефицит витаминов и минералов. Снижение в

организме сывороточного железа, фолиевой кислоты, цинка, витамина Д является фактором риска ПР [76, 106, 113].

Среди экстрагенитальной патологии, повышающей риск ПР, особо выделяют заболевания, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция [23]. Установлено, что хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) повышает риск ПР [23, 93, 195]. Неспособность спиральных артерий трансформироваться в сосуды широкого диаметра и низкого сопротивления при ХАГ приводит к повышению сосудистого сопротивления и мальперфузии в плаценте, усугубляя эндотелиальную дисфункцию гипертензивных расстройств беременности и плацентарную недостаточность [186].

Исследования с использованием менделевской рандомизации продемонстрировали генетические доказательства в поддержку причинно-следственной связи компонентных гипертензивных индексов с неблагоприятными гестационными исходами, в связи с чем, оптимизированное управление артериальным давлением определено в качестве ключевого приоритета для улучшения акушерских и перинатальных исходов [131].

В работе S. Gao et al. (2024), на основании проведенного многоцентрового проспективного когортного анализа, выявлена связь между неудовлетворительным состоянием сердечно-сосудистой системы во время беременности в первом триместре, значительно повышающим риск неблагоприятных исходов беременности [82].

Способствует наступлению ПР мальперфузия в плаценте, лежащая в основе плацентарной недостаточности, у пациенток с аномалиями имплантации (неглубокая инвазия в децидуальную оболочку, предлежание плаценты) [27] или аномалиями мюллеровых протоков с аберрантной имплантацией из-за снижения мышечной массы матки. В этой ситуации решающую роль в патофизиологии ПР отводят ренин-ангиотензиновому пути, под контролем которого находится тонус маточно-плацентарных артерий. Повышенная активность этого пути в децидуальной оболочке может вызвать вазоконстрикцию и недостаточность кровотока в плаценте с последующим повышением сосудистой реактивности,

опосредованной сигнальным путем ренин-ангиотензина и путем PI3K/Akt/фосфатазы и гомолога тензина 10 (PTEN). Повышение регуляции PTEN через путь NF-κB ингибирует надлежащую инвазию трофобласта, а снижение контроля Akt сопряжено с развитием эндотелиальной дисфункции. Помимо канонического сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), существует еще один путь – PI3K/Akt/PTEN, участвующий в ангиогенезе и влияющий на формирование маточно- плацентарной недостаточности.

В свою очередь, плацентарная недостаточность может служить стрессовым сигналом, который повышает уровень кортиколиберина и приводит к последующим кортиколиберин-специфическим эффектам, приводящим к более раннему началу сократимости миометрия и созреванию шейки матки. С другой стороны, установлены адаптационные возможности плаценты, которая изменяет свою сосудистую сеть в областях с недостаточной перфузией. Поэтому остается предметом дискуссий, является ли гистологически подтвержденная плацентарная недостаточность фактором риска ПР [170]. Частота поражений плаценты, соответствующих материнской сосудистой мальперфузии, при ПР достигает 30%, при ПРПО – 27%. Материнская сосудистая мальперфузия диагностируется с использованием критериев, установленных Перинатальной секцией Общества детской патологии (2005) и консенсусом Amsterdam Placental Workshop Group (2016), и включает по крайней мере один из следующих признаков: изменение ворсинок и сосудистые поражения.

Не менее важное значение в этиологии невынашивания беременности принадлежит эндокринопатиям. Известно, что дисфункция щитовидной железы у матери и аутоантитела связаны с ПР [137]. Данные исследования мальтийских ученых свидетельствуют о том, что дисфункция щитовидной железы более вероятна в условиях позднего репродуктивного возраста и более высокого индекса массы тела. Кроме того, данная патология влияет на массу тела новорожденного, частоту ранних ПР и задержку развития плода. Анемия, преэклампсия, высокие показатели кесарева сечения и неонатальная заболеваемость в значительной степени связаны с гипотиреозом [187]. При

гипертиреозе значительно повышен риск ранних ПР до 34 недель беременности и, чаще, плодом с задержкой его роста и низким средним весом при рождении [122].

Беременность на фоне синдрома поликистозных яичников патогенетически характеризуется хроническим системным воспалением, инсулинорезистентностью и неопухоловой гиперандрогенией, сопряжена с повышенным риском осложнений беременности, включая гестационный диабет, задержку роста плода, ПР и преэклампсию [164].

Одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире среди беременных женщин является анемия. При этом, A. Varut et al. (2023) в своем исследовании доказали, что лишь тяжелая анемия статистически значимо связана с повышенным риском ПР (ОШ, 2,50, 95% ДИ, 1,35-4,63) [86].

Повышенный риск ПР и рождения маловесного к сроку гестации плода ассоциируется и с патологией желудочно-кишечного тракта у беременных (панкреатит, болезнь Крона, язвенный колит) [58, 60, 140, 153]. Внутрипеченочный холестаз беременных в большей степени связан с ПР на 34-36 неделе [23, 195].

Тромбоцитопения является классическим проявлением антифосфолипидного синдрома. Ряд выполненных исследований показывают, что тромбоцитопения в I триместре увеличивает риск ПР у женщин, страдающих этим заболеванием [114, 134]. Антифосфолипидный синдром (АФС), как и другие аутоиммунные заболевания, включая системную красную волчанку, недифференцированное заболевание соединительной ткани, приводят к значительному увеличению частоты сосудистой мальперфузии, сосудистой недостаточности, воспалительно-иммунных и других плацентарных поражений, повышая возможность ПР [148].

Наличие наследственной и приобретенной тромбофилии у матери может привести к повышению коагуляционного потенциала и предтромботическим состояниям во время беременности, вызывая тромботическую васкулопатию на уровне плаценты и явиться причиной ПР, особенно экстремально ранних и других осложнений гестации [98].

Не вызывает сомнений отрицательное влияние хирургических вмешательств во время беременности и травм на частоту ПР [59, 135].

Особенности акушерского и гинекологического анамнеза дополняют перечень факторов риска спонтанного досрочного завершения беременности, помимо выше перечисленных. К ним относятся врожденные и приобретенные аномалии матки [180, 182], самопроизвольные выкидыши, ПР, перенесенные ранее медицинские аборт, настоящая беременность, протекающая с угрозой прерывания беременности позволяют предполагать о возможности досрочного завершения настоящей беременности и требует проведения необходимой терапии [57, 130, 169], клинический хориоамнионит (особенно предшествующие данной беременности) увеличивает вероятность рецидива при последующей беременности примерно в 2–3 раза по сравнению с пациентками, у которых не было этого диагноза при предыдущей беременности [95], интервал между беременностями менее 18 месяцев и более 60 [119].

Женщины с угрозой выкидыша и вагинальным кровотечением в первом триместре подвергаются повышенному риску ПР [12, 70, 192]. Децидуальное кровотечение, как вагинальное, так и с образованием ретроплацентарной гематомы, также вовлечено в риск ПР. Аномальное кровотечение из-за отслойки плаценты, плохо трансформированной спиральной артерии и/или дефектного децидуального гемостаза, позволяет факторам плацентарной ткани инициировать выработку тромбина. Затем тромбин связывается с активируемыми протеазой рецепторами PAR1 и PAR3, чтобы стимулировать сократимость миометрия, повышать экспрессию ММП, ингибировать экспрессию децидуального ядерного рецептора прогестерона и индуцировать выработку ИЛ-8, что приводит к стерильной инфильтрации нейтрофилов в децидуальной оболочке [170]. Эта патология часто сочетается с инфекцией мочеполовой системы, ИППП до и во время беременности, наличием условно патогенной и патогенной флоры в половых путях [169].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) продолжает оставаться одной из главных причин невынашивания беременности и ПР, способствуя росту

репродуктивных потерь и непосредственно отражаясь на показателях перинатальной заболеваемости и смертности [23, 37, 68]. Причины ИЦН различны, могут быть как органического (перенесенные операции на шейке матки – ампутация, конизация, механические травмы в результате внутриматочных вмешательств, прерываний беременности [158], экстракорпорального оплодотворения), так и функционального характера (дефект синтеза коллагена, дисплазия соединительной ткани, инфекционно-воспалительный процесс в полости матки, цервикальном канале, во влагалище, в том числе и дисбиоз влагалища, гормональные нарушения – синдром поликистозных яичников, врожденная гиперплазия коры надпочечников, недостаточность прогестерона), иногда встречаются врожденные формы (аномалии развития матки, короткая шейка матки, генитальный инфантилизм, врожденная коллагенопатия – синдром Элерса-Данлоса или Морфана). Обычно ИЦН характеризуется досрочной дилатацией и укорочением шейки матки от 25 мм и ниже, при отсутствии сократительной активности матки во втором или в начале третьего триместра [107].

При отсутствии бактериальной этиологии ИЦН рассматривают как следствие лейкоцитарно-независимых механизмов – активации комплемента, макрофагально-опосредованного высвобождения ММП, ингибирования 15-простагландиндегидрогеназы, снижения стабильность коллагена на фоне дефицита прогестерона. Вопросы неинфекционной этиологии ИЦН изучены недостаточно. Многочисленные исследования продемонстрировали, что ИЦН и ПР ассоциированы с аномальной вагинальной микробиотой, особенно при нарушении доминирования *Lactobacillus*, преобладании комменсальных или патогенных бактерий и вирусов [3, 19, 46, 110, 121, 124, 138]. Независимо от этиологии, ИЦН потенциально может привести к ослаблению цервикального барьера и увеличению давления на плодные оболочки, потенциально подвергая их воздействию внешней среды через открытый внутренний зев. Любое состояние вследствие химических или механических воздействий может поставить под угрозу эпителиальный барьер шейки матки, предрасполагает к инфекции и

увеличивает риск ПР. Распространение локализованного воспаления в шейке матки может также повлиять на верхние гестационные ткани и привести к активации воспалительных каскадов посредством паракринной сигнализации через внеклеточные везикулы (экзосомы и микровезикулы). Эпигенетические изменения, вызванные мРНК, также могут способствовать снижению плотности эпителиального барьера [170].

Прогестерон подавляет связывание эндогенного окситоцина с рецепторами в матке, увеличивает экспрессию прогестероновых рецепторов в миометрии и снижает экспрессию рецепторов, ответственных за активацию маточного сокращения. Высокие дозы прогестерона ингибируют вызванную воспалением выработку ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) локально продуцируемый в децидуальной оболочке, вызывающий ослабление фетальных мембран и ПРПО [105, 136] Снижение локального уровня прогестерона или количества рецепторов является вероятным механизмом начала родов.

Вспомогательные методы репродукции занимают особое место при лечении бесплодия [81]. Как правило, основной контингент для использования этих методов – пациентки позднего репродуктивного возраста. Увеличение возраста матери, а вместе с ним генитальной патологии и увеличение факторов риска сопутствующих соматических заболеваний, вызывают обеспокоенность по поводу осложнений беременности. По данным FIGO одноплодная беременность, полученная с помощью ЭКО, связана с повышенным числом ПР (в два раза) и остается фактором риска ранних ПР даже после поправки на другие факторы. Увеличивается количество многоплодной беременности, которая заканчивается в большинстве случаев досрочно, из-за чрезмерного увеличения матки, приводящего к развитию маточных сокращений за счет повышения уровня сократительно-ассоциированных белков целевых контактов Cx43 и Cx26, рецепторов окситоцина, цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 и CCL2, PGE2 и PGF2 α , повышения активности коллагеназы и ПРПО. Процедуры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) провоцируют

эпигенетические изменения в эмбрионах и экстраэмбриональных тканях, проявляющихся морфологическими и функциональными аномалии плаценты, приумножая вероятность перинатальных осложнений. Две и более попытки ЭКО увеличили риск ПР в среднем в 1,4 раза. Таким образом, беременность, наступившая с помощью ВРТ, имеет более высокий риск неблагоприятных акушерских исходов, в том числе и ПР [27, 57, 120].

Инфекционно-воспалительные заболевания как острые, так и хронические является одним из самых значимых факторов ПР и ПРПО. Литературные данные свидетельствуют о влиянии перенесенной вирусной инфекции во время беременности на частоту ПР, способствуя ее увеличению [169]. Инфекция SARS-CoV-2 во время беременности вызывает широкий спектр неспецифичных поражений плаценты и связана с повышенным риском преждевременных родов и мертворождения [65, 118, 125], а осложненная пневмонией – чаще всего приводит к ПРПО и ПР [142]. В тоже время, согласно данным систематического обзора и метаанализа риска и распространенности потери беременности у женщин с COVID-19, не выявлено никаких указаний на то, что инфекция SARS-CoV-2 в I или II триместрах увеличивает риск выкидышей [103].

Не менее важная роль в возникновении ПР принадлежит вагинальному микробиому [87]. Доказано значение аэробного вагинита (АВ), характеризующегося воспалением и аномальной микрофлорой влагалища, чрезмерным ростом условно патогенных аэробных микроорганизмов, в основном кишечного происхождения и уменьшения количества *Lactobacillus spp.*, на фоне физиологического иммунодефицита во время беременности, предрасполагая к неблагоприятным исходам беременности, хориоамниониту, ПР, ПРПО до родов и мертворождению [104], бактериального вагиноза (БВ), микоплазменной инфекции [156]. В последние годы в структуре инфекционных гинекологических заболеваний нижнего отделе половых органов произошел сдвиг микроорганизмов в сторону условно-патогенных, вовлеченных в патологические процессы напрямую контактируя с плодными оболочками [87]. Распространение инфекции в амниотическую полость чаще всего происходит восходящим путем. У БВ и АВ

общие патофизиологические механизмы и воспалительные факторы. Происходит дисбаланс в местной иммунной регуляции, значительное повышение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, который играет решающую роль в качестве инициатора воспалительного процесса и ИЛ-8 – как хемоаттрактант для нейтрофилов, способствуя их миграции и активации в инфицированных областях. Реакция нейтрофилов на ИЛ-8 включает в себя высвобождение гранулярных ферментов, индукцию фагоцитоза и различные внутриклеточные и внеклеточные изменения. Этот всплеск цитокинов, по-видимому, связан с уменьшением количества лактобацилл в микробиоте влагалища. Однако стоит отметить, что аналогичное снижение лактобацилл при БВ не вызывает провоспалительной реакции, а микробные сиалидазы при БВ могут ослаблять каскад цитокинов и снижать уровень ИЛ-8 [104]. АВФ, включая БВ и смешанный вагинит, увеличивает риск ПРПО у беременных женщин, что свидетельствует о необходимости исследования влагалищной флоры во время беременности [194].

Воспалительные заболевания шейки матки – эндоцервицит – разрушение эпителиального барьера шейки матки и воспаление – являются важными триггерами ремоделирования шейки матки. Каскад воспалительных реакций в шейке матки может быть результатом инфекции, вторичной по отношению к нарушенному цервикальному барьеру, или потенциально стерильного преждевременного созревания [170].

Из хронических очагов инфекции возможен гематогенный путь поражения плаценты, вызывая виллизит, хориоамнионит. Эпидемиологические и микробиологическо-иммунологические исследования привели к выводу, что пародонтит может быть фактором риска ПР. На это указывает наличие микробной инвазии пародонта в амниотической жидкости. [181].

Пиелонефрит, цистит, бессимптомная бактериурия часто наблюдаются во время беременности. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП), связаны с осложнениями для матери и плода [67, 77, 123, 169]. ИМП является распространенным заболеванием во время беременности и может протекать симптоматически или в виде бессимптомной бактериурии. Беременные женщины

с значительной бактериурией (ASB) – это минимум 10^5 колониобразующих единиц (КОЕ) тех же бактерий на миллилитр мочи в двух последовательных выделенных культурах без каких-либо симптомов. ASB встречается у 2–15% беременных женщин. *E. coli* является причиной примерно 80% всех бессимптомных и симптоматических ИМП, в то время как стрептококки группы В являются вторым по частоте патогеном, вызывающим ИМП у беременных женщин, повышая риск развития пиелонефрита, что отражается на исходах гестации.

Результаты многонационального когортного исследования позволили выявить, что вагинальные инфекции (объединенный RR, 1,10; 95% CI, 1,02-1,20) и инфекции мочевыводящих путей (объединенный RR, 1,17; 95% CI, 1,09-1,26) во время беременности связаны с более высоким риском ПР [84]. По заключению ученых, инфекционно-воспалительный процесс приводит к повышению сократительной активности миометрия, деградации внеклеточного матрикса с ремоделированием шейки матки и амниотической мембраны, развитию манифестного хориоамнионита и синдрома системной воспалительной реакции плода (СВРП), запуская процесс ПР.

Следует отметить, что в последние годы все большее внимание уделяется генетическим исследованиям. Особый интерес представляет SPR-анализ – Surface plasmon resonance (поверхностный плазмонный резонанс), который относится к методам генетического тестирования и основан на явлении поверхностного плазмонного резонанса. Взаимное воздействие генетических факторов матери и ребенка в определении срока родов отмечается, по существующим данным, более чем в 30% случаев. Генетический анализ SPR с использованием генов кандидатов затруднен, в том числе, и из-за многофакторности исследуемого процесса. Исследование полногеномной ассоциации (GWAS) не сужает исходно круг поиска за счет ограничения его генами – кандидатами. Но полученные результаты методом GWAS требуют дальнейшего изучения связи, механизмов, вызывающих SPR. Успехи в анализе редких полиморфизмов и новых мутаций с

использованием секвестрирования нового поколения – безусловно будут достигнуты в ближайшем будущем [42].

1.2. Роль преждевременного разрыва плодных оболочек в структуре преждевременных родов. Современные принципы ведения беременности и родов, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек

ПРПО является одной из актуальных в медицинском и социально-экономическом контексте проблем современной медицины, которая остается клинической загадкой из-за своей непредсказуемости и непредотвратимости. По данным отечественной и зарубежной литературы с ПРПО сопряжены от 30 до 51% ПР [26, 28, 44, 91, 102, 175] и три основные причины неонатальной смертности (недоношенность, сепсис и гипоплазия легких). Негативные последствия данной патологии для матери ассоциированы, прежде всего, с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями [26, 46, 66, 70, 138, 144, 155].

Согласно современным представлениям ПРПО определяют, как спонтанный разрыв плодных оболочек с потерей амниотической жидкости при сроке гестации менее 37 недель. В зависимости от гестационного возраста предложено выделять два клинических фенотипа ПРПО, которые имеют различную патофизиологию – ранний и поздний. Наиболее часто используемым пограничным сроком гестации рассматривают 34 недели. ПРПО осложняет 2-4% всех одноплодных и 7-20% многоплодных беременностей. При сроке беременности до 37 недель частота ПРПО до начала родовой деятельности составляет 30-40% случаев. На основании проведенного ретроспективного поперечного исследования 11 факторов ПРПО при ПР, T. Samejima et al. (2021) определили значимые признаки: анамнез конизации шейки матки (OR 37,5, 95% ДИ: 2,31–607,1), длина шейки матки <25 мм на 28 неделе (OR 9,31, 95% ДИ: 1,76–49,3), отрицательный результат теста на *Lactobacillus* (OR 4,01, 95% ДИ: 1,18–13,7) и кровотечение во втором триместре (OR 3,35, 95% ДИ: 1,18–9,53) [116].

ПРПО представляет собой гетерогенный синдром со сложными патофизиологическими механизмами, которые включают воспаление, инфекцию, старение, окислительный стресс, материнское антифетальное отторжение, избыточную генерацию тромбина и ангиогенный дисбаланс.

Амниохориальные мембраны являются важным компонентом морфофункциональной системы «мать-плацента-плод», выполняя жизненно важные функции: механическую, иммунологическую, биохимическую и эндокринную, за счет образования защитного барьера и водонепроницаемого уплотнения слоями коллагеновой матрицы и клеток вокруг плода и амниотической жидкости. Целостность амниона обеспечивается волокнистым скелетным каркасом из стромальных мезенхимальных клеток, образующими слой фибробластов и секретирующими коллаген I, III и V типов. Предполагается роль амниона в регуляции гомеостаза амниотической жидкости, путем преобразования бикарбоната в CO_2 с помощью изоферментов карбоангидразы человека, которые синтезируются в эпителиальных клетках амниона (АЕС), и позволяют регулировать рН и оборот жидкости. Вместе с тем амниохорион обладает защитными функциями за счет его структурной непроницаемости для патогенов и выделения антимикробных пептидов (AMP). Кроме того, в эпителии амниона осуществляется синтез и метаболизм простагландинов. Плодные оболочки обладают высокой способностью преобразовывать на поздних сроках беременности биологически неактивный кортизол в активный, выделять 11β -HSD1, который находится под прямой индукцией кортизола, усиливающейся провоспалительными цитокинами. Известно, что экспрессия 11β -HSD1 в плодных оболочках возрастает по мере увеличения срока гестации, а синтез кортизола дополнительно повышается во время родов. Таким образом, для прогрессирования родов существенная роль принадлежит зрелости плода, содержанию кортизола и простагландинов.

Клетки плодной оболочки, по мере роста и деления, подвергаются теломер-зависимому клеточному старению. Повышенный окислительный стресс в плодных мембранах ускоряет процесс старения и порождает секреторные

фенотипы, связанные со старением (SASP) и повреждением (DAMP). SASP и DAMP являются паракринными сигнальными агентами из плодных оболочек, которые распространяют воспалительные сигналы через внеклеточные везикулы, в частности экзосомы и микровезикулы в другие фетоматеринские компартменты для содействия родам. Экзосомы и микровезикулы, полученные из амниотических эпителиальных клеток, вызывают воспалительные реакции в материнских тканях, имея при этом отчетливые профили груза и поверхностных белков [170].

Плодные оболочки также являются местами образования микротрещин – каналов (туннелей), созданных клеточным слущиванием или сморщиванием с деградацией базальной мембраны и матричного коллагена в результате ремоделирования мембранных клеток, позволяющих осуществлять клеточную рециркуляцию посредством локализованного воспаления [170]. Эпителиально-мезенхимальные переходы (ЭМП) облегчают клеточную миграцию, в то время как мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП) позволяет ремоделировать микротрещины и клеточные разрывы в слое амниона при посредничестве PGRMC2 и с MYC. Воспаление и окислительный стресс способствуют повторному запуску ЭМП, блокируя активацию p38 MAPK, увеличивая долю микротрещин вдоль мембран, снижая экспрессию PGRMC2 и предотвращая МЭП, что приводит к накоплению мезенхимальных клеток во внеклеточном матриксе (ECM).

В патогенезе ПР и дородового разрыва плодных оболочек особое значение уделяется преждевременной активации воспалительных и окислительных стрессовых процессор. Множество причин (инфекция, курение, алкогольная и наркозависимость, этнические особенности, диета с высоким содержанием жиров, высокий индекс массы тела, недоедание, стрессы, географическое положение, неинфекционное (то есть стерильного) воспаление) могут быть связаны с накоплением активных форм кислорода в амниотической полости. Активные формы кислорода (АФК) могут вызвать деградацию клеточного и плодного мембранного внеклеточного матрикса (ECM). Подавляющий окислительно-

восстановительный дисбаланс из-за факторов риска может нивелировать способность мембран детоксифицировать АФК и восстанавливать окислительные повреждения от этих высокореактивных молекул, что приводит к активации p38 MAPK (индуцирующим старение в плодных оболочках), укорочению теломер, клеточному старению и воспалению SASP/DAMP. Окислительный стресс, вызванный различными факторами риска ПРПО, преждевременно старит плодные оболочки, способствует их дисфункции, что влечет за собой механическое и структурное ослабление и разрыв оболочек. ПРПО – это заболевание, связанное со старением плодных оболочек. Следует отметить, что DAMP могут генерироваться независимо от старения клеток, и они в первую очередь вырабатываются в ответ на инфекцию, в частности, в ответ на молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMPs). Таким образом, неблагоприятные события беременности, связанные с инфекцией, могут вызывать DAMPS через PAMPs, а также путем индукции старения клеток [145].

Особое место в структуре причин ПРПО занимает хориоамнионит, сопровождающийся воспалительными изменениями в мембране в результате восходящей инфекции из нижних отделов полового тракта. Появление инфильтрации в амнионе и децидуальной оболочке в большей степени сопряжено с увеличением нейтрофилов, которые являются основными источниками синтеза и выделения воспалительных медиаторов (IL-8, TNF- α) и макрофагального воспалительного белка (MIP)-1 β или хемокин (CC-мотив) лиганд 4 (CCL4) – провоспалительного хемокина, привлекающим лейкоциты в очаг воспаления и связанного с матриксными металлопротеиназами (ММП) [170]. В результате воспалительной реакции нарушаются защитная –антимикробная и иммунная функции околоплодной мембраны, способствуя восходящему инфицированию и механическому разрушению / разрыву оболочек, опосредованному коллагенолизом, что в дальнейшем становится причиной ПР [145].

Патофизиология перечисленных выше заболеваний сосредоточена вокруг преждевременной активации провоспалительных путей, нарушения иммунологической функции и дисфункции в ремоделировании плодной

оболочки. Старение плодной оболочки, а также воспалительные и окислительные стрессовые пути играют ключевую роль в раннем разрыве, который неизбежно приводит к спонтанным ПР. Паракринные сигналы, состоящие из эндокринных и воспалительных медиаторов, распространяются на другие фетоматеринские компартменты, способствуя родам. Таким образом, заболевание и дисфункция плодных оболочек играют первостепенную роль в патофизиологии спонтанных ПР [185].

Разрыв плодных оболочек традиционно считался необратимым процессом: средний латентный период от разрыва плодных оболочек до родов составляет 12 дней на 20-26 неделе беременности и 4 дня на 32-34 неделе беременности. Однако в некоторых случаях разорванные плодные оболочки могут спонтанно «запечататься» [110, 161]. Эти результаты показывают, что, хотя большинство женщин, у которых произошел ПРПО, рожают спонтанно в течение нескольких дней, амнион обладает способностью к заживлению ран *in vivo*. Согласно источникам литературы, спонтанное заживление при ПРПО возможно в 7,7–9,7% наблюдений [108]. Механизм заживления фетальной ткани представляется следующим образом: воспаление подавлено до минимума, фетальная ткань обычно не васкуляризирована, а грануляционная ткань обычно не образуется. Эти характеристики заживления фетальных ран позволяют тканям заживать быстро и без рубцов. Механизмы, посредством которых амнион заживает сам по себе, представляют собой новую область исследований, в которой необходимо провести гораздо больше исследований, чтобы прояснить, как работает этот процесс заживления.

Alföldi M. et al. (2024) предложили для обеспечения временного закрытия дефекта плодных оболочек и вторичного восстановления нормального объема околоплодных вод использовать амниопластырь [75]. Амниопатч – это инвазивная лечебная методика, основанная на интраамниотическом введении материнских гемодериватов в виде тромбоконтрата и плазменного криопреципитата, способствующих агрегации коагулянтных компонентов амниопатча в области дефекта с образованием клапанной крышки. Предпосылкой

для формулирования гипотезы о потенциальном противoinфекционном и противовоспалительном действии некоагулянтных компонентов амниопластыря послужили: клиничко-академические и издательские результаты авторов, основанные на их многолетнем опыте применения амниопластыря при лечении спонтанного предвестника разрыва плодных оболочек (2008-2019 гг.), а так же документированное отсутствие клинически выраженного хориоамнионита у пациенток, леченных таким образом, при одновременном снижении частоты респираторного дистресс-синдрома новорожденных по сравнению с выжидательной тактикой. Некоагулянтные компоненты криопреципитата плазмы включают в основном природные изогемагглютинины, альбумин и растворимый плазменный фибриноген. Авторы предполагают, что благодаря своим опсонизирующим и агрегирующим свойствам они могут существенно участвовать в оптимизации внутриутробной среды за счет снижения бактериального и цитокинового заряда в амниотической жидкости [75].

ПРПО часто осложняется микробной инвазией амниона, которое определяется как наличие микроорганизмов в амниотической жидкости, независимо от наличия или отсутствия воспалительной реакции, и внутриамниотическим воспалением [26, 46, 66, 70, 138, 144, 155]. Поражение хориоамниона может быть связано с восходящим инфицированием (доминирующий путь) или с гематогенной диссеминацией в межворсинчатое пространство плаценты. Внутриамниотическое воспаление может быть обнаружено по наличию воспалительных клеток, таких как нейтрофилы или повышенной концентрации цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8), реактанта острой фазы (С-реактивного белка) или других соединений, например, ММП-8 (также известной как нейтрофильная коллагеназа) [71, 151], приводящими в каждом пятом случае (21%) к развитию гистологического хориоамнионита (ГХА). Остается предметом дискуссий, является ли воспаление причиной или следствием ПРПО. Показано, что частота возникновения микробно-ассоциированного и стерильного внутриамниотического воспаления при беременности, осложненной ПРПО, одинакова (примерно 30%). В большинстве случаев (83%) при ПРПО

наблюдается микробно-ассоциированный ГХА, при котором фиксируется более высокий уровень нейтрофильной инфильтрации амниона, приводящей к внутриамниотической и внутриутробной воспалительной реакции [3, 44, 46].

Клинический хориоамнионит – синдром, определяемый наличием у матери и плода признаков местного и системного воспаления [66, 62, 91], в основном вызывается внутриамниотической инфекцией или стерильным внутриамниотическим воспалением. Это состояние является наиболее распространенным диагнозом, связанным с инфекцией, в родильных отделениях [33, 176]. Определение клинического хориоамнионита в соответствии с инициативой reVITALize (многопрофильное сотрудничество США, созданное для стандартизации определений акушерских данных) включает необъяснимую лихорадку ($>38^{\circ}\text{C}$) в сочетании с одним или более из следующих симптомов или признаков: 1) болезненность и возбудимость матки; 2) лейкоцитоз; 3) тахикардия плода; 4) тахикардия матери; 5) зловонные выделения из влагалища.

По данным Romero R. et al. (2021) у 70% беременных с внутриамниотической инфекцией и клиническим хориоамнионитом обнаруживаются полимикробные инфекции [94]. Для диагностики внутриамниотической инфекции проводятся посевы аэробных и анаэробных бактерий, а также генитальных микоплазм; однако результаты этих тестов могут быть доступны в течение нескольких дней. Молекулярные микробиологические методы позволяют обнаружить ген рибосомальной РНК 16S для идентификации бактерий в течение нескольких часов [97]. Действительно, недавно сообщалось об успешном использовании нанопорового секвенирования, метода секвенирования ДНК в реальном времени с длительным считыванием, для диагностики внутриамниотической инфекции в течение 5–9 часов [163]. Мы предполагаем, что эта технология заменит культивирование, позволит идентифицировать внутриамниотическую инфекцию и ускорит правильный выбор соответствующих antimicrobных препаратов для матерей и новорожденных в будущем. Можно идентифицировать микроорганизмы и определить, имеют ли они гены устойчивости к antimicrobным препаратам, менее чем за 24 часа. Проведенные

исследования показали, что у большинства женщин (75%) с интраамниотической инфекцией были бактерии, культивированные из их амниотической жидкости, которые были типичными вагинальными комменсалами. И эти же бактерии были обнаружены во влагалище при выполнении амниоцентеза. Молекулярно-микробиологическое исследование амниотической жидкости у женщин с интраамниотической инфекцией показало, что бактериальные профили амниотической жидкости в значительной степени соответствовали профилям влагалища (62,5%). Эти результаты указывают на то, что восхождение из нижних отделов полового тракта является основным путем интраамниотической инфекции [95].

Беременные с ПР, осложненными ПРПО, при отсутствии противопоказаний для транспортировки, подлежат госпитализации в акушерские стационары III уровня для обследования, наблюдения, лечения, выработки тактики и определения срока родоразрешения. Хотя существует несколько тестов для подтверждения этого диагноза *post facto*, надежного метода прогнозирования ПРПО *a priori* не существует, поскольку точные патофизиологические причины или биомаркеры данной акушерской патологии неизвестны. В качестве биологических маркеров для идентификации околоплодных вод рекомендуется определение плацентарного альфа-микроглобулина-1 (PAMG-1) и белок-1-связывающего инсулиноподобного фактора роста (IGFBP-1), возможно проведение теста с нитразином, цитологического теста – симптом «папоротника» [111].

IGFBP-1 – это протеин, синтезируемый децидуальной оболочкой плода, печенью плода и матери. В высокой концентрации (в 400-700 выше, чем в материнской сыворотке крови) IGFBP-1 присутствует в амниотической жидкости после 10-12 недели гестации на протяжении всей беременности. Для идентификации IGFBP-1 в образце мазка из заднего свода влагалища с целью выявления ПРПО у женщин с угрожающими ПР разработан иммунохроматографический «прикроватный» экспресс-тест IGFBP-1 PROM TEST, для которого продемонстрированы оптимальные показатели

чувствительности, специфичности, прогностичность положительных и отрицательных результатов (SN 92,1%, SP 90,5%, PPV 87,9%, NPV 93,9%) [24], (SN 97,6%, SP 93,1%, PPV 98,4%, NPV 90,0%) [9]. Дополнительное подтверждение диагноза достигается при проведении ультразвукового исследования (олигогидроамнион), также проводится трансвагинальная цервикометрия.

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями при ПРПО и сроках гестации до 34 недель следует придерживаться выжидательной тактики с проведением токолитической терапии, профилактики респираторного дистресс-синдрома плода и назначением антибактериальных препаратов – сразу после постановки диагноза, продолжительностью не более 10 дней или до родов [24]. Вместе с тем, в исследовании Shabana Nameed G. et al. (2025) установлено, что 7-и-дневный курс терапия антибиотиками столь же эффективен, как и непрерывный режим их использования до родов, с дополнительными преимуществами в виде сокращения пребывания в неонатальной больнице и снижения рисков, связанных с антимикробными препаратами [101]. На сегодняшний день при ПРПО научно доказанными и обоснованными препаратами являются ампициллин/амоксициллин и/или эритромицин [172].

Однако в последнее десятилетие появляется все больше исследований, свидетельствующих о развитии антибиотикорезистентности с множественной лекарственной устойчивостью бактериальных агентов, вызывающих неонатальный сепсис, неблагоприятные исходы у матери [34, 41, 53, 157, 166]. В реальном контексте распространения устойчивости к антибиотикам принципиально важно назначать правильные препараты, особенно с учетом местного эпидемиологического распространения.

По мнению многих ученых пролонгирование недоношенной беременности с ПРПО связано с высоким риском хориоамнионита (от 13 до 60%), который является абсолютным и зачастую единственным показанием к оперативному родоразрешению, повышая в послеродовом периоде вероятность гнойно-септических инфекций (ГСИ) – одной из главных причин материнской

летальности [26, 46, 66, 138, 144]. При этом в послеродовом периоде у родильниц этой категории, несмотря на высокий риск реализации у них ГСИ, не предполагается проведение каких-либо лечебно-профилактических мероприятий.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность и перспективность выбранной темы диссертационного исследования.

1.3. Послеродовые осложнения. Особенности течения и осложнения пуэрперия после преждевременных родов, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек, возможности профилактики и лечения

Женщины в пуэрпериальном периоде, особенно после ПР, осложненных ПРПО и длительным безводным промежутком находятся в зоне особо повышенного риска реализации инфекционного фактора и развития ГСИ. Развитие в послеродовом и послеоперационном периоде гнойно-септических осложнений – одна из важнейших проблем в практическом акушерстве. Инфекции у родильниц являются значимой причиной пуэрпериальных осложнений, приводящих к тяжелой материнской заболеваемости и материнской смертности [9, 19, 26, 40, 46, 48, 62, 70, 155].

Разрыв плодных оболочек, длительный безводный промежуток и последующий клинический хориоамнионит – наиболее распространенный диагноз, связанный с инфекцией в родильных отделениях. Более того, это расстройство является предшественником послеродовых инфекционных заболеваний, таких как эндометрит, тазовый перитонит, раневые инфекции с образованием пуэрпериальной язвы, расхождение швов, тазовый абсцесс, септический тазовый тромбофлебит, некротизирующий фасциит, а также целый ряд других сопутствующих осложнений.

Сепсис и перитонит, как правило, возникают вследствие генерализации септического процесса. В случаях, когда основным источником инфекции являются матка и придатки, показано радикальное органоуносящее хирургическое лечение – гистерэктомия с маточными трубами, несмотря на стремление к

органосохраняющим объемам оперативного пособия в акушерстве и гинекологии [20].

После отделения последа внутренняя поверхность матки представляет собой обширную раневую поверхность, заживление которой сопряжено с воспалением – I фаза раневого процесса, затем – с эпителизацией и регенерацией эндометрия – II фаза раневого процесса.

Нарушению инволютивных процессов матки и свободному оттоку лохий могут способствовать ее перегибы, спазм внутреннего зева с задержкой сгустков в полости матки. В связи с этим, купирование воспаления в ране, а именно так рассматривается послеродовая матка, зависит от освобождения ее от инфицированных и некротических тканей. Необходимо скорейшее удаление субстрата, поддерживающего этот процесс. Темпы выздоровления родильницы с послеродовым эндометритом зависят от скорости и эффективности эвакуации содержимого полости матки, а также возможности локального воздействия лекарственных средств на эндометрий.

По данные Глобального исследования ВОЗ по сепсису у матерей (GLOSS), наиболее распространенными источниками инфекций у матерей были инфекции мочевыводящих путей (27,9%), половых путей (30%), кожи или мягких тканей (14,8%) и дыхательных путей (9%) [109]. Другие исследования также демонстрируют связь материнского сепсиса с инфекционными заболеваниями мочеполовых и дыхательных путей у беременных или недавно родивших женщин [26, 70, 89, 99, 132]. В этиологии послеродового эндометрита основное место принадлежит условно-патогенной микрофлоре и ее ассоциациям. При этом особая роль отводится *Escherichia coli* [28, 46, 74, 138].

В комплексное лечение эндометрита у родильниц включена медикаментозная терапия, которая состоит из антибактериальных, нестероидных противовоспалительных и утеротонических препаратов. Основным компонентом комплексного лечения ГСИ в послеродовом периоде является антибиотикотерапия. Антибиотики назначаются с учетом характера микрофлоры и ее чувствительности к ним. По результатам проведенных бактериологических

исследований становится очевидным возрастающее количество возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью. Бактериальные организмы, вызывающие неонатальный сепсис, развили повышенную устойчивость к обычно используемым антибиотикам. Устойчивость к противомикробным препаратам является серьезной проблемой мирового здравоохранения [34, 41, 53, 96, 99]. Распространение организмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ОР) связано с более высокими показателями заболеваемости и смертности [166].

Послеродовой эндометрит ассоциируется с условно-патогенной флорой в сочетании с остатками децидуальной или плацентарной ткани. В случае наличия патологического содержимого в полости матки, определяемого по УЗИ, больной выполняется опорожнение матки под контролем гистероскопии или без нее, механическое удаление инфицированных, некротизированных, свободно лежащих тканей различными вариантами аспирации ее содержимого.

Одним из наиболее эффективных методов санации половых путей может рассматриваться низкочастотная ультразвуковая кавитация (НЧУЗК) [21, 55, 69, 79, 127]. Этот метод давно и с успехом применяется в различных сферах медицины – хирургии, стоматологии, комбустиологии, травматологии, лечении трофических язв, офтальмологии [80, 85], гинекологии, в акушерстве – достаточно недавно, но уже с хорошими результатами [10, 21, 79, 127].

Под воздействием низкочастотного ультразвука в жидкостной среде (контактный метод) происходит кавитация, т.е. образование микропузырьков, наполненных газом и/или паром, особенно интенсивно на границе с обрабатываемыми тканями, вызывая усиление физико-химических и обменных процессов. Кавитационное барботирование, перемешивание, перемещение с большой скоростью образовавшихся пузырьков, а также их схлопывание, приводит к фрагментации, деструкции и механическому удалению сгустков крови, нежизнеспособных тканей – некрэктомии, зачастую обсемененных микробами. Под воздействием кавитации из клеточных элементов раневого отделяемого высвобождаются биологически активные вещества: лизосомальные

ферменты, хемотаксические факторы, бактерицидные катионные белки и биогенные стимуляторы, возрастает протеолитическая активность экссудата. В очаг легко проникают фагоцитирующие нейтрофилы [25].

Ультразвуковая кавитация механически повреждает стенку бактерий, грибов, изменяется ее проницаемость, а в сочетании с окислением свободными радикалами ионами водорода и кислорода, образующихся на короткий срок при распаде молекул воды, возникшей деполяризации в мембранах, устойчивость их к антибиотикам снижается и обеспечивается бактерицидный эффект, который может быть усилен добавлением в раствор антисептика. Ультразвук способствует проникновению фармакологических средств в глубину обрабатываемых тканей, зависящей от типа и состояния самой ткани, используемой мощности и времени экспозиции. Под прямым влиянием ультразвука на сосудистую стенку, мышечные, нервные и соединительнотканые волокна нормализуется микроциркуляция, увеличивается региональный кровоток в очаге воспаления и формируется коллатеральный кровоток, стимулируя естественные процессы регенерации и восстановление тканей [21, 25, 127].

Бесконтактный метод НЧУЗК – когда ткани просто орошают раствором жидкости, обработанной ультразвуковой установкой и содержащей кавитационные пузырьки – широко используют в лечении послеродовых язв промежности, при нагноении послеоперационных швов передней брюшной стенки после кесарева сечения. Регенерация тканей ускоряется не только вследствие интенсивного очищения раны, расширения кровеносного русла, за счет повышения регионарного кровотока, развития коллатеральных сосудов, но и благодаря тому, что ультразвук стимулирует синтез коллагена, созревание соединительной ткани и способствует формированию более эластичного рубца [15].

Для выполнения процедуры НЧУЗК используют различные растворы: от водного раствора хлоргексидина (0,05%), фурацилина (0,02%) и обычного физиологического раствора до различных других антисептиков/ антибиотиков/ иммуномодуляторов, разведенных в 0,9% растворе хлорида натрия.

Мищук Н.Е. с соавт. (2024) в своей работе показали, что раннее выявление отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей в послеродовом периоде и своевременное проведение НЧУЗК пациенткам с высоким риском развития воспалительных заболеваний органов малого таза способствуют предотвращению развития ГСИ [55]. Положительный опыт использования НЧУЗК подтверждают и зарубежные коллеги [79, 80, 85, 127].

Низкоинтенсивный импульсный ультразвук (LIPUS), характеризующийся неинвазивным методом стимуляции низкоинтенсивной импульсной волной, использует свои нетепловые эффекты для достижения безопасных, экономичных и удобных терапевтических результатов. LIPUS преобразуется в биохимические сигналы внутри клеток через такие пути, как кавитация, акустический поток и механическая стимуляция, регулируя молекулярные биологические механизмы и оказывая различные биологические эффекты. Молекулярно-биологические механизмы, лежащие в основе применения LIPUS в акушерстве и гинекологии, в основном включают сигнальные пути, экспрессию ключевых генов, ангиогенез, ингибирование воспаления и дифференцировку стволовых клеток, способствует регенерации мягких тканей, регуляции нервов и изменению проницаемости клеточной мембраны. Эффективно улучшает лечение субинволюции матки посредством выше указанных биологических эффектов. Ультразвук проникает в ткань напрямую, чтобы достичь места лечения, что может быть использовано для улучшения микроциркуляции в области таза, улучшения питания тканей и ускорения восстановления и регенерации.

НЧУЗК способствует ангиогенезу путем стимуляции высвобождения VEGF- α и bFGF, двух основных факторов роста, участвующих в этом процессе, из эндотелиальных клеток, а также за счет увеличения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота, фосфорилированного ERK, фосфорилированного Akt и фосфорилированного белка YAP. LIPUS способствует восстановлению различных мягких тканей. Микроэнергетическая терапия может регулировать поляризацию макрофагов, уменьшать воспаление и способствовать восстановлению тканей за счет снижения секреции воспалительных факторов, таких как IL-1 β , IL-6 и IL-8.

Она также может играть ключевую роль в восстановлении различных заболеваний, вызванных повреждением мягких тканей, путем регулирования экспрессии факторов роста VEGF- α , bFGF и TGF- β . Как клинические испытания, так и доклинические исследования показали, что LIPUS может уменьшить воспалительную реакцию и ускорить восстановление мышечных травм, и это полезное изменение может быть связано с увеличением кровотока, активированным митохондриальным биогенезом и эффектами антиоксидантного стресса [127, 141, 147]. Qin Y. et al. (2022) в своем исследовании обнаружили, что LIPUS с интенсивностью 60 мВт/см² может значительно способствовать регенерации мышц, оказывая противовоспалительное действие посредством индукции фенотипического переключения макрофагов с M1 на M2, возможно, достигаемого путем повышения экспрессии FZD5 в пути WNT и усиления ядерной транслокации β -катенина в макрофагах [128].

Применение этого метода позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на родильницу, снизить количество хирургических операций, повысить эффективность антибактериальной терапии, сократить длительность пребывания в стационаре и минимизировать экономические затраты.

Ультразвуковая кавитация – это современный метод лечения и профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза за счет воздействия на ткани ультразвука низкой частоты. Разрушая «биопленку» патогенных микроорганизмов, инфекция уничтожается и вымывается с поверхности слизистой оболочки. Также происходит микромассажное воздействие, улучшается кровообращение и ускоряется заживление тканей, поврежденных воспалением. Эффективность этого метода лечения у пациенток с хроническим эндометритом подтверждена контролем УЗИ, который показал увеличение толщины эндометрия и восстановления его структуры [15, 54]. По данным Аполихиной И.А. и соавт. (2020), включение ультразвуковых кавитационных воздействий в комплекс физиотерапевтических мероприятий у женщин с генитальными инфекциями нижнего отдела репродуктивного тракта позволяет повысить эффективность этиотропной терапии и способствует

восстановлению функциональной активности нейтрофилов и гуморальных факторов шеечной слизи, обеспечивая эффективную защиту от рецидива воспалительного процесса в дальнейшем [4].

Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных решению проблем лечения и профилактики ГСИ у родильниц, в доступной литературе мы не нашли свидетельств о комплексном изучении осложнений пуэрперия после ПР с длительным БП, а также использовании метода НЧУЗК у данной категории пациенток, что и стало основанием для выполнения настоящей работы.

**ГЛАВА 2. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ
БЕЗВОДНОГО ПРОМЕЖУТКА. ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ
БЕЗВОДНОГО ПРОМЕЖУТКА НА ЧАСТОТУ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПУЭРПЕРИЯ**

На первом этапе настоящего исследования проведен ретроспективный анализ историй преждевременных родов (ПР) по данным перинатального центра ГУЗ «Саратовская Городская клиническая больница № 8» за период 2014-2018 годы для выявления частоты и структуры осложнений пуэрперия и определения влияния длительности безводного промежутка (БП) при ПР на риск патологического течения послеродового периода [38]. За пятилетний период зарегистрировано 26488 родов, из них ПР – 2392 (9,03%), осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) – 1075/2392 (44,9%).

В основную группу были включены 188 женщин, одноплодная беременность которых завершилась ПР с ПРПО и БП более 24 часов, в группу сравнения – 825 пациенток с одноплодными ПР при БП менее 24 часов.

Возраст респонденток, составивших ретроспективные группы, находился в интервале от 17 до 45 лет (рисунок 2, таблица 1).

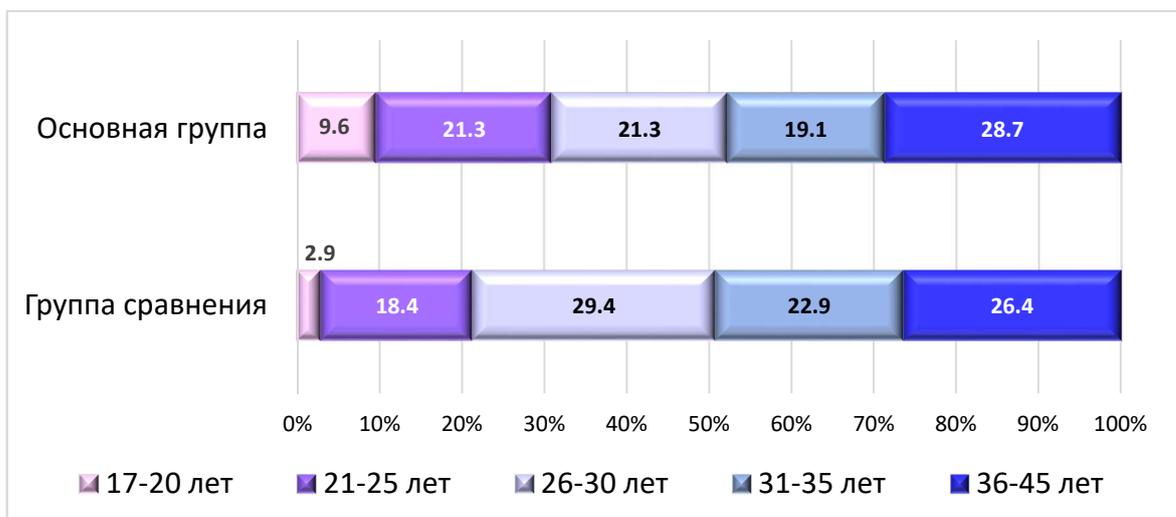


Рисунок 2 – Распределение пациенток в группах по возрасту

Удельный вес участниц «юного» возраста (до 20 лет включительно) в основной группе в 3,3 раза превышал долю беременных этой возрастной категории в группе сравнения [$p < 0,001$], а процентное число женщин в возрасте от 26 до 30 лет в группе с длительным БП статистически значимо (в 1,4 раза) было ниже аналогичного параметра группы сравнения [$p = 0,03$] (таблица 1).

Вместе с тем значения среднего возраста пациенток обеих групп не имели существенных различий (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациенток в группах по возрасту

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	<i>p</i>	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
17-20 лет	18 (9,6)	24 (2,9)	17,12	<0,001	3,29 1,82;5,94
21-25 лет	40 (21,3)	152 (18,4)	0,81	0,37	–
26-30 лет	40 (21,3)	243 (29,4)	5,09	0,03	1,38 1,03;1,86
31-35 лет	36 (19,1)	188 (22,9)	1,18	0,28	–
36-45 лет	54 (28,7)	218 (26,4)	0,41	0,52	–
			Значение t- Стьюдента	<i>p</i>	
Средний возраст, лет – М (SD)	30,0 (7,3)	30,7 (6,8)	0,07	0,94	–

В основной группе доля участниц с предстоящими первыми родами незначительно превышала число повторнородящих [$\chi^2 = 2,72$, $p = 0,10$; RR 1,19 95%ДИ 0,97;1,45]. В то время, как в группе сравнения преобладали повторнородящие – в 1,3 раза [$\chi^2 = 22,81$, $p < 0,001$; RR 1,27 95%ДИ 1,15;1,40].

При сопоставлении данных установлено, что длительный БП чаще фиксировался у первородящих: 102/188 (54,3%) – в основной группе против 364/825 (44,1%) – в группе сравнения [$p = 0,01$] (таблица 2). При этом процент встречаемости первобеременных в основной группе был значительно ниже (в 1,4 раза) показателя группы сравнения [$p = 0,01$].

Таблица 2 – Сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза в группах обследуемых

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Первобеременные	50 (26,6)	309 (37,4)	7,89	0,01	1,41 1,09;1,81
Первородящие	102 (54,3)	364 (44,1)	6,33	0,01	1,23 1,06;1,43
Роды в анамнезе	86 (45,7)	461 (55,9)	6,33	0,01	1,22 1,03;1,44
ПР в анамнезе	29 (15,4)	134 (16,2)	0,08	0,78	–
Аборты	47 (25,0)	127 (15,4)	9,93	0,002	1,62 1,21;2,18
Выкидыш самопроизвольный / несостоявшийся	73 (38,8)	152 (18,4)	36,90	<0,001	2,11 1,68;2,65
Внематочная беременность	0 (0,0)	30 (3,6)	7,05	0,01	–
Привычное невынашивание беременности в анамнезе	4 (2,1)	36 (4,5)	2,02	0,16	–
Бесплодие	21 (11,2)	47 (5,7)	7,32	0,01	1,96 1,20;3,20
Воспалительные заболевания половых органов	62 (33,0)	212 (25,7)	4,11	0,04	1,28 1,02;1,62
Доброкачественная патология шейки матки	76 (40,4)	418 (50,7)	6,43	0,01	1,25 1,04;1,51
Нарушения менструального цикла	21 (11,2)	42 (5,1)	9,70	0,002	2,19 1,33;3,62
Новообразования / кисты яичников	4 (2,1)	60 (7,3)	6,85	0,01	3,42 1,26;9,29
Лейомиома матки	25 (13,3)	115 (13,9)	0,05	0,82	–
Полип эндометрия	4 (2,1)	24 (2,9)	0,35	0,56	–
Генитальный эндометриоз	61 (32,4)	105 (12,7)	43,45	<0,001	2,55 1,94;3,35
Мастопатия	0 (0,0)	24 (2,9)	5,60	0,02	–

Частота ПР в анамнезе была сопоставима – в каждом шестом наблюдении (таблица 2). Также отсутствовала статистическая разница в группах доли пациенток с привычным невынашиванием беременности. Однако в анамнезе респонденток основной группы чаще по отношению к аналогичным параметрам группы сравнения прослеживались самопроизвольные выкидыши – в 2,1 раза [$p < 0,001$], аборты – в 1,6 раза [$p = 0,002$], бесплодие – в 2 раза [$p = 0,01$], нарушения менструального цикла – в 2,2 раза [$p = 0,002$], генитальный эндометриоз – в 2,5 раза [$p < 0,001$] и хронические воспалительные заболевания половых органов – в

1,3 раза [$p = 0,04$] (таблица 2). Вместе с тем у беременных с длительным БП значительно реже фиксировались: доброкачественная патология шейки матки – в 1,2 раза [$p = 0,01$], мастопатия [$p = 0,02$], перенесенные операции по поводу внематочной беременности [$p = 0,01$] и новообразований яичников – в 3,4 раза [$p = 0,01$].

Необходимо отметить, что соматически здоровы лишь 33/188 (17,5%) женщин в основной группе, с установлением статистической межгрупповой разницы (в 2,4 раза) с показателем группы сравнения – 61/825 (7,4%) [$p < 0,001$] (таблица 3).

Таблица 3 – Сопоставление частоты встречаемости соматической патологии в группах женщин с преждевременными родами

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Отсутствие соматической патологии	33 (17,5)	61 (7,4)	18,77	<0,001	2,37 1,60;3,52
Заболевания сердечно-сосудистой системы	58 (30,8)	304 (36,8)	2,40	0,12	–
Вегетососудистая дистония	22 (11,7)	145 (17,7)	3,84	0,05	–
Хроническая артериальная гипертензия	21 (11,2)	73 (8,8)	0,98	0,32	–
Пороки сердца	4 (2,1)	12 (1,5)	0,45	0,51	–
Варикозная болезнь	11 (5,9)	73 (8,8)	1,81	0,18	–
Заболевания желудочно-кишечного тракта	47 (25,0)	152 (18,4)	4,19	0,04	1,36 1,02;1,81
Гастрит	21 (11,2)	42 (5,1)	9,70	0,002	2,19 1,33;3,62
Холецистит	10 (5,3)	36 (4,4)	0,32	0,57	–
Панкреатит	0 (0,0)	12 (1,5)	2,77	0,10	–
Гепатит	8 (4,3)	31 (3,7)	0,10	0,75	–
Колит	8 (4,3)	7 (0,8)	12,18	<0,001	5,02 1,84;13,66
Геморрой	0 (0,0)	24 (2,9)	5,60	0,02	–
Патология мочевыделительной системы	65 (34,6)	127 (15,4)	36,67	<0,001	2,25 1,74;2,89
Нефроптоз	4 (2,1)	12 (1,5)	0,45	0,51	–
Пиелонефрит	17 (9,0)	73 (8,8)	0,01	0,93	–
Киста почки	4 (2,1)	7 (0,8)	2,33	0,13	–
Мочекаменная болезнь	10 (5,3)	17 (2,1)	6,27	0,01	2,58 1,20;5,55
Цистит	30 (16,0)	18 (2,2)	64,37	<0,001	7,31 4,17;12,84

Окончание таблицы 3 – Сопоставление частоты встречаемости соматической патологии в группах женщин с преждевременными родами

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Заболевания ЛОР-органов	40 (21,3)	108 (13,1)	8,22	0,005	1,63 1,17;2,25
Ринит	0 (0,0)	6 (0,7)	1,38	0,24	–
Тонзиллит	40 (21,3)	85 (10,3)	17,05	<0,001	2,07 1,47;2,90
Гайморит	0 (0,0)	18 (2,2)	4,18	0,04	–
Хронический бронхит	11 (5,9)	0 (0,0)	48,80	<0,001	–
Патология щитовидной железы	29 (15,4)	121 (14,6)	0,07	0,79	–
Гиперплазия	11 (5,9)	31 (3,7)	1,69	0,19	–
Гипотиреоз	8 (4,3)	31 (3,7)	0,10	0,75	–
Узловой зоб	4 (2,1)	36 (4,4)	2,02	0,16	–
Аутоиммунный тиреоидит	4 (2,1)	18 (2,2)	0,002	0,96	–
Диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз	2 (1,1)	5 (0,6)	0,47	0,49	–
Сахарный диабет	8 (4,3)	6 (0,7)	13,98	<0,001	5,85 2,05;16,67
Ожирение	33 (17,5)	152 (18,4)	0,08	0,78	–
Дефицит массы тела	4 (2,1)	31 (3,7)	1,22	0,27	–
Патология органов зрения	40 (21,3)	207 (25,0)	1,21	0,27	–
Миопия	29 (15,4)	176 (21,3)	3,31	0,07	–
Астигматизм	11 (5,9)	31 (3,7)	1,69	0,19	–
В20 – болезнь, вызванная ВИЧ	6 (3,2)	12 (1,5)	2,65	0,10	–

В структуре экстрагенитальной патологии практически с одинаковой частотой в обеих группах выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы – у трети пациенток, органов зрения – у четверти, щитовидной железы – у каждой седьмой, ожирение – у каждой шестой (таблица 3). Тем не менее у беременных основной группы чаще (суммарно – в 1,4 раза) регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [p = 0,04]. При этом частота встречаемости хронического гастрита в анамнезе женщин с длительным БП в 2,2 раза превышала значение группы сравнения [p = 0,002], колита – в 5,0 раз [p <0,001], а клинические симптомы геморроя диагностировались только у пациенток группы сравнения [p = 0,02].

Похожая ситуация наблюдалась при анализе структуры нозологий патологии органов мочевыделительной системы, доля которых в основной группе

суммарно (у трети беременных) была выше аналогичного показателя группы сравнения в 2,3 раза [$p < 0,001$], с установлением статистической межгрупповой разницы удельного веса мочекаменной болезни [$p = 0,01$] и цистита [$p < 0,001$] (таблица 3).

Общая частота встречаемости отоларингопатологии (заболеваний ЛОР-органов) в анамнезе женщин с длительным БП превышала показатель группы сравнения в 1,6 раза (у каждой пятой) [$p = 0,005$], с доминированием в основной группе хронического тонзиллита – в 2 раза [$p < 0,001$].

Значительно реже среди беременных с ПР и длительным БП, но с обнаружением значимых отличий с группой сравнения, отмечались в анамнезе хронический бронхит и сахарный диабет (таблица 3).

При тщательном учете имеющейся информации об особенностях течения настоящей беременности до момента госпитализации женщин в перинатальный центр с ПРПО отсутствие патологии в группах зафиксировано в малом количестве наблюдений: гладкое течение гестации отмечено у 11/188 (5,9%) женщин основной группы и 54/825 (6,5%) – группы сравнения (таблица 4). Также не были выявлены статистические различия в частоте развития токсикоза I половины, протеинурии, гепатоза, многоводия, гестационного сахарного диабета (ГСД), гестационного пиелонефрита и острых респираторных вирусных заболеваний.

Вместе с тем, в группе пациенток с длительным БП удельный вес констатации симптомов угрожающего прерывания и в I, и во II половине беременности в 1,6 раза превышал аналогичные параметры группы сравнения, истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) – в 1,7 раза, отеков – в 3,4 раза, вагинита – в 2,1 раза, анемии – в 1,9 раза, хориоамнионита – в 7,4 раза [$p < 0,001$] (таблица 4). При этом в основной группе была значительно ниже доля таких осложнений гестации, как нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК), маловодие – в 1,4 раза [$p = 0,01$], задержка роста плода (ЗРП) – в 1,6 раза [$p = 0,04$], гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) – в 2,0 раза и умеренная преэклампсия (ПЭ) [$p < 0,001$].

Таблица 4 – Сопоставление частоты осложнений гестации в группах женщин с преждевременными родами

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Гладкое течение гестации	11 (5,9)	54 (6,5)	0,12	0,73	–
Токсикоз I половины	36 (19,1)	188 (22,8)	1,18	0,28	–
Угрожающий выкидыш	98 (52,1)	273 (33,1)	23,91	<0,001	1,57 1,33;1,86
Угроза прерывания во II половине гестации	105 (55,9)	279 (33,8)	31,58	<0,001	1,65 1,41;1,94
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	44 (23,4)	269 (32,6)	6,07	0,01	1,39 1,06;1,84
Задержка роста плода	18 (9,6)	126 (15,3)	4,08	0,04	1,60 1,00;2,55
Многоводие	11 (5,9)	42 (5,1)	0,18	0,67	–
Маловодие	40 (21,3)	251 (30,4)	6,26	0,01	1,43 1,07;1,92
Истмико-цервикальная недостаточность	61 (32,4)	155 (18,8)	17,03	<0,001	1,73 1,35;2,22
Отеки	47 (25,0)	60 (7,3)	50,93	<0,001	3,44 2,43;4,87
Протеинурия	5 (2,7)	18 (2,2)	0,16	0,69	–
Гестационная артериальная гипертензия	22 (11,7)	189 (22,9)	11,66	<0,001	1,96 1,30;2,96
Преэклампсия умеренная	0 (0,0)	98 (11,9)	24,72	<0,001	–
Гепатоз	4 (2,1)	36 (4,4)	2,02	0,16	–
Гестационный сахарный диабет	15 (8,0)	98 (11,9)	2,35	0,13	–
Гестационный пиелонефрит	19 (10,1)	79 (9,6)	0,05	0,83	–
Вагинит	78 (41,5)	164 (19,9)	39,33	<0,001	2,09 1,68;2,60
Вагиноз	44 (23,4)	157 (19,0)	1,84	0,18	–
Хориоамнионит	47 (25,0)	28 (3,4)	104,26	<0,001	7,37 4,74;11,44
Анемия	70 (37,2)	165 (20,0)	25,52	<0,001	1,86 1,48;2,34
Острые респираторные вирусные заболевания	45 (23,9)	255 (30,9)	3,57	0,06	–

При сравнении результатов лабораторного обследования беременных с ПРПО, в период нахождения их в перинатальном центре, установлено, что снижение уровня гемоглобина в крови (менее 110 г/л) и повышение С-реактивного белка (СРБ) регистрировались у большего числа респонденток основной группы, соответственно, в 2,2 и 3,7 раза [p <0,001]. В то время, как

частота выявления лейкоцитоза (более $14 \times 10^9/\text{л}$) в крови беременных обеих групп была сопоставима (таблица 5).

Таблица 5 – Сопоставление результатов лабораторного обследования в группах женщин с преждевременными родами

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	<i>p</i>	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Отклонения гематологических показателей					
Повышение уровня лейкоцитов в крови, более $14 \times 10^9/\text{л}$	36 (19,1)	145 (17,6)	0,26	0,61	–
Снижение уровня гемоглобина в крови, менее 110 г/л	36 (19,1)	73 (8,8)	16,92	<0,001	2,16 1,50;3,12
Повышение уровня СРБ, более 10 мг/л	15 (8,0)	18 (2,2)	16,33	<0,001	3,66 1,88;7,12
Результаты бактериоскопического исследования отделяемого половых путей					
Нормальный тип мазка	97 (51,6)	479 (58,1)	2,61	0,11	–
Вагинит	55 (29,3)	164 (19,9)	7,94	0,005	1,47 1,13;1,91
Бактериальный вагиноз	36 (19,1)	182 (22,0)	0,77	0,38	–
Результаты бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала					
Роста нет	4 (2,1)	158 (19,1)	33,03	<0,001	9,00 3,38;23,97
Рост бактерий, не более 10^4 КОЕ/мл	76 (40,4)	389 (47,1)	2,79	0,09	–
<i>Escherichia coli</i> , более 10^4 КОЕ/мл	29 (15,4)	67 (8,1)	9,52	0,003	2,06 1,29;3,30
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , более 10^4 КОЕ/мл	11 (5,9)	42 (5,1)	0,18	0,67	–
<i>Staphylococcus aureus</i> , более 10^4 КОЕ/мл	4 (2,1)	17 (2,1)	0,003	0,95	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , более 10^4 КОЕ/мл	11 (5,9)	23 (2,8)	4,43	0,04	2,17 1,04;4,53
<i>Enterococcus faecalis</i> , более 10^4 КОЕ/мл	18 (9,6)	42 (5,1)	5,52	0,02	1,97 1,11;3,51
<i>Candida albicans</i> , более 10^4 КОЕ/мл	18 (9,6)	49 (5,9)	3,28	0,07	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , более 10^4 КОЕ/мл	7 (3,7)	31 (3,7)	0,00	0,98	–
<i>Enterobacter cloacae</i> , более 10^4 КОЕ/мл	7 (3,7)	6 (0,7)	10,85	<0,001	5,28 1,75;15,90
<i>Leptotrix</i> более 10^4 КОЕ/мл	3 (1,6)	0 (0,0)	13,20	<0,001	

Сопоставление результатов бактериоскопического исследования отделяемого половых путей показало отсутствие значимых межгрупповых различий в частоте диагностики нормального типа мазка – у каждой второй пациентки и бактериального вагиноза – у каждой пятой (таблица 5). Однако в

основной группе доля женщин с лабораторными критериями вагинита в 1,5 раза превышала аналогичный показатель группы сравнения [$p = 0,005$].

По данным бактериологического исследования отрицательный результат (отсутствие роста бактерий в отделяемом из цервикального канала) получен лишь у 2,1% беременных с длительным БП, что было меньше параметра группы сравнения в 9,0 раз [$p < 0,001$] (таблица 5). При этом в основной группе чаще выделялись патогены в клинически значимом титре – более 10^4 КОЕ/мл: в 2 раза – *Escherichia coli* [$p = 0,003$], *Staphylococcus epidermidis* [$p = 0,04$], *Enterococcus faecalis* [$p = 0,02$], в 5,3 раза – *Enterobacter cloacae* [$p < 0,001$] по отношению к значениям группы сравнения (таблица 5). Доля заключений, соответствующих нормальным критериям (рост микроорганизмов в титре не более 10^4 КОЕ/мл), прослеживалась в группах практически одинаково.

Распределение участниц групп с учетом сроков родоразрешения представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Сроки гестации и варианты родоразрешения в группах женщин с преждевременными родами

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Сроки родоразрешения					
22,0 – 27,6 нед – экстремально ранние	33 (17,6)	13 (1,6)	90,17	<0,001	11,14 5,98;20,7
28,0 – 31,6 нед – очень ранние	44 (23,4)	24 (2,9)	102,7	<0,001	8,05 5,02;12,89
32,0 – 33,6 нед – умеренные (ранние)	29 (15,4)	32 (3,9)	36,07	<0,001	3,98 2,47;6,41
34,0 – 36,6 нед – поздние	82 (43,6)	756 (91,6)	247,0	<0,001	2,10 1,78;2,48
Варианты родоразрешения					
Роды через естественные родовые пути	113 (60,1)	661 (80,1)	34,02	<0,001	1,33 1,18;1,51
Кесарево сечение	75 (39,9)	164 (19,9)	34,02	<0,001	2,01 1,61;2,51

В основной группе преобладали ПР ранних сроков (менее 33,6 нед) – суммарно 106/188 (56,4%) против 69/825 (8,4%) – в группе сравнения [$\chi^2 = 247,04$, $p < 0,001$; RR 6,74 95%ДИ 5,21;8,73]. При этом удельный вес экстремально ранних

ПР при длительном БП был выше в 11 раз, очень ранних – в 8 раз, умеренных (ранних) – в 4 раза [$p < 0,001$] (таблица 6). А доля поздних ПР в основной группе была ниже показателя группы сравнения в 2 раза [$p < 0,001$].

Родоразрешение через естественные родовые пути чаще регистрировалось в группе сравнения (в 1,3 раза), а оперативные роды преобладали (в 2 раза) в основной группе [$p < 0,001$] (таблица 6).

При изучении продолжительности БП в зависимости от сроков гестации у респонденток основной группы установлено, что временной период с момента ПРПО варьировал от 24 часов до 45-и суток. Максимальные сроки пролонгирования беременности (более 10-и суток) при ПРПО с большей частотой регистрировались при интервалах 22,0-27,6 недель – 27/33 (81,8%) и 28,0-31,6 недель – 24/44 (54,6%) (таблица 7).

Таблица 7 – Продолжительность безводного промежутка и родоразрешение в зависимости от срока гестации в основной группе

Показатель	Основная группа (n=188)				p
	Срок гестации (недели)				
	22,0-27,6 (n=33)	28,0-31,6 (n=44)	32,0-33,6 (n=29)	34,0-36,6 (n=82)	
	1	2	3	4	
Продолжительность безводного промежутка от 24 до 48 часов, n (%)	0 (0,0)	3 (6,8)	2 (6,9)	72 (87,8)	$p^{1-2}=0,13$ $p^{1-3}=0,13$ $p^{1-4}<0,001$ $p^{2-3}=0,99$ $p^{2-4}<0,001$ $p^{3-4}<0,001$
от 49 ч до 10-и суток, n (%)	6 (18,2)	17 (38,6)	21 (72,4)	10 (12,2)	$p^{1-2}=0,05$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}=0,40$ $p^{2-3}=0,005$ $p^{2-4}<0,001$ $p^{3-4}<0,001$
более 10-и суток, n (%)	27 (81,8)	24 (54,6)	6 (20,7)	0 (0,0)	$p^{1-2}=0,01$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}<0,001$ $p^{2-3}=0,005$ $p^{2-4}<0,001$ $p^{3-4}<0,001$

Окончание таблицы 7 – Продолжительность безводного промежутка и родоразрешение в зависимости от срока гестации в основной группе

Показатель	Основная группа (n=188) Срок гестации (недели)				p
	22,0-27,6 (n=33)	28,0-31,6 (n=44)	32,0-33,6 (n=29)	34,0-36,6 (n=82)	
	1	2	3	4	
Кесарево сечение, n (%)	6 (18,2)	28 (63,6)	22 (75,9)	19 (23,2)	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{1-4} = 0,56$ $p^{2-3} = 0,27$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$

По мере увеличения сроков гестации наблюдалось снижение частоты использования выжидательной тактики, и в 34,0-36,6 недель время безводного промежутка у большинства женщин не превышало 48 часов – 72/82 (87,8%) (таблица 7).

Также необходимо отметить, что вероятность оперативного родоразрешения при ПР, осложненных ПРПО с длительным БП, статистически значимо возрастала в сроки 28-31,6 и 32,0-33,6 недель по отношению к числу выполнения кесарева сечения (КС) в период гестации 22-27,6 недель, соответственно, в 3,5 [$\chi^2 = 15,80$, $p < 0,001$; RR 3,50 95%ДИ 1,64;7,47] и 4,2 раза [$\chi^2 = 20,74$, $p < 0,001$; RR 4,17 95%ДИ 1,97;8,85] (таблица 7). Похожая ситуация прослежена при сравнении данных с частотой КС при поздних ПР (34-36,6 нед): при очень ранних ПР риск оперативного родоразрешения увеличивался в 2,7 раза [$\chi^2 = 20,05$, $p < 0,001$; RR 2,75 95%ДИ 1,75;4,32], при умеренных ПР – в 3,3 раза [$\chi^2 = 25,54$, $p < 0,001$; RR 3,27 95%ДИ 2,10;5,11] (таблица 7).

Показаниями к операции кесарева сечения (КС) в группах являлись (рисунок 3): хориоамнионит – в основной группе – 47/75 (62,7%) против 28/164 (17,1%) – в группе сравнения [$\chi^2 = 49,68$, $p < 0,001$; RR 3,67 95%ДИ 2,51;5,37], критическое снижение индекса амниотической жидкости / абсолютное маловодие при сонографии – 11/75 (14,7%) против 0/164 (0,0%), соответственно [$\chi^2 = 25,21$, $p < 0,001$], острый дистресс плода при отсутствии условий для быстрого

родоразрешения – 5/75 (6,7%) против 40/164 (24,4%), соответственно [$\chi^2 = 10,58$, $p = 0,002$; RR 3,66 95%ДИ 1,50;8,90], сочетание активной родовой деятельности при наличии рубца на матке и отказ женщины от консервативных родов – 7/75 (9,3%) в основной группе против 37/164 (22,5%) в группе сравнения [$\chi^2 = 5,99$, $p = 0,015$; RR 2,42 95%ДИ 1,13;5,17], аномалии сократительной деятельности матки – соответственно: 5/75 (6,7%) против 38/164 (23,2%) [$\chi^2 = 9,50$, $p = 0,003$; RR 3,48 95%ДИ 1,43;8,48], плацентарная недостаточность в стадии декомпенсации (НМПК 2-3 в сочетании с ЗРП 3 степени) – 0/75 (0,0%) против 21/164 (12,8%) [$\chi^2 = 10,53$, $p = 0,002$].

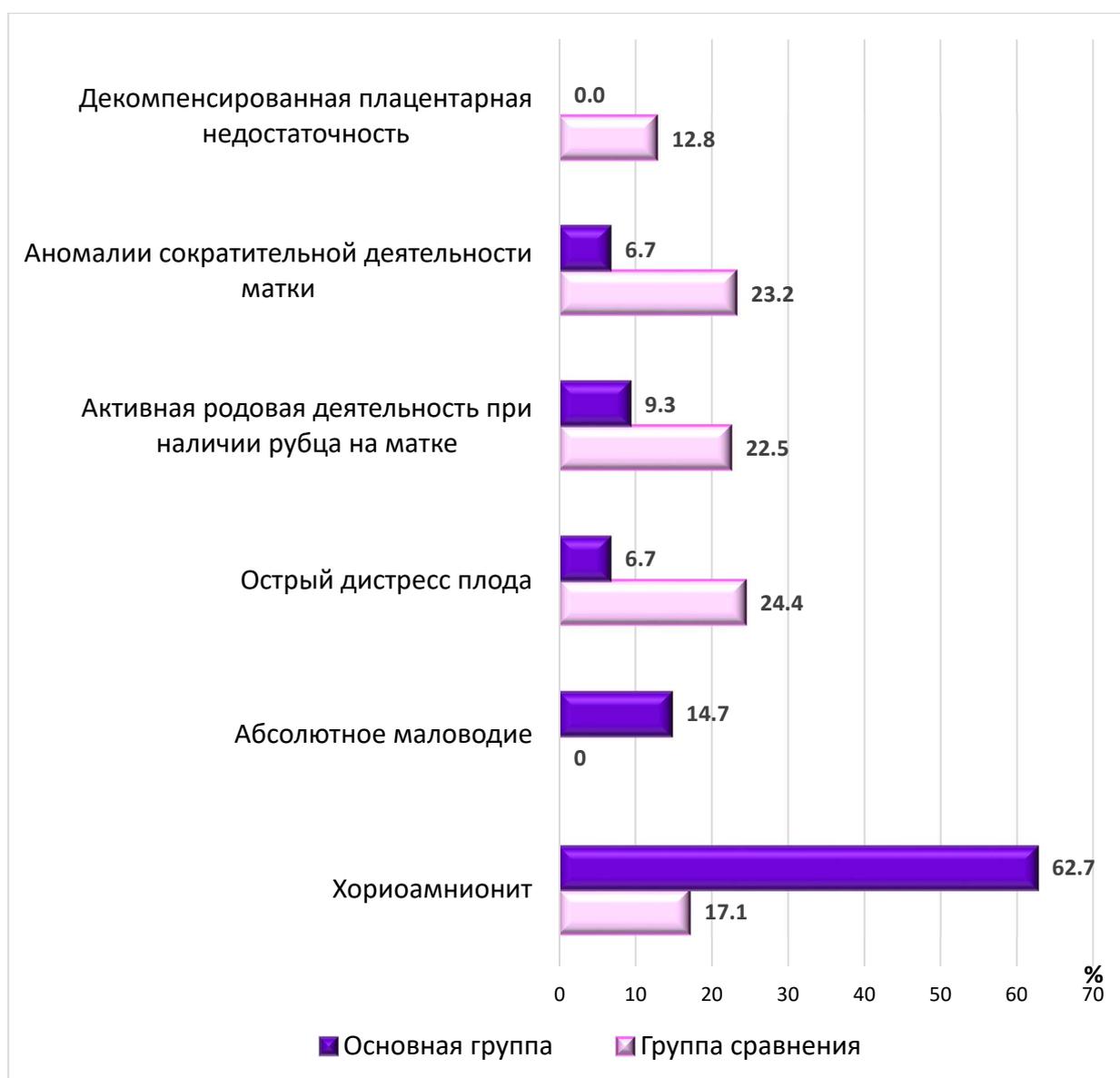


Рисунок 3 – Сопоставление показаний к операции кесарева сечения при преждевременных родах в зависимости от длительности безводного промежутка

Среди осложнений родового акта при естественном родоразрешении практически с одинаковой частотой в группах, не превышая 5,9% фиксировались аномалии сократительной деятельности матки (таблица 8).

Таблица 8 – Осложнения родового акта и перинатальные исходы в группах женщин с преждевременными родами

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Осложнения родового акта					
Аномалии родовой деятельности	11 (5,9)	42 (5,1)	0,18	0,67	–
Острый дистресс плода	8 (4,2)	145 (17,6)	21,19	<0,001	4,13 2,06;8,27
Гипертермия	4 (2,01)	0 (0,0)	17,62	<0,001	–
Интимное прикрепление плаценты	11 (5,9)	18 (2,2)	7,41	0,01	2,68 1,29; 5,58
Перинатальные исходы					
Мальчик	103 (54,8)	529 (64,1)	5,69	0,02	1,17 1,02;1,35
Девочка	85 (45,2)	296 (35,9)	5,69	0,02	1,26 1,05;1,51
Асфиксия тяжелой степени (1-3 балла по Апгар)	39 (20,7)	32 (3,9)	66,82	<0,001	5,35 3,45;8,30
Асфиксия умеренная (4-7 баллов по Апгар)	144 (76,6)	770 (93,3)	48,64	<0,001	1,22 1,12;1,32
Удовлетворительное состояние (8-9 баллов по Апгар)	5 (2,7)	23 (2,8)	0,01	0,92	–

Вместе с тем, в основной группе, несмотря на малое количество наблюдений, чаще выявлялись гипертермия в родах [$p < 0,001$] и интимное прикрепление плаценты [$p = 0,01$]. В то время, как в группе сравнения число случаев диагностики острого дистресса плода в родах превышало показатель основной группы в 4,1 раза [$p < 0,001$] (таблица 8).

ПР, осложненные ПРПО, в большей степени ассоциировались с рождением мальчиков – в 1,7 раза: суммарно в обеих группах 632/1013 (62,4%) против 381/1013 (37,6%) – девочек [$\chi^2 = 124,39$, $p < 0,001$; RR 1,66 95%ДИ 1,51;1,82]. Однако, если в группе с длительным БП доля недоношенных новорожденных мужского пола лишь незначительно превалировала над числом рожденных женского пола [$\chi^2 = 3,45$, $p = 0,06$; RR 1,21 95%ДИ 0,99;1,49], то в группе сравнения удельный вес мальчиков в 1,8 раза превышал альтернативный

показатель [$\chi^2 = 131,6$, $p < 0,001$; RR 1,79 95%ДИ 1,61;1,98], при установлении статистической разницы между группами по обоим параметрам (таблица 8).

Кроме того, при сравнительном анализе перинатальных исходов при длительном БП установлено увеличение риска рождения детей в состоянии тяжелой асфиксии – в 5,4 раза [$p < 0,001$] (таблица 8).

В дальнейшем мы изучили особенности течения послеродового периода в группах. Отмечено повышение частоты различных осложнений пуэрперия в основной группе: доля родильниц в этой группе с патологией послеродового периода – 74/188 (39,14%) в 1,8 раза превышала аналогичный показатель группы сравнения – 182/825 (22,1%) [$p < 0,001$] (таблица 9).

Таблица 9 – Осложнения пуэрперия в группах женщин с преждевременными родами

Параметры	Основная группа (n=188)	Группа сравнения (n=825)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Число женщин с осложненным течением пуэрперия	74 (39,4)	182 (22,1)	24,27	<0,001	1,78 1,43; 2,22
Гипертермия	71 (37,8)	68 (8,2)	112,7	<0,001	4,58 3,42; 6,14
Позднее гипотоническое кровотечение	12 (6,4)	4 (0,5)	34,26	<0,001	13,17 4,29;40,37
Субинволюция матки	46 (24,5)	75 (9,1)	34,42	<0,001	2,69 1,93;3,75
Инфильтрация швов на матке/ промежности	35 (18,6)	52 (6,3)	29,57	<0,001	2,95 1,98; 4,40
Эндометрит	7 (3,7)	10 (1,2)	5,85	0,02	3,07 1,10;7,42
Генерализация инфекции (гистерэктомия)	3 (1,6)	0 (0,0)	13,20	<0,001	–

Наиболее частыми осложнениями после ПР с ПРПО и длительным БП являлись: повышение температуры тела – у трети пациенток, субинволюция матки – у каждой четвертой, инфильтрация швов на матке / промежности – у каждой пятой. Реже регистрировались (в единичных наблюдениях): позднее гипотоническое кровотечение, эндометрит и сепсис (таблица 9).

При этом, вероятность развития гипертермии в основной группе возрастала по отношению к показателю группы сравнения – в 4,6 раза [$p < 0,001$], субинволюции матки, эндометрита и инфильтрации швов – практически в 3 раза [$p < 0,05$], позднего послеродового кровотечения – в 13,2 раза [$p < 0,001$] (таблица 9). Следует также отметить, что признаки генерализации инфекции после родов, с последующим выполнением гистерэктомии, зафиксированы только в группе с длительным БП.

Сопоставление частоты возникновения осложнений пуэрперия в зависимости от сроков пролонгирования беременности после ПРПО демонстрировало прогрессирующее увеличение показателя от 182/825 (22,1%) – при БП до 24 часов до 31/57 (54,4%) – при БП свыше 241 часа (10-и суток) [$\chi^2 = 30,41, p < 0,001$] (рисунок 4).

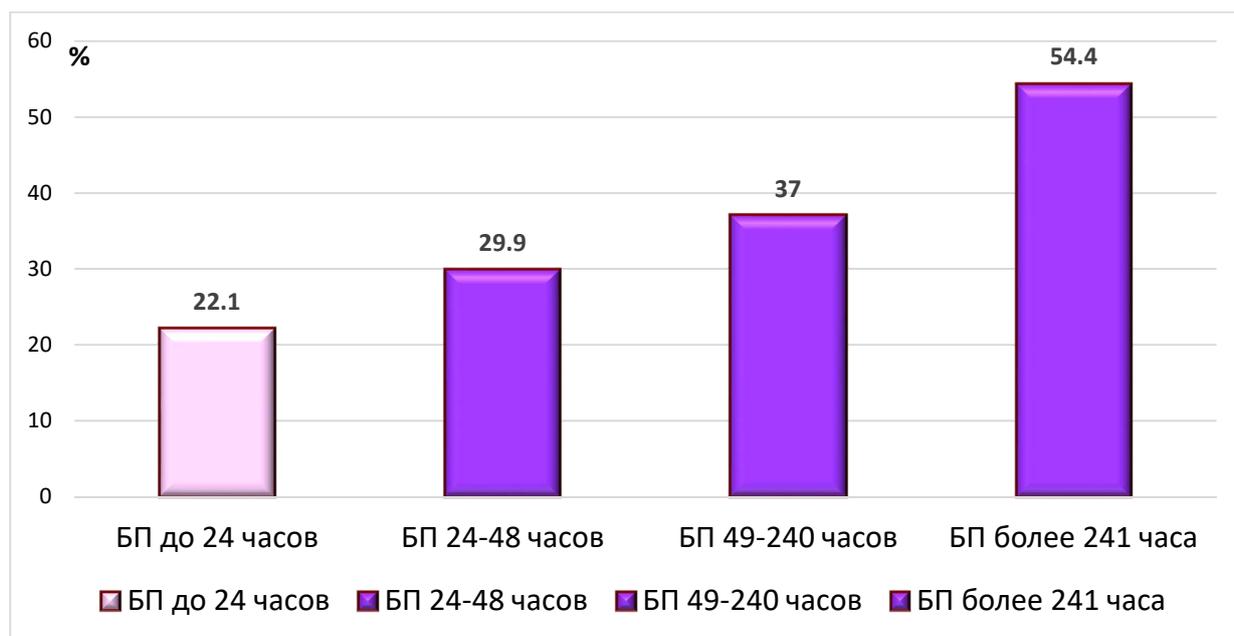


Рисунок 4 – Сопоставление частоты осложнений пуэрперия после преждевременных родов в зависимости от длительности безводного промежутка

На основании корреляционного анализа значений показателей осложнений пуэрперия и продолжительности БП установлена прямая зависимость высокой силы по шкале Чеддока ($r = 0,825; p < 0,001$).

Риск развития патологии послеродового периода при БП 24-48 часов повышался в сравнении с данными группы с БП до 24 часов – в 1,3 раза – до 23/77 (29,9%) [$\chi^2 = 2,45, p = 0,12; RR 1,35 95\%ДИ 0,94;1,945$], при БП от 49 ч до 10-и

суток – в 1,7 раза – до 20/54 (37,0%) [$\chi^2 = 6,42$, $p = 0,01$; RR 1,68 95%ДИ 1,16;2,43], а при БП свыше 241 ч (более 10-и суток) – в 2,5 раза – до 31/61 (54,1%) [$\chi^2 = 30,41$, $p < 0,001$; RR 2,47 95%ДИ 1,88;3,23] (рисунок 4).

Вместе с тем, при сопоставлении доли осложнений пуэрперия в группах в зависимости от сроков родоразрешения выявлено снижение их риска по мере увеличения срока гестации к моменту родов (таблица 10). Наибольшая частота осложнений отмечена в группах после экстремально ранних ПР, при отсутствии статистической разницы полученных значений между группами, но увеличением вероятности патологии после родов с длительным БП в 1,4 раза.

Таблица 10 – Сопоставление доли осложнений пуэрперия в группах женщин с преждевременными родами в зависимости от сроков родоразрешения

Параметры	Основная группа (n=74)	Группа сравнения (n=182)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Сроки родоразрешения / доля осложнений пуэрперия					
Всего в группе, n	n=33	n=13			
22,0 – 27,6 нед – экстремально ранние	25 (75,6)	7 (53,8)	2,12	0,15	1,41 0,82;2,41
Всего в группе, n	n=44	n=24			
28,0 – 31,6 нед – очень ранние	23 (52,3) *	11 (45,8)	0,26	0,61	1,14 0,68;1,92
	p=0,04	p=0,64			
Всего в группе, n	n=29	n=32			
32,0 – 33,6 нед – умеренные (ранние)	11 (37,9) *	12 (37,5)	0,001	0,97	1,01 0,53;1,93
	p=0,003	p=0,32			
Всего в группе, n	n=82	n=756			
34,0 – 36,6 нед – поздние	16 (19,5) *	152 (20,1) *	0,02	0,90	0,97 0,671;1,54
	p<0,001	p=0,003			

Примечания: * – статистически значимые различия в сравнении с показателем при экстремально ранних ПР в группе.

В основной группе увеличение сроков гестации сопровождалось существенным снижением риска осложнений послеродового периода (таблица 10): после очень ранних ПР – в 1,5 раза по отношению к показателю при экстремально ранних родах [$\chi^2 = 4,43$, $p = 0,04$; RR 1,45 95%ДИ 1,03;2,04], после умеренных/ ранних – в 1,9 раза [$\chi^2 = 9,07$, $p = 0,003$; RR 2,00 95%ДИ 1,21;3,31], после поздних – почти в 4 раза [$\chi^2 = 32,45$, $p < 0,001$; RR 3,88 95%ДИ 2,40;6,28].

В группе сравнения статистические различия установлены только при сопоставлении числа осложнений после экстремально ранних и поздних ПР – в 2,7 раза [$\chi^2 = 8,87$, $p = 0,003$; RR 2,68 95%ДИ 1,59;4,52] (таблица 10).

Весомых отличий статистических данных между группами во все периоды родоразрешения мы не обнаружили. Тем не менее, результаты корреляционного анализа позволили установить между осложнениями пуэрперия и сроком родоразрешения в основной группе обратную связь умеренной силы ($r = -0,400$; $p < 0,05$), в группе сравнения – обратную функциональную (по шкале Чеддока) зависимость ($r = -1,0$; $p < 0,01$).

На основании ретроспективного анализа выделены клинико-анамнестические отличительные признаки, характерные для женщин с ПР, осложненными ПРПО и длительным БП:

- первородящие женщины (54,3%; $p = 0,01$);
- с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом – абортами (25,0%; $p = 0,002$), выкидышами (38,8%; $p < 0,001$), бесплодием (11,2%; $p = 0,01$), воспалительными заболеваниями половых органов (33,0%; $p = 0,04$), генитальным эндометриозом (32,24%; $p < 0,001$), нарушениями менструального цикла (11,2%; $p = 0,002$);
- сопутствующей соматической патологией – хроническими заболеваниями мочевыделительной системы (34,6%; $p < 0,001$), ЖКТ (25,0%; $p = 0,04$), ЛОР-органов (21,3%; $p = 0,005$);
- беременность которых протекала на фоне угрозы ее прерывание в I (52,1%) и II (55,9%) половине гестации, ИЦН (32,4%), отеков (25,0%), анемии (37,2%), вагинита (41,5%), хориоамнионита (25,02%) [$p < 0,001$].

Длительный БП (более 24 часов) в большей степени ассоциируется с ПР ранних сроков (менее 33,6 нед – 56,4%), повышая риск рождения детей в асфиксии тяжелой степени в 5,4 раза [$p < 0,001$]. При этом БП более 10-и суток доминирует при экстремально ранних (22,0-27,6 недель – 81,8%) и очень ранних ПР (28,0-31,6 недель – 54,6%).

Кроме того, при длительном БП более 24 часов в 1,8 раза возрастает риск различных осложнений пуэрперия (39,4%) [$p < 0,001$], среди которых преобладают: гипертермия (37,8%), субинволюция матки (24,5%), инфильтрация швов на матке/ промежности (18,6%), доля которых находится в прямой зависимости высокой силы по шкале Чеддока от продолжительности БП ($r = 0,825$; $p < 0,001$) и обратной взаимосвязи умеренной силы – от срока гестации на момент родоразрешения ($r = -0,400$; $p < 0,05$).

ГЛАВА 3. МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПУЭРПЕРИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ БЕЗВОДНЫМ ПРОМЕЖУТКОМ

На заключительной стадии ретроспективного этапа нашей работы весь массив клинико-anamnestических данных, особенностей течения беременности, родов и параметров лабораторного обследования пациенток основной группы был подвергнут многофакторному математическому анализу для построения модели расчета вероятности осложнений пуэрперия после ПР с длительным БП.

Прогнозирование осложнений послеродового периода основывалось на вычислении диагностического коэффициента (ДК) и значимости всех изучаемых факторов и спецификации регрессионной логит-модели.

Общий вид модели (2):

$$P = f(a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_k X_k), \quad (2)$$

где P – прогнозируемая вероятность события (осложнения пуэрперия);

$f(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$ – логистическая функция;

X_1, X_2, \dots, X_k – факторы, значимо влияющие на результат;

$a_0, a_1, a_2, \dots, a_k$ – оцениваемые коэффициенты.

Исходно проведен расчет ДК всех изученных показателей ($n=119$), описывающих анамнестические, клинико-лабораторные данные, особенности течения беременности и родоразрешения 188 пациенток после ПР с длительным БП. Методом «включения-исключения» были отобраны 13 факторов, существенно влияющих на вероятность развития осложнений пуэрперия, с уровнем значимости менее 10% (*), менее 5% (**), или менее 1% (***).

Выделены агрессивные факторы, повышающие риск возникновения осложнений после ПР с длительным БП: «Генитальный эндометриоз», «Угроза прерывания во II половине гестации», «Отеки», «Протеинурия», «Нарушения маточно-плацентарного кровотока», «Острые респираторные вирусные заболевания при беременности», «*Escherichia coli*, более 10^4 КОЕ/мл» и «БП 24-48

часов», имеющие ДК со знаком плюс (+) (таблица 11). Факторы, снижающие вероятность осложнений пуэрперия – «*Staphylococcus epidermidis*, менее 10^4 КОЕ/мл»; «Нормальный тип мазка»; «Уровень СРБ норма»; «Кесарево сечение» и «Срок гестации на момент родоразрешения», имели ДК со знаком минус (-) (таблица 11).

Таблица 11 – Вклад факторов, используемых в прогностической логит-модели осложнений пуэрперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком

Показатель	ДК – значение вклада фактора	<i>p</i> – уровень значимости фактора
Генитальный эндометриоз	0,872	0,003***
Угроза прерывания во II половине гестации	0,110	0,09*
Отеки	0,842	0,0002***
Протеинурия	0,636	0,019**
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	0,188	0,018**
Острые респираторные вирусные заболевания при беременности	0,283	0,001***
<i>Escherichia coli</i> , более 10^4 КОЕ/мл	0,257	0,0037**
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , менее 10^4 КОЕ/мл	-0,119	0,034**
Нормальный тип мазка	-0,078	0,018**
Уровень СРБ норма	-0,118	0,042**
Безводный промежуток 24-48 часов	0,228	0,046**
Кесарево сечение	-0,121	0,0003***
Срок гестации на момент родоразрешения	-0,032	0.001***

Примечание. Вклад для фактора рассчитывался, как увеличение – знак (+) или уменьшение – знак (-), соответствующей вероятности при присутствии данного фактора и фиксированных (отсутствующих) значениях всех прочих факторов модели;

* – уровень значимости *p* менее 10%, ** – менее 5%, *** – менее 1%.

При построении модели прогнозирования осложнений пуэрперия большинство показателей представлены в альтернативной (номинальной) шкале – присутствие – «единица», отсутствие – «ноль», за исключением показателя – «Срок гестации на момент родоразрешения», который является количественным.

Специфицирована следующая модель расчета вероятности возникновения осложнений пуэрперия:

$$P = f(8,337*** + 7,408***\langle\text{Эндометриоз}\rangle + 0,768*\langle\text{Угроза прерывания во II половине гестации}\rangle + 5,307***\langle\text{Отеки}\rangle + 3,106**\langle\text{Протеинурия}\rangle + 1,578***\langle\text{Острые респираторные вирусные заболевания при беременности}\rangle + 1,469**\langle\text{Escherichia coli, более } 10^4 \text{ КОЕ/мл}\rangle - 3,410**\langle\text{Staphylococcus epidermidis, менее } 10^4 \text{ КОЕ/мл}\rangle - 1,088**\langle\text{Нормальный тип мазка}\rangle - 3,206**\langle\text{Уровень СРБ норма}\rangle + 1,164**\langle\text{Нарушения маточно-плацентарного кровотока}\rangle - 0,298***\langle\text{Срок гестации на момент родоразрешения}\rangle + 1,347**\langle\text{БП 24-48}\rangle - 4,061***\langle\text{Кесарево сечение}\rangle).$$

Внешний вид логит-модели прогнозирования представлен на рисунке 5.

	коэффициент	ст. ошибка	z	p-значение	
const	8,33738	3,16748	2,632	0,0085	***
xx22	7,40785	2,53066	2,927	0,0034	***
xx32	0,767717	0,455403	1,686	0,0918	*
xx38	5,30739	1,41806	3,743	0,0002	***
xx39	3,10590	1,33000	2,335	0,0195	**
xx58	1,57843	0,496404	3,180	0,0015	***
xx63	1,46921	0,703162	2,089	0,0367	**
xx68	-3,40953	1,60449	-2,125	0,0336	**
xx90	-1,08753	0,458082	-2,374	0,0176	**
xx92	-3,20615	1,57834	-2,031	0,0422	**
xx98	1,16438	0,493801	2,358	0,0184	**
xx103	-0,298495	0,0904251	-3,301	0,0010	***
xx106	1,34740	0,675499	1,995	0,0461	**
xx119	-4,06104	1,12931	-3,596	0,0003	***

Среднее завис. перемен 0,250000 Ст. откл. завис. перемен 0,434169
 R-квадрат Макфаддена 0,351338 Исправ. R-квадрат 0,218911
 Лог. правдоподобие -68,57593 Крит. Акаике 165,1519
 Крит. Шварца 210,4620 Крит. Хеннана-Куинна 183,5098
 обратите внимание на сокращенные обозначения статистики

Количество 'корректно предсказанных' случаев = 159 (84,6%)
 f(beta*x) для среднего значения независимых переменных = 0,110
 Критерий отношения правдоподобия: Хи-квадрат(13) = 74,2862 [0,0000]

Рисунок 5 – Внешний вид логит-модели для прогнозирования осложнений пуэрперия после преждевременных родов с длительным безводным промежутком

Прогноз строится в виде вероятности бинарного события (0 – нет осложнений или 1 – есть осложнения) в зависимости от рассчитанной вероятности (P). Если полученный результат «P» больше 0,5, то прогнозируется появление осложнений пуэрперия.

Разработанная модель позволила верно диагностировать 159 случаев из 188, качество прогноза модели (совпадение реальных и моделируемых исходов) составило **84,6%** (рисунок 5).

Результаты классификации представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Классификация исходов прогнозирования осложнений пуэрперия после преждевременных родов с длительным безводным промежутком

Классификация		Предсказанные	
		нет	да
Наблюдаемые	нет	104	10
	да	19	55

Точность (диагностическая эффективность) способа прогнозирования осложнений пуэрперия при ПР с длительным БП – 84,6%; чувствительность – 74,3%; специфичность – 91,2%. Прогностическая ценность положительного результата – 84,7%; прогностическая ценность отрицательного результата – 84,5%.

Для удобства применения врачей программа прогнозирования представлена в виде онлайн-калькулятора для смартфонов (рисунок 6).

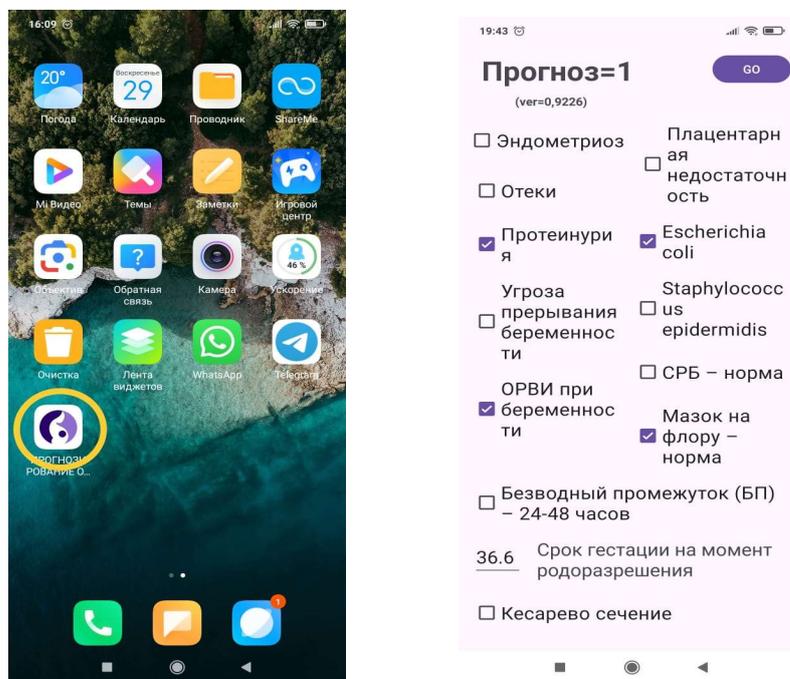


Рисунок 6 – Внешний вид онлайн-калькулятора – программы прогнозирования осложнений пуэрперия после преждевременных родов с длительным безводным промежутком

ГЛАВА 4. ПРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПУЭРПЕРИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ БЕЗВОДНЫМ ПРОМЕЖУТКОМ

4.1. Описательная характеристика групп проспективного этапа

На втором этапе настоящей работы проведено детальное обследование женщин на базе перинатального центра ГУЗ «Саратовская Городская клиническая больница № 8» за период 2019-2024 годы, беременность которых закончилась ПР с длительным БП (более 24 ч), с прогнозированием осложнений пуэрперия в группах и сравнительной оценкой клинических, лабораторно-инструментальных параметров обследования пациенток в послеродовом периоде в зависимости от использования профилактических мероприятий.

В I группе (n = 56) роженицам с риском осложнений пуэрперия (группа IA – n = 21) на 2-е сутки после самостоятельных родов или на 3-и сутки после операции кесарева сечения (КС) с целью профилактики патологии послеродового периода выполняли одну процедуру низкочастотной ультразвуковой кавитации (НЧУЗК): орошение полости матки антисептическим раствором (10 мл мирамистина разведенного в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) кавитированным низкочастотным ультразвуком при уровне УЗ-колебаний 50 ЕД, в течение 5-10 мин, с использованием хирургического ультразвукового аппарата АУЗХ-100-«ФОТЕК» (регистрационное удостоверение № РЗН 2014/2028 от 23.10.2014). Во II группе (n = 49) ведение рожениц осуществлялось в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями, с расчетом прогностического риска патологического течения послеродового периода, но без применения профилактических мероприятий.

Возраст респонденток, составивших проспективные группы, варьировал от 17 до 42 лет, при отсутствии статистических межгрупповых различий показателей

среднего возраста участниц и доли беременных в каждой возрастной категории (таблица 13).

Таблица 13 – Сопоставление участниц проспективных групп по возрасту

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		
17-20 лет	5 (8,9)	4 (8,2)	0,02	0,89
21-25 лет	10 (17,9)	9 (18,4)	0,005	0,95
26-30 лет	14 (25,0)	12 (24,5)	0,004	0,95
31-35 лет	11 (19,6)	11 (22,4)	0,12	0,73
36-45 лет	16 (28,6)	13 (26,5)	0,05	0,82
			Значение t- Стьюдента	<i>p</i>
Средний возраст, лет – М (SD)	31,6 (8,3)	32,2 (7,9)	0,05	0,96

В обеих группах доля участниц с предстоящими первыми родами незначительно превышала число повторнородящих: в I группе 30/56 (53,6%) против 26/56 (46,4%) [$\chi^2 = 0,57$, $p = 0,45$], во II – 27/49 (55,1%) против 22/49 (44,9%) [$\chi^2 = 1,02$, $p = 0,31$], при этом удельный вес перво- и повторнородящих женщин в группах был сопоставим (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза в группах обследуемых

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		
Первобеременные	13 (23,2)	12 (24,5)	0,02	0,88
Первородящие	30 (53,6)	27 (55,1)	0,02	0,88
Роды в анамнезе	26 (46,4)	22 (44,9)	0,02	0,88
ПР в анамнезе	8 (14,3)	6 (12,2)	0,09	0,76
Аборты	12 (21,4)	11 (22,4)	0,02	0,90
Выкидыш самопроизвольный / несостоявшийся	22 (39,3)	18 (36,7)	0,07	0,79
Привычное невынашивание беременности в анамнезе	2 (3,6)	2 (4,1)	0,02	0,89
Бесплодие	6 (10,7)	4 (8,2)	0,20	0,66
Воспалительные заболевания половых органов	18 (32,1)	15 (30,6)	0,03	0,87
Доброкачественная патология шейки матки	20 (35,7)	17 (34,7)	0,01	0,91
Нарушения менструального цикла	5 (8,9)	4 (8,2)	0,02	0,89
Новообразования / кисты яичников	2 (3,6)	2 (4,1)	0,02	0,89
Лейомиома матки	7 (12,5)	6 (12,2)	0,002	0,97
Генитальный эндометриоз	18 (32,1)	17 (34,7)	0,08	0,78

Также отсутствовали статистические различия между группами в частоте встречаемости первобеременных и респонденток с отягощенным акушерским анамнезом (таблица 14). Первая беременность встречалась в группах в каждом четвертом наблюдении, перенесенные аборт – в каждом пятом, а доля самопроизвольных/ несостоявшихся выкидышей в анамнезе участниц I и II групп проспективного исследования достигала 39,3 и 36,7%, соответственно. Вместе с тем привычное невынашивание беременности устанавливалось в единичных случаях.

В структуре генитальной патологии преобладали хронические воспалительные заболевания половых органов, доброкачественные заболевания шейки матки и генитальный эндометриоз – у трети беременных в обеих группах (таблица 14). У каждой восьмой участницы в группах имелось указание на проводимое лечение миомы матки, у каждой десятой пациентки в I группе и 12-й во II группе в анамнезе фиксировалось бесплодие. С меньшей, но практически одинаковой частотой в обеих группах прослеживались нарушения менструального цикла и хирургические вмешательства по поводу новообразований яичников.

Соматически здоровы была лишь пятая часть женщин в группах проспективного исследования (таблица 15).

Таблица 15 – Сопоставление частоты встречаемости соматической патологии в группах женщин проспективного исследования

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		
Отсутствие соматической патологии	11 (19,6)	10 (20,4)	0,01	0,92
Заболевания сердечно-сосудистой системы	17 (30,4)	14 (28,6)	0,04	0,84
Заболевания желудочно-кишечного тракта	14 (25,0)	12 (24,5)	0,004	0,95
Патология мочевыделительной системы	18 (32,1)	17 (34,7)	0,08	0,78
Заболевания ЛОР-органов	12 (21,4)	10 (20,4)	0,02	0,90
Хронический бронхит	3 (5,4)	3 (6,1)	0,03	0,87
Патология щитовидной железы	8 (14,3)	6 (12,2)	0,09	0,76
Ожирение	9 (16,1)	7 (14,3)	0,07	0,80
Патология органов зрения	12 (21,4)	9 (18,4)	0,15	0,70

Из экстрагенитальных заболеваний удельный вес выявления патологии сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в группах был сопоставим – у трети беременных (таблица 15). Заболевания ЖКТ регистрировались у каждой четвертой респондентки, патология органов зрения и ЛОР-органов – у каждой пятой. Реже в обеих группах встречались ожирение, патология щитовидной железы и хронический бронхит, при отсутствии статистической разницы изучаемых параметров между группами (таблица 15).

Сравнительный анализ показателей об особенностях течения настоящей беременности до момента госпитализации женщин в перинатальный центр с ПРПО также демонстрировал сопоставимость групп по всем изучаемым параметрам (таблица 16).

Таблица 16 – Сопоставление частоты осложнений гестации в группах женщин проспективного исследования

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Гладкое течение гестации	3 (5,4)	3 (6,1)	0,03	0,87
Токсикоз I половины	12 (21,4)	11 (22,4)	0,02	0,90
Угрожающий выкидыш	29 (51,8)	23 (46,9)	0,25	0,62
Угроза прерывания во II половине гестации	30 (53,6)	25 (51,0)	0,07	0,79
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	11 (19,6)	9 (18,4)	0,03	0,87
Задержка роста плода	5 (8,9)	3 (6,1)	0,29	0,59
Многоводие	3 (5,4)	2 (4,1)	0,09	0,86
Маловодие	12 (21,4)	11 (22,4)	0,02	0,90
Истмико-цервикальная недостаточность	18 (32,1)	15 (30,6)	0,03	0,87
Отеки	14 (25,0)	12 (24,5)	0,004	0,95
Протеинурия	2 (3,6)	2 (4,1)	0,02	0,89
Гестационная артериальная гипертензия	6 (10,7)	4 (8,2)	0,20	0,66
Гестационный сахарный диабет	4 (7,1)	3 (6,1)	0,04	0,83
Гестационный пиелонефрит	6 (10,7)	4 (8,2)	0,20	0,66
Вагинит	26 (46,4)	22 (44,9)	0,02	0,88
Вагиноз	13 (23,2)	12 (24,5)	0,02	0,88
Хориоамнионит	14 (25,0)	12 (24,5)	0,004	0,95
Анемия	22 (39,3)	18 (36,7)	0,07	0,79
Острые респираторные вирусные заболевания	11 (19,6)	11 (22,4)	0,12	0,73

Отсутствие патологии беременности в группах зафиксировано лишь в единичных случаях. Среди осложнений гестации у каждой второй пациентки в

обеих группах отмечены симптомы угрожающего прерывания на различных сроках (таблица 16). Второе место по частоте встречаемости занимали вагинит: в I группе – 26/56 (46,4%), во II – 22/49 (44,9%), анемия: 22/56 (39,3%) и 18/49 (36,7%), соответственно. У трети участниц групп имелись признаки ИЦН, у четверти – отеки, вагиноз и хориоамнионит. У каждой пятой – токсикоз, маловодие, НМПК и перенесенные острые респираторные вирусные заболевания (таблица 16).

Ведение беременных с ПРПО осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Антибактериальная терапия проводилась всем женщинам, с преваляцией назначения в группах цефалоспоринов (таблица 17). При этом доля использования в группах различных antimicrobных препаратов была равнозначна.

Таблица 17 – Особенности терапии беременных с ПРПО в группах проспективного исследования

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		
Антибактериальная терапия	56 (100,0)	49 (100,0)	NaN	1,0
пенициллины	12 (21,4)	9 (18,4)	0,15	0,70
цефалоспорины	44 (78,6)	40 (81,6)	0,15	0,70
Профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) у плода	37 (66,1)	34 (69,4)	0,13	0,72
Токолитическая терапия	37 (66,1)	34 (69,4)	0,13	0,72
Магнезиальная терапия	56 (100,0)	49 (100,0)	NaN	1,0
Антианемическая терапия	22 (39,3)	18 (36,7)	0,07	0,79
Санация половых путей	26 (46,4)	22 (44,9)	0,02	0,88

Профилактика РДС у плода на фоне токолитической терапии выполнялась в соответствии с клиническими рекомендациями с 24,0 до 33,6 недель во всех наблюдениях в обеих группах (таблица 17). Всем беременным с нейтропротективной целью назначалась магнезиальная терапия, по показаниям – антианемические препараты и санация влагалища, при отсутствии межгрупповых отличий полученных данных.

Распределение участниц в группах с учетом сроков гестации и вариантов родоразрешения было соизмеримо (таблица 18). В обеих группах преобладали ПР

ранних сроков (менее 33,6 нед) – суммарно в I группе – 34/56 (60,7%) против 22/56 (39,3%) – ПР поздних сроков (34,0-36,6 нед) [$\chi^2 = 5,14$, $p = 0,02$; RR 1,55 95%ДИ 1,05;2,28]; во II – 30/49 (61,2%) против 19/49 (38,8%) [$\chi^2 = 4,94$, $p = 0,03$; RR 1,58 95%ДИ 1,04;2,40]. При этом доля ПР в группах с учетом гестационного периода и продолжительности БП была практически одинакова (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение участниц в группах проспективного исследования с учетом сроков гестации, продолжительности безводного промежутка и вариантов родоразрешения

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		
22,0 – 27,6 нед – экстремально ранние	9 (16,1)	7 (14,3)	0,07	0,80
28,0 – 31,6 нед – очень ранние	12 (21,4)	9 (18,3)	0,15	0,70
32,0 – 33,6 нед – умеренные (ранние)	13 (23,2)	14 (28,6)	0,39	0,53
34,0 – 36,6 нед – поздние	22 (39,3)	19 (38,8)	0,003	0,96
БП 24-48 ч	23 (41,1)	19 (38,8)	0,98	0,32
БП от 49 ч до 10-и суток	16 (28,6)	16 (32,6)	0,21	0,65
БП более 10-и суток	17 (30,3)	14 (28,6)	0,04	0,84
Роды через естественные родовые пути	38 (67,9)	34 (69,4)	0,03	0,87
Кесарево сечение	18 (32,1)	15 (30,6)	0,03	0,87

При анализе вариантов родоразрешения установлено, что в группах в 2 раза чаще регистрировались естественные роды: в I группе – 38/56 (67,9%) против операций КС 18/56 (32,1%) [$\chi^2 = 14,27$, $p < 0,001$; RR 2,11 95%ДИ 1,39;3,22]; во II – 34/49 (69,4%) против 15/49 (30,6%) [$\chi^2 = 14,74$, $p < 0,001$; RR 2,27 95%ДИ 1,43;3,59], при отсутствии значимой разницы изучаемых параметров между группами (таблица 18).

Частота осложнений родового акта в группах при консервативных родах была сопоставима (таблица 19).

Таблица 19 – Частота осложнений родового акта в группах проспективного исследования при естественных родах

Параметры	I группа (n=38)	II группа (n=34)	χ^2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		
Аномалии родовой деятельности	2 (5,3)	1 (2,9)	0,24	0,62
Острый дистресс плода	1 (2,6)	0 (0,0)	0,91	0,34
Гипертермия, хориоамнионит	4 (10,5)	4 (11,8)	0,48	0,49
Интимное прикрепление плаценты	2 (5,3)	2 (5,9)	0,01	0,91
Разрывы шейки матки/ влагалища	3 (7,9)	3 (8,8)	0,02	0,89

И в I, и во II группах в единичных наблюдениях течение родов при естественном родоразрешении осложнялось аномалиями родовой деятельности (быстрые роды) и интимным прикреплением плаценты (таблица 19). Каждые десятые роды с длительным БП протекали на фоне гипертермии, с признаками хориоамнионита. Доля родовой травмы матери (разрывы шейки матки, влагалища) в группах была соизмерима и не превышала 8,8%. Острый дистресс плода при консервативных родах имел место в одном случае только в I группе, что не являлось статистически значимым.

Похожие данные получены при сопоставлении удельного веса использования оперативных пособий при естественном родоразрешении женщин с ПР и длительным БП (рисунок 7). Ручное отделение плаценты выполнялось у двух женщин в I и во II группах [$\chi^2 = 0,01$, $p = 0,91$], эпизиотомия, соответственно, у 7/38 (18,4%) и 5/34 (14,7%) [$\chi^2 = 0,18$, $p = 0,67$].

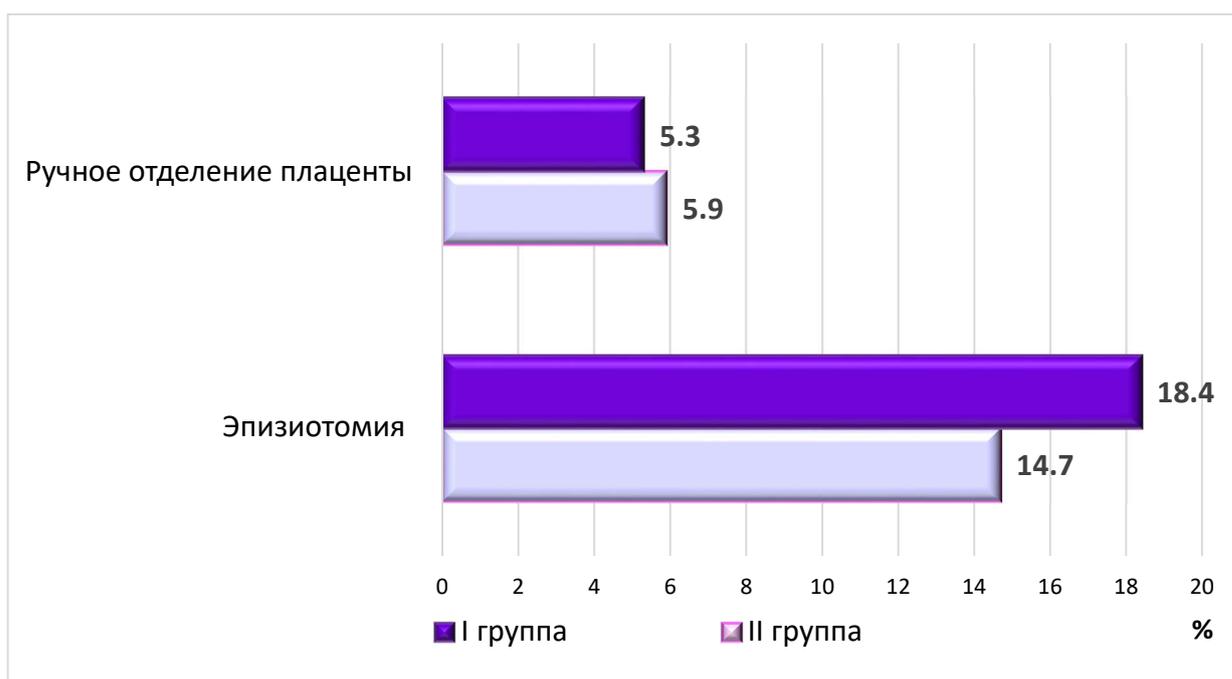


Рисунок 7 – Частота использования оперативных пособий в группах проспективного исследования при естественных родах

Идентичными по частоте регистрации в группах были показания к оперативному родоразрешению (таблица 20). В каждом втором наблюдении в обеих группах КС выполнялось в связи с диагностическими критериями хориоамнионита.

Значительно реже среди показаний к операции фиксировались аномалии сократительной деятельности матки, активная родовая деятельность при наличии рубца на матке, острый дистресс плода и абсолютное маловодие.

Таблица 20 – Сопоставление показаний к операции кесарева сечения в группах проспективного исследования

Параметры	I группа (n=18)	II группа (n=15)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Хориоамнионит	10 (55,6)	8 (53,4)	0,02	0,90
Абсолютное маловодие	1 (5,5)	2 (13,3)	0,60	0,44
Острый дистресс плода	2 (11,1)	2 (13,3)	0,04	0,85
Активная родовая деятельность при наличии рубца на матке	2 (11,1)	1 (6,7)	0,20	0,66
Аномалии сократительной деятельности матки	3 (16,7)	2 (13,3)	0,07	0,79

На основании представленных клиничко-анамнестических характеристик женщин с ПР и длительным БП, включенных на проспективном этапе, можно утверждать о сопоставимости групп для дальнейших исследований.

4.2. Результаты первичного обследования беременных в группах на проспективном этапе

Анализируя результаты лабораторного обследования беременных с ПРПО на проспективном этапе, мы не обнаружили существенных статистических различий между группами по основным изучаемым гематологическим показателям как при поступлении, так и перед родоразрешением (таблица 21).

Таблица 21 – Сопоставление гематологических показателей беременных в группах проспективного этапа

Параметры	Динамика	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	p
		n (%)	n (%)		
Повышение уровня лейкоцитов в крови, более $14 \times 10^9/\text{л}$	при поступлении	5 (8,9)	4 (8,2)	0,02	0,89
	перед родами	14 (25,0)	12 (24,5)	0,004	0,95
Снижение уровня гемоглобина в крови, менее 110 г/л	при поступлении	22 (39,3)	18 (36,7)	0,07	0,79
	перед родами	18 (32,1)	15 (30,6)	0,03	0,87
Повышение уровня СРБ, более 10 мг/л	при поступлении	3 (5,4)	2 (4,1)	0,09	0,86
	перед родами	14 (25,0)	12 (24,5)	0,004	0,95

Однако в каждой группе, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, в динамике пролонгирования беременности прослеживалось значимое увеличение доли участниц (в 3 раза) с повышением уровня лейкоцитов в крови (более $14 \times 10^9/\text{л}$) перед родоразрешением: в I группе – 14/56 (25,0%) против исходных данных 5/56 (8,9%) [$\chi^2 = 5,13$, $p = 0,02$; RR 2,80 95%ДИ 1,08;7,25]; во II группе – 12/49 (24,5%) против 4/49 (8,2%) [$\chi^2 = 4,78$, $p = 0,03$; RR 3,06 95%ДИ 1,06;8,83]. Похожая ситуация наблюдалась при изучении динамических показателей СРБ, содержание которого возрастало у большего числа респонденток: в I группе – в 4,6 раза [$\chi^2 = 8,39$, $p = 0,004$; RR 4,67 95%ДИ 1,42;15,35]; во II группе – в 6 раз [$\chi^2 = 8,33$, $p = 0,004$; RR 6,00 95%ДИ 1,42;25,42]. В тоже время число пациенток с уровнем гемоглобина в крови менее 110 г/л на фоне приема препаратов железа практически не снижалось: I группа – 18/56 (32,1%) против исходных данных 22/56 (39,3%) [$\chi^2 = 0,62$, $p = 0,43$]; во II группе – 15/49 (30,6%) против 18/49 (36,7%) [$\chi^2 = 0,41$, $p = 0,52$] (таблица 21).

Сопоставление результатов бактериоскопического исследования отделяемого половых путей беременных при поступлении показало отсутствие значимых межгрупповых различий в частоте диагностики нормального типа мазка – у каждой второй пациентки, вагинита – у трети и бактериального вагиноза – у каждой пятой (таблица 22).

Таблица 22 – Сопоставление результатов бактериоскопического исследования отделяемого половых путей у беременных в группах проспективного этапа

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		
Нормальный тип мазка	27 (48,2)	25 (51,0)	2,61	0,11
Вагинит	17 (30,4)	14 (28,6)	0,04	0,84
Бактериальный вагиноз	12 (21,4)	10 (20,4)	0,02	0,90

По данным бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала отрицательный результат (отсутствие роста бактерий) получен лишь у двух беременных и в I, и II группах (таблица 23). В обеих группах при первичном обследовании превалировали заключения, соответствующие нормальным критериям (рост микроорганизмов в титре не более 10^4 КОЕ/мл): в I

группе – 23/56 (41,1%) против 22/49 (44,9%) – во II, при отсутствии разницы полученных значений между группами. В клинически значимом титре (более 10^4 КОЕ/мл) у беременных с ПРПО чаще выделялись *Escherichia coli* – у каждой 7-й пациентки в I группе и 8-й – во II, *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans* – у каждой 10-й беременной в группах (таблица 23). Другие патогены в отделяемом из цервикального канала обнаруживались с меньшей частотой и отсутствием статистической межгрупповой разницы полученных данных (таблица 23).

Таблица 23 – Сопоставление результатов бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала беременных в группах проспективного этапа

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Роста нет	2 (3,6)	2 (4,1)	0,02	0,89
Рост бактерий, не более 10^4 КОЕ/мл	23 (41,1)	22 (44,9)	0,16	0,69
<i>Escherichia coli</i> , более 10^4 КОЕ/мл	8 (14,3)	6 (12,2)	0,09	0,76
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , более 10^4 КОЕ/мл	3 (5,4)	2 (4,1)	0,09	0,76
<i>Staphylococcus aureus</i> , более 10^4 КОЕ/мл	1 (1,8)	1 (2,0)	0,01	0,92
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , более 10^4 КОЕ/мл	3 (5,4)	2 (4,1)	0,09	0,76
<i>Enterococcus faecalis</i> , более 10^4 КОЕ/мл	6 (10,7)	4 (8,2)	0,20	0,66
<i>Candida albicans</i> , более 10^4 КОЕ/мл	6 (10,7)	5 (10,2)	0,01	0,93
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , более 10^4 КОЕ/мл	1 (1,8)	1 (2,0)	0,01	0,92
<i>Enterobacter cloacae</i> , более 10^4 КОЕ/мл	1 (1,8)	2 (4,1)	0,50	0,48
<i>Leptotrix</i> более 10^4 КОЕ/мл	2 (3,6)	2 (4,1)	0,02	0,89

Таким образом, анализ результатов обследования беременных с ПРПО на этапе пролонгирования гестации подтверждает соизмеримость групп проспективного этапа по лабораторным критериям.

4.3. Исходы преждевременных родов с длительным безводным промежутком и прогнозирование осложнений пуэрперия в группах на проспективном этапе

При изучении исходов ПР с длительным БП у всех участниц групп, включенных на проспективном этапе, зафиксировано рождение живых недоношенных детей. Удельный вес новорожденных мальчиков в группах

незначительно превышал число младенцев женского пола: в I группе – 30/56 (53,16%) против 26/56 (46,4%) [$\chi^2 = 0,57$, $p = 0,45$; RR 1,15 95%ДИ 0,80;1,67]; во II группе – 27/49 (55,1%) против 22/49 (44,9%) [$\chi^2 = 1,02$, $p = 0,31$; RR 1,23 95%ДИ 0,82;1,83]. При этом доля недоношенных новорожденных, с учетом гендерной принадлежности, была соизмерима (таблица 24).

Таблица 24 – Перинатальные исходы в группах проспективного этапа

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Мальчик	30 (53,6)	27 (55,1)	0,03	0,88
Девочка	26 (46,4)	22 (44,9)	0,03	0,88
Асфиксия тяжелой степени (1-3 балла по Апгар)	11 (19,6)	9 (18,4)	0,03	0,87
Асфиксия умеренная (4-7 баллов по Апгар)	44 (78,6)	39 (79,6)	0,02	0,90
Удовлетворительное состояние (8-9 баллов по Апгар)	1 (1,8)	1 (2,0)	0,01	0,92

Длительный БП при ПР способствовал в большей степени рождению детей в состоянии асфиксии: суммарно в I группе в 55 раз – 55/56 (98,2%) против доли новорожденных с оценкой по Апгар 8-9 баллов – 1/56 (1,8%) [$\chi^2 = 104,1$, $p < 0,001$; RR 55,0 95%ДИ 7,88;383,8]; во II группе в 49 раз – 48/49 (98,0%) против 1/48 (2,0%) [$\chi^2 = 90,2$, $p < 0,001$; RR 48,0 95%ДИ 6,90;334,1]. Однако, частота диагностики асфиксии тяжелой степени у недоношенных младенцев в группах была значительно ниже показателя умеренной асфиксии: в I группе – в 4 раза [$\chi^2 = 39,6$, $p < 0,001$; RR 4,0 95%ДИ 2,32;6,90]; во II группе в 4,3 раза [$\chi^2 = 37,5$, $p < 0,001$; RR 4,33 95%ДИ 2,37;7,93]. При сопоставлении данных параметров между группами существенных различий мы не выявили (таблица 24).

Необходимо также отметить высокий процент заболеваемости детей после ПР с длительным БП (таблица 25). В структуре перинатальной патологии в обеих группах лидирующие позиции занимали: внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении, нарушения церебрального статуса. У большей половины новорожденных имели место неонатальная желтуха и респираторный дистресс синдром. Практически у каждого второго ребенка выявлялись признаки внутриутробной пневмонии. Реже диагностировались внутрижелудочковые

кровоизлияния: в I группе – в каждом шестом наблюдении, во II – в каждом седьмом. В единичных случаях у недоношенных детей в обеих группах устанавливались: недостаточность питания, замедление роста и врожденный сепсис. При этом случаев перинатальной смертности на проспективном этапе по данным Перинатального центра не зафиксировано.

Таблица 25 – Перинатальные исходы в группах проспективного этапа

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении	53 (94,6)	46 (93,9)	0,03	0,87
Нарушения церебрального статуса	50 (89,3)	43 (87,7)	0,06	0,81
Неонатальная желтуха	36 (64,3)	30 (61,2)	0,11	0,75
Респираторный дистресс синдром	34 (60,7)	29 (59,2)	0,03	0,87
Внутриутробная пневмония	23 (40,1)	18 (36,7)	0,21	0,65
Внутрижелудочковое кровоизлияние	9 (16,1)	7 (14,3)	0,07	0,80
Недостаточность питания и замедление роста	4 (7,1)	2 (4,1)	0,45	0,50
Врожденный сепсис	3 (5,4)	2 (4,1)	0,09	0,76

После родоразрешения для каждой участницы проспективного этапа был проведен расчет P – вероятности осложнений пуэрперия, с помощью онлайн-калькулятора, путем введения в программу необходимых параметров: клинико-анамнестических данных, результатов обследования, сроков гестации и вариантов родоразрешения, составляющих модель прогнозирования.

На основании полученных данных прогноза в каждой группе выделены дополнительно группы IA – 21/56 (37,5%) и IIА – 18/49 (36,7%), у которых вероятность прогноза пуэрперия (P) превышала 0,5. В группы IB – 35/56 (62,5%) и IIБ – 31/49 (63,3%) вошли роженицы со значением «P» менее 0,5 (таблица 26).

Таблица 26 – Результаты прогнозирования осложнений пуэрперия в группах проспективного этапа

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
P – вероятность осложнений пуэрперия > 0,5 – группы А	21 (37,5)	18 (36,7)	0,01	0,94
P – вероятность осложнений пуэрперия < 0,5 – группы Б	35 (62,5)	31 (63,3)	0,01	0,94

Следует также отметить, что большая часть родильниц в обеих группах с риском развития осложнений пуэрперия были родоразрешены через естественные родовые пути, при отсутствии статистических отличий между полученными показателями (таблица 27).

Таблица 27 – Сопоставление сроков и вариантов родоразрешения в группах пациенток с риском развития осложнений пуэрперия

Параметры	IA группа (n=21)	IIA группа (n=18)	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Роды через естественные родовые пути	16 (85,7)	13 (72,2)	0,08	0,78
Кесарево сечение	5 (23,8)	5 (27,8)	0,08	0,78
22,0 – 27,6 нед – экстремально ранние	4 (19,1)	3 (16,7)	0,04	0,85
28,0 – 31,6 нед – очень ранние	8 (38,1)	8 (44,4)	0,16	0,69
32,0 – 33,6 нед – умеренные (ранние)	7 (33,3)	5 (27,8)	0,14	0,71
34,0 – 36,6 нед – поздние	2 (9,5)	2 (11,1)	0,03	0,87
БП 24-48 ч	5 (23,8)	4 (22,2)	0,01	0,91
БП от 49 ч до 10-и суток	7 (33,3)	4 (22,2)	0,59	0,44
БП более 10-и суток	9 (42,9)	10 (55,6)	0,63	0,43

В IA группе удельный вес естественных родов превышал частоту КС в 3,2 раза [$\chi^2 = 11,52$, $p < 0,001$; RR 3,20 95%ДИ 1,44;7,13], во IIA – в 2,6 раза [$\chi^2 = 7,11$, $p = 0,01$; RR 2,60 95%ДИ 1,17;5,76].

Кроме того, пациентки IA и IIA групп были идентичны по срокам гестации на момент родоразрешения и длительности БП (таблица 27).

Таким образом, представленные характеристики групп участниц проспективного этапа, включая клинико-anamнестические данные, результаты лабораторного обследования, особенности и сроки родоразрешения, долю прогнозируемых осложнений пуэрперия, отражают сопоставимость этих групп для дальнейших исследований.

4.4. Клиническое течение послеродового периода в группах, в зависимости от проведения лечебно-профилактических мероприятий

Наблюдение за родильницами осуществлялось в течение 42 дней после ПР: в период нахождения в послеродовом отделении (от 4-х до 7-и дней) и отделении по уходу за новорожденным (до 1,5 месяцев), в дальнейшем (после выписки из перинатального центра) – амбулаторно. В случаях появления у участниц проспективного этапа исследования в обеих группах жалоб или клинической картины каких-либо осложнений пуэрперия проводилось дополнительное обследование женщин и госпитализация их, при необходимости, в гинекологическое отделение ГУЗ «СГКБ № 8».

Сроки возникновения симптомов патологического течения пуэрперия варьировали от 2-3-х суток до 3-х недель после родоразрешения.

Сравнительный анализ особенностей клинического течения послеродового периода в группах показал существенное снижение частоты различных осложнений пуэрперия в I группе: доля родильниц в этой группе с патологией послеродового периода – 3/56 (5,4%) в 7,2 раза была ниже аналогичного общего параметра II группы – 19/49 (38,8%) [$p < 0,001$] (таблица 28).

Таблица 28 – Частота и структура осложнений пуэрперия в группах проспективного этапа

Параметры	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	p	RR 95%ДИ
	n (%)	n (%)			
Число женщин с осложненным течением пуэрперия	3 (5,4)	19 (38,8)	17,62	<0,001	7,24 2,28; 22,9
Гипертермия	2 (3,6)	15 (30,6)	14,08	<0,001	8,57 2,06; 35,63
Позднее гипотоническое кровотечение	0 (0,0)	2 (4,1)	2,33	0,13	–
Субинволюция матки	2 (3,6)	10 (20,4)	7,32	0,01	5,71 1,32; 24,81
Инфильтрация швов на матке/ промежности	0 (0,0)	6 (12,2)	7,27	0,01	–
Эндометрит	0 (0,0)	4 (8,2)	4,75	0,03	–
Остатки плацентарной ткани	0 (0,0)	2 (4,1)	2,33	0,13	–

Прогнозирование и использование лечебно-профилактических мероприятий (НЧУЗК) у родильниц с риском осложнений пуэрперия после ПР с длительным БП позволило уменьшить в послеродовом периоде у респонденток I группы частоту возникновения гипертермической реакции в 8,6 раза [$p < 0,001$], субинволюции матки – в 5,7 раза [$p = 0,01$], предотвратить инфильтрацию швов на матке/ промежности [$p = 0,01$] и развитие эндометрита [$p = 0,03$].

Вместе с тем в I группе исключалась вероятность появления и других осложнений пуэрперия: позднего гипотонического кровотечения и остатков плацентарной ткани, но при отсутствии статистически значимых различий показателей между группами (таблица 28). Кроме того, потребность для выполнения хирургических вмешательств у родильниц I группе сведена к нулю – против суммарной доли операций в послеродовом периоде во II группе – 9/49 (18,4%) [$\chi^2 = 11,25$, $p < 0,001$], среди которых зафиксированы вакуум аспирация полости матки – 7/49 (14,3%) [$\chi^2 = 8,57$, $p = 0,004$] и гистероскопия – 2/49 (4,1%) [$\chi^2 = 2,33$, $p = 0,13$] (рисунок 8). При этом необходимость проведения оперативных вмешательств после родов установлена только у родильниц с риском осложненного течения пуэрперия (группа IIА).

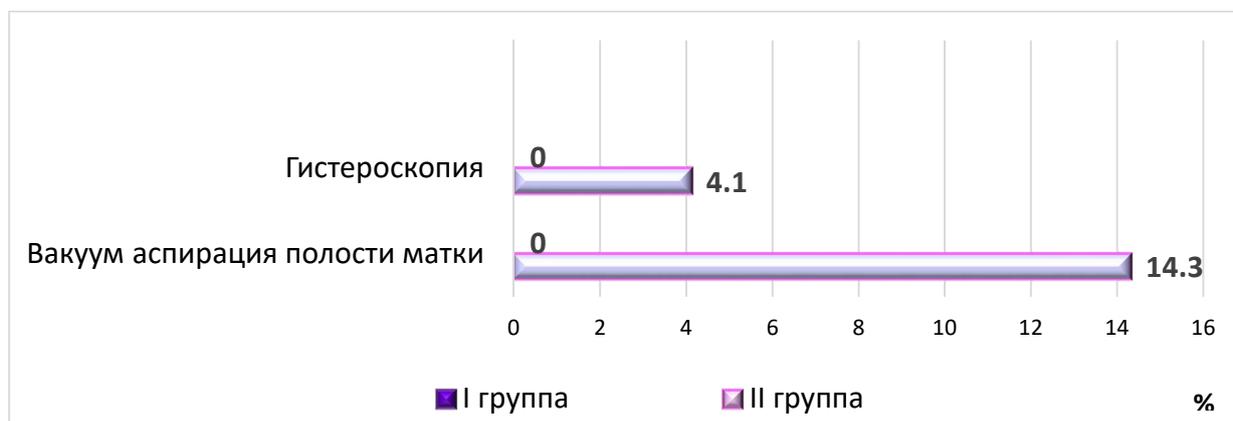


Рисунок 8 – Частота выполнения операций в послеродовом периоде в группах проспективного исследования

При изучении вариантов течения послеродового периода в группах с риском развития осложнений выявлено полное их отсутствие в IA группе (таблица 29). В то время, как во IIА группе патологическое течение пуэрперия зарегистрировано у 17/18 (94,4%) женщин [$p < 0,001$]. В структуре патологии

после ПР с длительным БП при общепринятом ведении родильниц превалировали гипертермическая реакция [$p < 0,001$], в сочетании с субинволюцией матки – у каждой второй [$p < 0,001$], инфильтрацией швов – у трети [$p = 0,005$], эндометритом – у каждой пятой [$p = 0,02$].

Таблица 29 – Сопоставление вариантов течения послеродового периода в группах с риском осложнений пуэрперия

Параметры	IA группа	IIA группа	χ^2	<i>p</i>
	(n=21)	(n=18)		
	n (%)	n (%)		
Гладкое течение послеродового периода	21 (100,0)	1 (5,6)	35,16	<0,001
Число женщин с осложненным течением пуэрперия	0 (0,0)	17 (94,4)	35,16	<0,001
Гипертермия	0 (0,0)	13 (72,2)	22,75	<0,001
Позднее гипотоническое кровотечение	0 (0,0)	2 (11,1)	2,46	0,12
Субинволюция матки	0 (0,0)	10 (55,6)	15,69	<0,001
Инфильтрация швов на матке/ промежности	0 (0,0)	6 (33,3)	8,27	0,005
Эндометрит	0 (0,0)	4 (22,2)	5,20	0,02
Остатки плацентарной ткани	0 (0,0)	2 (11,1)	2,46	0,12

Анализируя особенности течения пуэрперия в группах родильниц без риска возникновения осложнений, мы не обнаружили статистических различий по всем изучаемым параметрам (таблица 30).

Таблица 30 – Сопоставление вариантов течения послеродового периода в группах без риска осложнений пуэрперия

Параметры	IB группа	IIIB группа	χ^2	<i>p</i>
	(n=35)	(n=31)		
	n (%)	n (%)		
Гладкое течение послеродового периода	33 (94,3)	29 (93,6)	0,02	0,90
Число женщин с осложненным течением пуэрперия	2 (5,7)	2 (6,4)	0,02	0,90
Гипертермия	2 (5,7)	2 (6,4)	0,02	0,90
Субинволюция матки	1 (2,9)	1 (3,2)	0,01	0,93

Однако, несмотря на прогнозируемое гладкое течение послеродового периода в этих группах, верный прогноз реализовался у 33/35 (94,3%) пациенток в IB группе и у 29/31 (93,6%) – во IIIB (таблица 30). Осложнения пуэрперия проявлялись однократным повышением температуры тела у двух родильниц в IB и во IIIB группах, в сочетании с ультразвуковыми признаками субинволюции матки – в одном наблюдении в каждой группе.

Применение модели прогнозирования осложнений пуэрперия с помощью онлайн-калькулятора на проспективном этапе позволило нам верно диагностировать 46 случаев из 49 во II группе (93,9%) (таблица 31). Точность (диагностическая эффективность) метода составила – 93,9%; чувствительность – 89,5%; специфичность – 96,7%.

Таблица 31 – Классификация исходов прогнозирования осложнений пуэрперия во II группе

Классификация		Предсказанные	
		нет	да
Наблюдаемые	нет	29	2
	да	1	17

Необходимо также подчеркнуть, что на проспективном этапе в группах не было зафиксировано ни одного случая генерализации инфекции после родов, требующим выполнения гистерэктомии. Данный факт можно объяснить ранней диагностикой осложнений пуэрперия у участниц проспективного исследования, своевременным назначением патогенетической терапии и широким использованием НЧУЗК у родильниц группы риска не только с целью профилактики, но и для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде (рисунок 9).

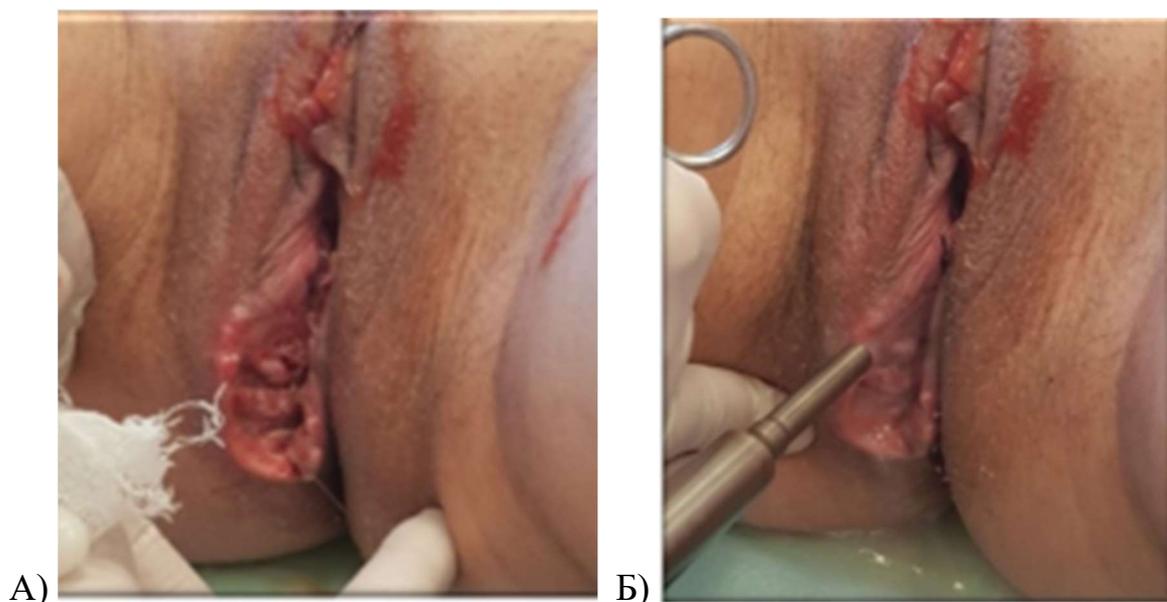


Рисунок 9 – А) Инфильтрация и расхождение швов после эпизиотомии у родильницы группы ПА на 10-е сутки после родов; Б) обработка раны кавитированным низкочастотным ультразвуком

4.5. Динамика изучения гематологических показателей в группах, в зависимости от проведения лечебно-профилактических мероприятий

Контроль показателей крови у рожениц в динамике осуществлялся в 1-е и на 4-5-е сутки после родов. Уровень лейкоцитов в группах после родоразрешения варьировал от 6,1 до 23,7 $\times 10^9/\text{л}$, с тенденцией к снижению числа женщин в 1-е сутки с лейкоцитозом в крови более 14 $\times 10^9/\text{л}$ (таблица 32), но при отсутствии статистической разницы полученных данных как в динамике каждой группы, так и между группами.

Таблица 32 – Динамика частоты патологии гематологических показателей у рожениц в группах проспективного этапа

Параметры	Динамика	I группа (n=56)	II группа (n=49)	χ^2	p	RR 95%ДИ
		n (%)	n (%)			
Повышение уровня лейкоцитов в крови, более 14 $\times 10^9/\text{л}$	перед родами	14 (25,0)	12 (24,5)	0,004	0,95	–
	1-е сутки после родов	11 (19,6) p=0,50	9 (18,4) p=0,46	0,03	0,87	–
	4-5-е сутки после родов	2 (3,6) * p=0,01	17 (34,7) p=0,07	17,08	<0,001	9,71 2,36;39,9
Снижение уровня гемоглобина в крови, менее 110 г/л	перед родами	18 (32,1)	15 (30,6)	0,03	0,87	–
	1-е сутки после родов	19 (33,9) p=0,84	17 (34,7) p=0,67	0,01	0,93	–
	4-5-е сутки после родов	15 (26,8) p=0,41	19 (38,8) p=0,68	1,72	0,19	–
Повышение уровня СРБ, более 10 мг/л	перед родами	14 (25,0)	12 (24,5)	0,004	0,95	–
	1-е сутки после родов	11 (19,6) p=0,50	9 (18,4) p=0,46	0,03	0,87	–
	4-5-е сутки после родов	1 (1,8) * p=0,003	16 (32,6) p=0,10	18,35	<0,001	18,27 2,52;132,9

Примечания: * – статистическая значимость при сравнении с предыдущим показателем в группе, $p < 0,05$

Совершенно другая картина прослеживалась на 4-5-е сутки пуэрперия: в I группе наблюдалось значительное уменьшение доли рожениц с высокими значениями лейкоцитов – в 5,5 раз по отношению к показателю на 1-е сутки после родов [$\chi^2 = 7,05$, $p = 0,01$; RR 5,50 95%ДИ 1,28;23,69]. В то время, как во II группе в эти сроки выявлено увеличение данного параметра – практически в 2 раза [$\chi^2 =$

7,05, $p = 0,07$; RR 1,89 95%ДИ 0,93;3,82], что было выше аналогичного параметра I группы на 4-5-е сутки – в 9,7 раза [$p < 0,001$] (таблица 32).

Похожая динамика констатирована при исследовании СРБ, высокое содержание которого определялось у меньшего числа родильниц в обеих группах на 1-е сутки (таблица 32). Однако на 4-5-е сутки пуэрперия доля пациентов с содержанием СРБ более 10 мг/л во II группе незначительно возрастала [$p = 0,10$], а в I – снижалась в 11 раз [$\chi^2 = 9,33$, $p = 0,003$; RR 11,0 95%ДИ 1,47;82,37], с установлением статистической межгрупповой разницы полученных результатов в этот период – в 19 раз [$p < 0,001$] (таблица 32).

Существенных динамических изменений количества женщин в группах с уровнем гемоглобина в крови менее 110 г/л во все сроки контрольного обследования мы не обнаружили (таблица 32).

Сравнительный анализ результатов лабораторного исследования крови в группах с риском осложнений пуэрперия демонстрировал более высокие значения доли пациенток с патологическими отклонениями изучаемых параметров гемограмм перед родами и на 1-е сутки после родоразрешения, при отсутствии значимых различий показателей как в динамике каждой группы, так и между группами (таблица 33).

На 4-5-е сутки послеродового периода зафиксировано выраженное снижение – в 10 раз числа родильниц с лейкоцитозом (более $14 \times 10^9/\text{л}$) и повышенным содержанием СРБ только в IA группе по отношению к предыдущему результату этой группы (на 1-е сутки) [$\chi^2 = 9,98$, $p = 0,002$; RR 10,0 95%ДИ 1,40;71,33]. В то же время во IIА группе отмечался рост данных параметров в динамике контроля на 1-е сутки – в 1,9 раза [$\chi^2 = 5,90$, $p = 0,02$; RR 1,87 95%ДИ 1,07;3,27], что имело существенные различия с подобными параметрами IA группы [$p < 0,001$] (таблица 33).

Кроме того, сопоставление результатов исследования гемоглобина в динамике у родильниц с риском осложнений пуэрперия, несмотря на схожесть полученных величин перед родами и на 1-е сутки после них, отразило статистически значимую разницу между группами в частоте диагностики уровней

гемоглобина менее 110 г/л на 4-5-е сутки: в IA группе данный показатель был ниже значения IIА группы в 1,6 раза [$p = 0,03$] (таблица 33).

Таблица 33 – Сопоставление частоты патологических отклонений гемограмм у родильниц с риском осложнений пуэрперия в группах проспективного этапа

Параметры	Динамика	IA группа (n=21)	IIА группа (n=18)	χ^2	p	RR 95%ДИ
		n (%)	n (%)			
Повышение уровня лейкоцитов в крови, более $14 \times 10^9/\text{л}$	перед родами	14 (66,7)	11 (61,1)	0,13	0,72	–
	1-е сутки после родов	10 (47,6) $p=0,21$	8 (44,4) $p=0,32$	0,04	0,84	–
	4-5-е сутки после родов	1 (4,8)* $p=0,002$	15 (83,3)* $p=0,02$	24,73	<0,001	17,50 2,56;119,8
Снижение уровня гемоглобина в крови, менее 110 г/л	перед родами	14 (66,7)	12 (66,7)	0,00	1,0	–
	1-е сутки после родов	15 (71,4) $p=0,74$	15 (83,3) $p=0,25$	0,77	0,38	–
	4-5-е сутки после родов	12 (57,1) $p=0,33$	16 (88,9) $p=0,63$	4,82	0,03	1,56 1,04;2,33
Повышение уровня СРБ, более 10 мг/л	перед родами	14 (66,7)	11 (61,1)	0,13	0,72	–
	1-е сутки после родов	10 (47,6) $p=0,21$	8 (44,4) $p=0,32$	0,04	0,84	–
	4-5-е сутки после родов	1 (4,8) * $p=0,002$	15 (83,3)* $p=0,02$	24,73	<0,001	17,50 2,56;119,8

Примечания: * – статистическая значимость при сравнении с предыдущим показателем в группе, $p < 0,05$

Представленные факты изучения некоторых параметров гемограмм в динамике наглядно демонстрируют, что выполнение 1 процедуры НЧУЗК у родильниц с риском реализации осложнений пуэрперия снижает у них частоту диагностики анемии и высоких значений маркеров воспаления (лейкоцитоза и СРБ) на 4-5-е сутки после ПР с длительным БП.

4.6. Особенности структуры микробиоты половых путей у родильниц с риском осложнений пуэрперия, в зависимости от проведения лечебно-профилактических мероприятий

По результатам первичного бактериологического обследования беременных с ПРПО, с прогнозируемым риском развития осложнений пуэрперия, группы участниц проспективного этапа были идентичны по всем параметрам (таблица 34).

Таблица 34 – Динамика результатов бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала у беременных/ рожениц с риском осложнений пуэрперия в группах проспективного этапа

Параметры	Динамика до и после родов	IA группа (n=21)	IIA группа (n=18)	χ^2	p	RR 95%ДИ
		n (%)	n (%)			
Роста нет	До родов	0 (0,0)	0 (0,0)	NaN	1,0	–
	2-3-и сутки	2 (9,5) p=0,15	2 (11,1) p=0,15	0,03	0,87	–
	6-7-е сутки	16 (76,2)* p<0,001	1 (5,6) p=0,55	19,67	<0,001	13,71 2,01;93,52
Рост бактерий, не более 10 ⁴ КОЕ/мл	До родов	4 (19,0)	4 (22,2)	0,06	0,81	–
	2-3-и сутки	14 (66,7)* p=0,002	11 (61,1)* p=0,02	0,13	0,72	–
	6-7-е сутки	5 (23,8)* p=0,01	1 (5,6) * p<0,001	2,48	0,12	4,29 0,55;33,38
<i>Escherichia coli</i> , более 10 ⁴ КОЕ/мл	До родов	7 (33,3)	6 (33,3)	0,00	1,0	–
	2-3-и сутки	2 (9,5) p=0,06	2 (11,1) p=0,11	0,03	0,87	–
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,15	6 (33,3) p=0,11	8,27	0,005	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , более 10 ⁴ КОЕ/мл	До родов	3 (14,3)	2 (11,1)	0,09	0,77	–
	2-3-и сутки	1 (4,8) p=0,29	1 (5,6) p=0,55	0,01	0,91	–
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,31	4 (22,2) p=0,15	5,20	0,02	–
<i>Staphylococcus aureus</i> , более 10 ⁴ КОЕ/мл	До родов	2 (9,5)	1 (5,6)	0,22	0,64	–
	2-3-и сутки	1 (4,8) p=0,55	0 (0,0) p=0,31	0,88	0,35	–
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,31	2 (11,1) p=0,15	2,46	0,12	–
<i>Candida albicans</i> , более 10 ⁴ КОЕ/мл	До родов	5 (23,8)	5 (27,8)	0,08	0,78	–
	2-3-и сутки	1 (4,8) p=0,08	2 (11,1) p=0,21	0,55	0,46	–
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,31	4 (22,2) p=0,37	5,20	0,02	–

Примечания: * – статистическая значимость при сравнении с предыдущим показателем в группе, p < 0,05

Отрицательный результат посева отделяемого из цервикального канала не зафиксирован ни в одном наблюдении. Заключение, соответствующие нормальным критериям (рост микроорганизмов в титре не более 10⁴ КОЕ/мл), прослеживались у каждой пятой женщины. У большинства беременных при первичном обследовании патогены выделялись в клинически значимом титре – более 10⁴ КОЕ/мл: суммарно в IA группе – 17/21 (81,0%), во IIA – 14/18 (77,8%). Структуру микробиоты половых путей составляли: *Escherichia coli* – у трети

пациенток, *Candida albicans* – у каждой четвертой, *Staphylococcus haemolyticus* – у каждой 7-й – в IA группе и 9-й – во ПА, *Staphylococcus aureus* – в единичных случаях (таблица 34).

Забор материала из цервикального канала и полости матки для бактериологического исследования проводился на 2-е сутки после самостоятельных родов или 3-и сутки после КС до выполнения лечебно-профилактических мероприятий только у рожениц с риском осложнений пуэрперия. Повторное определение особенностей микробиома половых путей осуществлялось на 6-7-е сутки послеродового периода.

Анализ данных бактериологического исследования рожениц на 2-3-и сутки после родов демонстрировал некоторую положительную динамику: в обеих группах установлено значимое увеличение доли женщин с нормальным титром КОЕ содержания бактерий в отделяемом из цервикального канала: в IA группе в 3,5 раза – 14/21 (66,7%) против исходных данных 4/21 (19,0%) [$\chi^2 = 9,72$, $p = 0,002$; RR 3,50 95%ДИ 1,38;8,89], во ПА – в 3 раза – 11/18 (61,1%) против 4/18 (22,2%) [$\chi^2 = 5,60$, $p = 0,02$; RR 3,09 95%ДИ 1,23;7,80], при отсутствии разницы значений между группами (таблица 34). В единичных случаях в обеих группах рост микроорганизмов не был обнаружен. Кроме того, в этот период контроля на 2-3-и сутки в группах одинаково снижалось число женщин с высокими титрами патогенов: суммарно в IA группе в 3,4 раза – 5/21 (23,8%) против первичных результатов 17/21 (81,0%) [$\chi^2 = 13,75$, $p < 0,001$; RR 3,40 95%ДИ 1,54;7,51], во ПА – в 2,8 раза – 5/18 (27,8%) против 14/18 (77,8%) [$\chi^2 = 9,03$, $p = 0,003$; RR 2,80 95%ДИ 1,28;6,14], что можно объяснить адекватным проведением антибактериальной терапии беременным с ПРПО при пролонгировании гестации. При этом статистических отличий показателей в динамике и между группами по отдельным патогенам до проведения профилактических мероприятий мы не обнаружили (таблица 34).

Совершенно иная ситуация в группах выявлена на 6-7-е сутки пуэрперия. В IA группе на фоне значительного повышения удельного веса «стерильных» посевов – в 8 раз [$\chi^2 = 19,06$, $p < 0,001$; RR 8,0 95%ДИ 2,10;30,55], уменьшалась

доля заключений, соответствующих нормальным критериям (рост микроорганизмов в титре не более 10^4 КОЕ/мл) – в 2,8 раза [$\chi^2 = 7,78$, $p = 0,01$; RR 2,80 95%ДИ 1,23;6,38], а в клинически значимом титре бактерии не обнаруживались вовсе (таблица 34).

Во ПА группе в эти сроки наблюдалось резкое снижение численности пациенток с допустимой концентрацией патогенов в цервикальном канале – в 2,8 раза в сравнении с предыдущим показателем в группе (на 2-3-и сутки) [$\chi^2 = 12,50$, $p < 0,001$; RR 11,0 95%ДИ 1,58;76,55], при увеличении частоты выделения микрофлоры в патологическом титре – суммарно с 5/18 (27,8%) до 16/18 (88,9%) – в 3,2 раза [$\chi^2 = 13,83$, $p < 0,001$; RR 3,20 95%ДИ 1,49;6,86], что имело существенные отличия в сравнении с аналогичным параметром IA группы – 0/21 (0,0%) [$\chi^2 = 31,65$, $p < 0,001$].

При сопоставлении особенностей бактериологического пейзажа цервикального канала на 6-7-е сутки после ПР значимые различия между группами установлены в отношении встречаемости в составе микрофлоры *Escherichia coli* [$p = 0,005$] *Staphylococcus haemolyticus* [$p = 0,02$] и *Candida albicans* [$p = 0,02$] (таблица 34). Также обращал на себя внимание тот факт, что профилактические мероприятия у родильниц с помощью НЧУЗК повышали долю «стерильных» посевов на 6-7-е сутки – в 13,7 раза [$p < 0,001$] (таблица 34).

Изучение характеристик микробиологического состава метроаспираатов на 2-3-и сутки после ПР с длительным БП показало совпадение полученных результатов в группах по всем параметрам (таблица 35). В эти сроки пуэрперия отрицательные результаты посева из полости матки встречались у трети родильниц в обеих группах, адекватные (соответствующие норме) – у каждой второй, патологические – суммарно в IA группе – 3/21 (14,3%), во ПА – 3/18 (16,7%) [$\chi^2 = 0,04$, $p = 0,84$].

На 6-7-е сутки в IA группе число «стерильных» посевов из матки выросло в 2,7 раза [$\chi^2 = 14,54$, $p < 0,001$; RR 2,71 95%ДИ 1,46;5,05], во ПА – снизилось в 5 раз, при отсутствии статистической значимости в группе [$\chi^2 = 3,20$, $p = 0,07$; RR 5,00 95%ДИ 0,65;38,66], но с установлением существенных межгрупповых

различий – в 16,3 раза [$p < 0,001$] (таблица 35). При этом удельный вес нормальных заключений в этот период контроля уменьшался в обеих группах: в IA группе – в 5,5 раза [$\chi^2 = 9,02$, $p = 0,003$; RR 5,50 95%ДИ 1,38;21,86], во ПА – в 1,7 раза [$\chi^2 = 1,80$, $p = 0,18$; RR 1,67 95%ДИ 0,77;3,61], а полученные значения статистически не отличались друг от друга (таблица 35).

Таблица 35 – Динамика результатов бактериологического исследования метрoаспиратов из полости матки у родильниц с риском осложнений пуэрперия в группах проспективного этапа

Параметры	Динамика после родов	IA группа (n=21)	ПА группа (n=18)	χ^2	p	RR 95%ДИ
		n (%)	n (%)			
Роста нет	2-3-и сутки	7 (33,3)	5 (27,8)	0,14	0,71	–
	6-7-е сутки	19 (90,5)* p<0,001	1 (5,6) p=0,07	27,98	<0,001	16,29 2,41;110,0
Рост бактерий, не более 10^4 КОЕ/мл	2-3-и сутки	11 (52,4)	10 (55,6)	0,04	0,84	–
	6-7-е сутки	2 (9,5)* p=0,003	6 (33,3) p=0,18	3,37	0,07	–
<i>Escherichia coli</i> , более 10^4 КОЕ/мл	2-3-и сутки	1 (4,8)	1 (5,6)	0,01	0,91	–
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,31	5 (27,8) p=0,07	6,69	0,01	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , более 10^4 КОЕ/мл	2-3-и сутки	1 (4,8)	1 (5,6)	0,01	0,91	–
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,31	4 (22,2) p=0,15	5,20	0,02	–
<i>Candida albicans</i> , более 10^4 КОЕ/мл	2-3-и сутки	1 (4,8)	1 (5,6)	0,01	0,91	–
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,31	2 (11,1) p=0,56	2,46	0,12	–

Примечания: * – статистическая значимость при сравнении с предыдущим показателем в группе, $p < 0,05$

В клинически значимом титре на 6-7-е сутки после родов патогены выделялись только у участниц ПА группы: суммарно 11/18 (61,1%) против показателя IA группы – 0/21 (0,0%) [$\chi^2 = 17,88$, $p < 0,001$]. Структуру микробиоты полости матки у родильниц с риском развития осложнений пуэрперия в эти сроки обследования составляли: *Escherichia coli* – у трети пациенток [$p = 0,01$], *Staphylococcus haemolyticus* – в каждом пятом [$p = 0,02$] и *Candida albicans* – в каждом девятом наблюдении [$p = 0,12$] (таблица 35).

Необходимо также отметить, что в группах респонденток проспективного этапа, у которых не прогнозировались осложнения пуэрперия (группы Б),

патология в сроки наблюдения в послеродовом периоде зафиксирована всего в четырех случаях (суммарно в обеих группах). При сопоставлении исходных данных бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала (при поступлении) и результатов изучения микробиома цервикального канала и полости матки (при диагностике осложнений), мы не обнаружили каких либо различий определяемых параметров в динамике и между группами, что безусловно связано с малым количеством наблюдений (таблица 36).

Таблица 36 – Результаты бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала и метроаспираатов у пациенток с осложнениями пуэрперия в группах Б

Параметры	Динамика до и после родов	ИБ группа (n=2)	ПБ группа (n=2)	χ^2	p
		n (%)	n (%)		
Результаты бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала					
Роста нет	До родов	0 (0,0)	0 (0,0)	NaN	1,0
	4-7-е сутки	1 (50,0) p=0,25	1 (50,0) p=0,25	NaN	1,0
Рост бактерий, не более 10 ⁴ КОЕ/мл	До родов	2 (100,0)	2 (100,0)	NaN	1,0
	4-7-е сутки	1 (50,0) p=0,25	1 (50,0) p=0,25	NaN	1,0
Результаты бактериологического исследования метроаспираатов					
Роста нет	4-7-е сутки	1 (50,0)	1 (50,0)	NaN	1,0
Рост бактерий, <i>Escherichia coli</i> , не более 10 ⁴ КОЕ/мл	4-7-е сутки	1 (50,0)	1 (50,0)	NaN	1,0

На основании вышеизложенных данных можно утверждать, что применение НЧУЗК у родильниц с риском осложнений пуэрперия позволяет эффективно и надежно элиминировать патогены из родовых путей, предотвращая бактериальную контаминацию матки и создавая благоприятные условия для инволютивных процессов после ПР с длительным БП.

4.7. Оценка эхографических параметров матки, в зависимости от проведения лечебно-профилактических мероприятий

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выполнялось всем участницам проспективного этапа на 2-3-е и 6-7-е сутки после родов (в IA группе до проведения процедуры НЧУЗК). Сравнительный анализ исходных параметров

сонографии у рожениц (на 2-3-и сутки) в обеих группах демонстрировал схожесть полученных усредненных значений при расчете длины, ширины, переднезаднего размера, объема матки и толщины ее полости (таблица 37).

Таблица 37 – Динамика эхографических параметров матки у рожениц в группах проспективного этапа

Параметры	Динамика после родов	I группа (n=56)	II группа (n=49)	Значение t-Стьюдента	p
		М (SD)	М (SD)		
Длина матки, см	2-3-и сутки	11,8 (1,1)	12,4 (1,3)	0,51	0,61
	6-7-е сутки	7,9 (0,4)* p<0,001	9,6 (0,7)* p<0,001	2,11	0,04
Ширина матки, см	2-3-и сутки	11,5 (1,4)	11,9 (1,1)	0,22	0,82
	6-7-е сутки	7,6 (0,3)* p=0,01	8,7 (0,4)* p=0,01	2,20	0,03
Переднезадний размер матки, см	2-3-и сутки	7,1 (0,2)	7,2 (0,1)	0,45	0,65
	6-7-е сутки	6,3 (0,2)* p=0,005	6,9 (0,08)* p=0,02	2,79	0,01
Объем матки, см ³	2-3-и сутки	503,9 (34,1)	555,6 (30,6)	0,97	0,33
	6-7-е сутки	197,8 (20,5)* p<0,001	301,4 (24,8)* p<0,001	3,22	0,002
Передне-задний размер/толщина полости матки, мм	2-3-и сутки	7,5 (0,3)	7,9 (0,4)	0,80	0,43
	6-7-е сутки	5,2 (0,9)* p=0,02	10,6 (1,2) p=0,15	2,68	0,01
		n (%)	n (%)	χ^2	p
Неоднородная структура миометрия	2-3-и сутки	4 (7,1)	3 (6,1)	0,04	0,84
	6-7-е сутки	0 (0,0)* p=0,04	10 (20,4)* p=0,04	12,63	<0,001
Остатки плацентарной ткани	2-3-и сутки	0 (0,0)	0 (0,0)	NaN	1,0
	6-7-е сутки	0 (0,0)	2 (4,1) p=0,15	2,33	0,13
Утолщение/ инфильтрация/ гематомы в области швов на матке	2-3-и сутки	1 (1,8)	1 (2,0)	0,01	0,92
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,32	4 (8,2) p=0,17	4,75	0,03

Примечания: * – статистическая значимость при сравнении с предыдущим показателем в группе, p < 0,05

В единичных наблюдениях у пациенток I и II группы в этот период визуализировались неоднородная структура миометрия и утолщение его в области швов на матке после КС (таблица 37).

В динамике на 6-7-е сутки у рожениц обеих групп отмечено существенное уменьшение величин большинства основных эхографических показателей, более выраженное в I группе: длина и ширина матки сокращались в I группе – в 1,5 раза против разницы аналогичных значений в динамике во II группе – в 1,3 и 1,4 раза

[$p = 0,04$; $p = 0,03$], переднезадний размер матки укорачивался на 11,3% – в I группе и на 4,2% – во II [$p = 0,01$], объем матки снижался, соответственно, в 2,5 и 1,8 раза [$p = 0,002$], ширина полости матки в I группе уменьшалась в 1,4 раза [$p = 0,02$], а во II – статистически незначимо, но увеличивалась в 1,3 раза [$p = 0,15$] (таблица 37).

Вместе с тем, во II группе в эти сроки контроля по отношению к исходному показателю возрастала доля рожениц с неоднородной структурой миометрия при сонографии – в 3,3 раза [$\chi^2 = 4,35$, $p = 0,04$; RR 3,33 95%ДИ 1,38;21,86] и инфильтрацией швов на матке – в 4 раза [$\chi^2 = 1,90$, $p = 0,17$; RR 4,00 95%ДИ 0,46;34,52], что имело статистические различия с эквивалентными параметрами I группы (таблица 37).

При изучении результатов УЗИ участниц проспективного этапа с риском осложнений пуэрперия мы зафиксировали увеличение уровня значимости сравниваемых показателей между группами на 6-7-е сутки и в динамике послеродового периода в IA группе (таблица 38). Несмотря на схожесть исходных величин всех эхографических параметров (на 2-3-и сутки), при контрольном исследовании на 6-7-е сутки у респонденток IA группы размеры длины и ширины матки были меньше показателей IIА группы в 1,4 раза [$p < 0,001$], величина переднезаднего размера – на 12,9% [$p < 0,001$], толщины полости матки – в 3,3 раза [$p < 0,001$], объема матки – в 2,1 раза [$p < 0,001$] (таблица 38).

В то же время во IIА группе в динамике повышалась частота визуализации неоднородности миометрия – в 3,3 раза – в каждом втором наблюдении [$\chi^2 = 5,90$, $p = 0,02$; RR 3,33 95%ДИ 1,10;10,14] и утолщения/ инфильтрации швов на матке – в 4 раза – у каждой пятой пациентки [$\chi^2 = 2,09$, $p = 0,157$; RR 4,00 95%ДИ 0,49;32,39], при установлении статистической разницы соответствующих значений с группой IA на 6-7-е сутки [$p < 0,05$] (таблица 38). Обращало также на себя внимание, что при значимом уменьшении на 6-7-е сутки после родов параметров длины, ширины и объема матки во IIА группе, средние значения переднезаднего размера матки существенно не изменялись, а толщина полости матки увеличивалась в 1,5 раза (таблица 38, рисунок 10).

Таблица 38 – Динамика эхографических параметров матки у рожениц с риском осложнений пуэрперия в группах проспективного этапа

Параметры	Динамика после родов	IA группа (n=21)	IIA группа (n=18)	Значение t-Стьюдента	p
		М (SD)	М (SD)		
Длина матки, см	2-3-и сутки	12,6 (0,9)	12,8 (0,5)	0,19	0,85
	6-7-е сутки	7,8 (0,4)* p<0,001	10,4 (0,6) p=0,003	3,61	<0,001
Ширина матки, см	2-3-и сутки	11,8 (0,7)	11,9 (0,7)	0,22	0,82
	6-7-е сутки	7,3 (0,2)* p<0,001	10,2 (0,3)* p=0,03	8,04	<0,001
Передне-задний размер матки, см	2-3-и сутки	7,3 (0,2)	7,2 (0,2)	0,35	0,73
	6-7-е сутки	6,1 (0,1)* p<0,001	7,0 (0,1) p=0,38	6,36	<0,001
Объем матки, см ³	2-3-и сутки	567,6 (40,3)	573,6 (30,6)	0,12	0,91
	6-7-е сутки	181,7 (16,9)* p<0,001	388,3 (24,8)* p<0,001	6,88	<0,001
Передне-задний размер/толщина полости матки, мм	2-3-и сутки	8,2 (0,6)	8,5 (0,4)	0,42	0,68
	6-7-е сутки	3,8 (0,3)* p<0,001	12,4 (1,5)* p=0,02	5,62	<0,001
		n (%)	n (%)	χ^2	p
Неоднородная структура миометрия	2-3-и сутки	4 (19,1)	3 (16,7)	0,04	0,85
	6-7-е сутки	0 (0,0)* p=0,04	10 (55,6)* p=0,02	15,69	<0,001
Остатки плацентарной ткани	2-3-и сутки	0 (0,0)	0 (0,0)	NaN	1,0
	6-7-е сутки	0 (0,0)	2 (11,1) p=0,15	2,46	0,12
Утолщение/ инфильтрация/ гематомы в области швов на матке	2-3-и сутки	1 (4,8)	1 (5,6)	0,01	0,91
	6-7-е сутки	0 (0,0) p=0,31	4 (22,2) p=0,15	5,20	0,03

Примечания: * – статистическая значимость при сравнении с предыдущим показателем в группе, $p < 0,05$

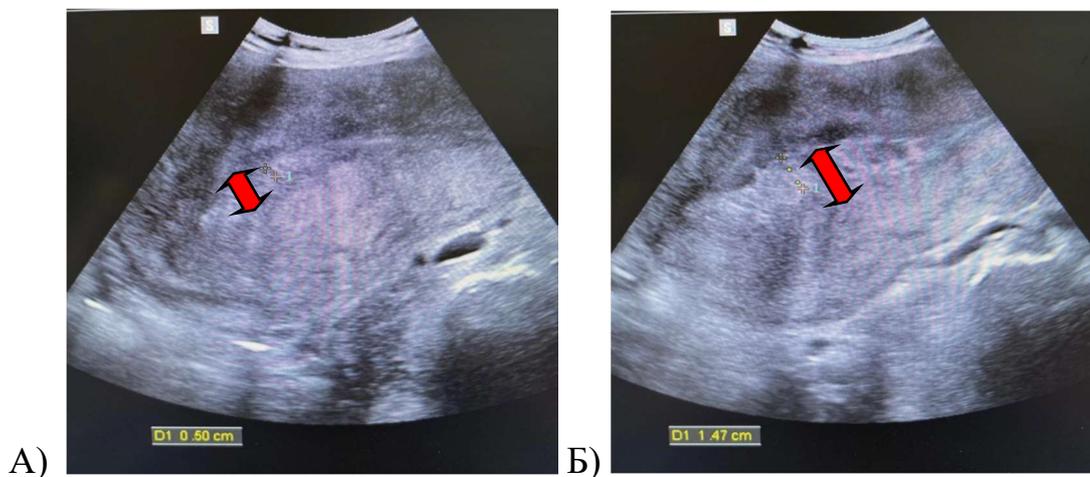


Рисунок 10 – Динамика изменений толщины полости матки при сонографии у роженицы группы IIA А) на 2-е сутки после родов – 5 мм; Б) на 6-е сутки – 14,7 мм

У женщин групп Б (без риска развития осложнений пуэрперия) значимых отличий, определяемых сонографических параметров в период наблюдения, мы не обнаружили.

Таким образом, полученные результаты УЗИ убедительно доказывают эффективность и безопасность использования НЧУЗК у рожениц с риском осложнений пуэрперия для ускорения инволюции матки, сокращая ее объем (в 2,1 раза) и толщину полости (в 3,3 раза) (рисунок 11), а также ликвидации воспалительных изменений в матке, проявлениями которых при сонографии являлись: неоднородная структура миометрия (55,6%) и инфильтрация / гематомы в проекции швов на матке (22,2%).

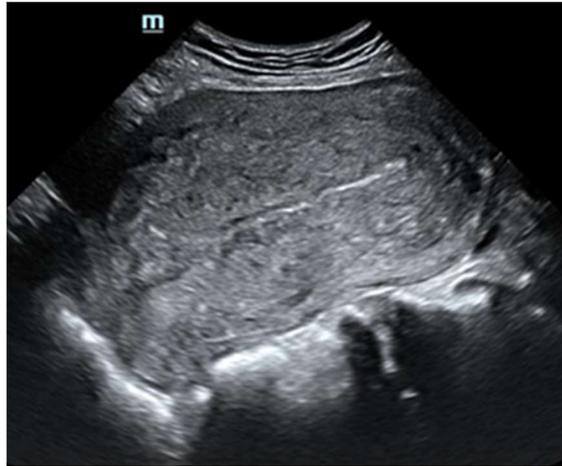


Рисунок 11 – Визуализация переднезаднего размера полости матки при сонографии у роженицы группы IA на 6-е сутки после родов

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ БЕЗВОДНЫМ ПРОМЕЖУТКОМ

На основании вышеизложенных материалов, параметров динамического наблюдения и контрольного обследования родильниц после ПР с длительным БП нами разработан алгоритм ведения данной категории пациенток, включающий прогнозирование и профилактику осложнений пуэрперия (рисунок 12).



Рисунок 12 – Алгоритм ведения пациенток после преждевременных родов с безводным промежутком более 24 часов

Применение программы прогнозирования с помощью онлайн-калькулятора позволило нам рассчитать риск осложнений у пациенток после ПР с длительным БП с диагностической точностью – 93,9%; чувствительностью – 89,5% и специфичностью – 96,7%.

Выполнение одной процедуры НЧУЗК на 2-е сутки после естественных родов и на 3-и сутки после КС у женщин с риском осложнений пуэрперия предотвратило их развитие (рисунок 13), путем минимизирования уровней

маркеров воспалительной реакции организма, элиминации патогенов из родовых путей и ускорения инволютивных процессов в матке по данным УЗИ.

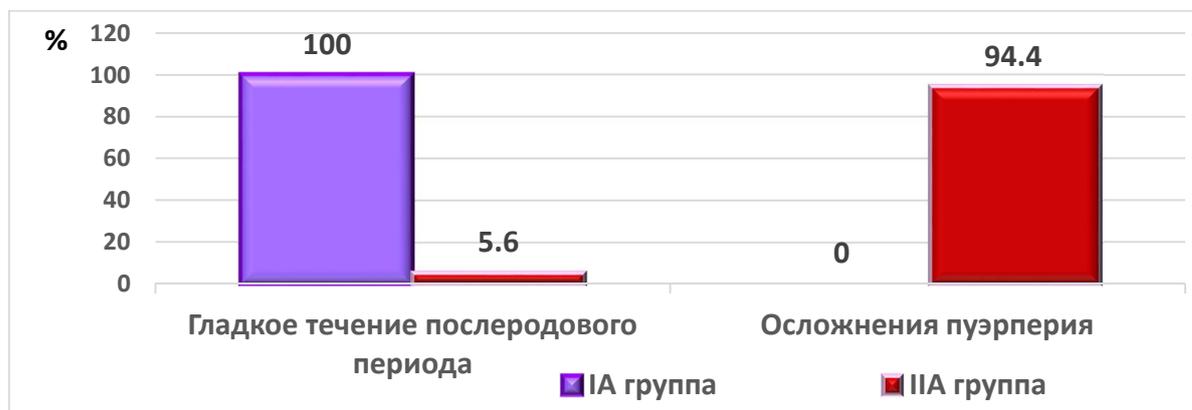


Рисунок 13 – Эффективность алгоритма ведения пациенток с риском осложнений пуэрперия после преждевременных родов с безводным промежутком более 24 часов

Использование предложенного алгоритма после ПР с БП более 24 ч дало возможность улучшить исходы родов для матери у респонденток проспективной группы, сокращая частоту патологии послеродового периода – в 7,2 раза [$p < 0,001$], за счет снижения доли гипертермической реакции – в 8,6 раза [$p < 0,001$], субинволюции матки – в 5,7 раза [$p = 0,01$], инфильтрации швов на матке/промежности [$p = 0,01$] и эндометрита [$p = 0,03$] (рисунок 14), что демонстрирует его надежность, безопасность и эффективность в клинической практике при ведении данной категории рожениц.



Рисунок 14 – Оценка практической эффективности алгоритма ведения пациенток после преждевременных родов с безводным промежутком более 24 часов

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ медицинской документации ГУЗ СГКБ № 8 на первом этапе нашей работы показал, что за пятилетний период доля ПР составила 2392/26488 (9,03%), из них осложненных ПРПО – 1075/2392 (44,9%). Полученные результаты подтверждают сведения других ученых, указывающих на довольно высокую частоту этой патологии, ассоциированной с ПР, диапазон которой варьирует от 30 до 56% [26, 44, 63, 102, 175].

При сопоставлении клинико-анамнестических параметров в зависимости от длительности БП у пациенток ретроспективных групп было выявлено, что БП более 24 ч (основная группа) в 3,3 раза чаще фиксировался у беременных в возрасте 18-20 лет – 18/188 (9,6%) [$p < 0,001$], при отсутствии статистической межгрупповой разницы среднего возраста – 30,0 (7,3) против 30,7 (6,8) лет. В основной группе доля женщин с предстоящими первыми родами превышала показатель группы сравнения – в 1,23 раза: 102/188 (54,3%) против 364/825 (44,1%) [$\chi^2 = 6,33$, $p=0,01$; RR 1,23 95%ДИ 1,06;1,43], перенесенными абортами – в 1,6 раза: 47/188 (25,0%) против 127/825 (15,4%) [$\chi^2 = 9,93$, $p=0,002$; RR 1,62 95%ДИ 1,21;2,18], самопроизвольными выкидышами – в 2 раза: 73/188 (38,8%) против 152/825 (18,4%) [$\chi^2 = 36,90$, $p<0,001$; RR 2,11 95%ДИ 1,68;2,65].

Среди генитальной патологии в анамнезе пациенток с БП более 24 ч в 2 раза чаще прослеживались бесплодие – 21/188 (11,2%) [$\chi^2 = 7,32$, $p=0,01$; RR 1,96 95%ДИ 1,20;3,20] и нарушения менструального цикла – 21/188 (11,2%) [$\chi^2 = 9,70$, $p=0,002$; RR 2,19 95%ДИ 1,33;3,62], воспалительные заболевания органов малого таза – в 1,3 раза – 62/188 (33,0%) [$\chi^2 = 4,11$, $p=0,04$; RR 1,28 95%ДИ 1,02;1,62], генитальный эндометриоз – в 2,6 раза – 61/188 (32,4%) [$\chi^2 = 43,45$, $p<0,001$; RR 2,55 95%ДИ 1,94;3,35]. Следует отметить, что за последнее время появились исследования, касающиеся изучению связи генитального эндометриоза с риском спонтанных выкидышей и ПР [64, 190, 191]. Многие отечественные и зарубежные авторы также относят к факторам риска ПР, в том числе сопряженных с ПРПО, отягощенный акушерский анамнез, воспалительные заболевания мочеполовой

системы и экстрагенитальные очаги хронической инфекции [5, 23, 56, 67, 77, 121, 123, 169]. По нашим данным, несмотря на существенное увеличение числа соматически здоровых респонденток в основной группе – в 2,4 раза – 33/188 (17,5%) [$\chi^2 = 18,77$, $p < 0,001$; RR 2,37 95%ДИ 1,60;3,52], при длительном БП в 1,4 раза чаще беременность протекала на фоне заболеваний ЖКТ (гастрит, колит) – 47/188 (25,0%) [$\chi^2 = 4,19$, $p = 0,04$; RR 1,36 95%ДИ 1,02;1,81], мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, цистит) – в 2,3 раза – 65/188 (34,6%) [$\chi^2 = 36,67$, $p < 0,001$; RR 2,25 95%ДИ 1,74;2,89], хронического тонзиллита – в 2 раза – 40/188 (21,3%) [$\chi^2 = 17,05$, $p < 0,001$; RR 2,07 95%ДИ 1,47;2,90], бронхита – 11/188 (5,9%) [$\chi^2 = 48,80$, $p < 0,001$] и сахарного диабета – в 6 раз – 8/188 (4,3%) [$\chi^2 = 13,98$, $p < 0,001$; RR 5,85 95%ДИ 2,05;16,67].

Литературные источники также указывают на повышение вероятности ПР при развитии патологии при настоящей беременности таких, как угрожающий аборт, [12, 56, 57, 77, 121, 123, 169], ИЦН [7, 8, 16, 23, 68, 158, 165, 169, 192], инфекции половых путей в период гестации [3, 19, 46, 110, 121, 138, 188]. В нашем исследовании у большинства женщин обеих групп беременность протекала с осложнениями, гладкое течение отмечено лишь у 11/188 (5,9%) женщин основной группы и 54/825 (6,5%) – группы сравнения. Вместе с тем при БП более 24 ч была значительно выше доля пациенток с угрожающим прерыванием беременности – в 1,6 раза – 105/188 (55,9%) [$\chi^2 = 31,58$, $p < 0,001$; RR 1,65 95%ДИ 1,41;1,94], ИЦН – в 1,7 раза – 61/188 (32,4%) [$\chi^2 = 17,03$, $p < 0,001$; RR 1,73 95%ДИ 1,35;2,22], отеками – в 3,4 раза – 47/188 (25,0%) [$\chi^2 = 50,93$, $p < 0,001$; RR 3,44 95%ДИ 2,43;4,87], в 2 раза с анемией – 70/188 (37,2%) [$\chi^2 = 25,52$, $p < 0,001$; RR 1,86 95%ДИ 1,48;2,34] и вагинитом – 78/188 (41,5%) [$\chi^2 = 39,33$, $p < 0,001$; RR 2,09 95%ДИ 1,68;2,60], хориоамнионитом – в 7,4 раза – 47/188 (25,0%) [$\chi^2 = 104,26$, $p < 0,001$; RR 7,37 95%ДИ 4,74;11,44]. В работе Л.Д. Белоцерковцевой и соавт. (2020) установлено, что 33,6% случаев ПРПО при недоношенной беременности сопряжен с предшествующей ИЦН [16]. Между тем большую опасность при ПРПО, по мнению многих исследователей, представляет хориоамнионит, который чаще связан длительным БП и ассоциируется с

повышенным риском септических осложнений у матери и новорожденного [28, 39, 46, 61, 62, 70, 110, 121, 138, 160].

При сопоставлении результатов обследования участниц ретроспективного этапа при ПРПО и БП более 24 ч наблюдалось статистически значимое увеличение числа беременных с уровнем С-реактивного белка более 10 мг/л – в 3,7 раза – 15/188 (8,0%) [$\chi^2 = 16,33$, $p < 0,001$; RR 3,66 95%ДИ 1,88;7,12], низкими значениями гемоглобина (менее 110 г/л) – в 2 раза – 36/188 (19,1%) [$\chi^2 = 16,92$, $p < 0,001$; RR 2,16 95%ДИ 1,50;3,12] и диагностическими критериями вагинита – в 1,5 раза – 55/188 (29,3%) [$\chi^2 = 7,94$, $p = 0,005$; RR 1,47 95%ДИ 1,13;1,91]. Кроме того, по данным бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала в основной группе чаще выделялись патогены в клинически значимом титре (более 10^4 КОЕ/мл): в 2 раза – *Escherichia coli* – 29/188 (15,4%) [$\chi^2 = 9,52$, $p = 0,003$; RR 2,06 95%ДИ 1,29;3,30]. *Staphylococcus epidermidis* – 11/188 (5,9%) [$\chi^2 = 4,43$, $p = 0,04$; RR 2,17 95%ДИ 1,04;4,53]. *Enterococcus faecalis* – 18/188 (9,6%) [$\chi^2 = 5,52$, $p = 0,02$; RR 1,97 95%ДИ 1,11;3,51]. в 5,3 раза – *Enterobacter cloacae* – 7/188 (3,7%) [$\chi^2 = 10,85$, $p < 0,001$; RR 5,28 95%ДИ 1,75;15,90]. В публикации F. Herawati et al. (2024) представлены результаты исследования микробного пейзажа амниотической жидкости у беременных с ПРПО и длительностью БП более 12 ч [159]. Авторы обнаружили в образцах бактериальный рост в 43,3% наблюдений, при этом наиболее распространенной была *Escherichia coli* (40%). Похожие данные, указывающие на доминирующую роль условно-патогенных микроорганизмов в патогенезе ПРПО, отражены в работах и других ученых [28, 33, 46, 47, 62, 74, 110, 133, 138].

На сегодняшний день доказана связь длительного БП с ранними ПР [2, 16, 28, 39, 46, 72, 88, 173], что подтверждено и результатами нашего исследования. При БП более 24 ч доля ПР ранних сроков (менее 33,6 нед) превышала показатель группы сравнения в 7,6 раза – 106/188 (56,4%) [$\chi^2 = 247,04$, $p < 0,001$; RR 6,74 95%ДИ 5,21;8,73]. При этом доля экстремально ранних ПР в основной группе была выше в 11 раз – 33/188 (17,6%) [$\chi^2 = 90,17$, $p < 0,001$; RR 11,14 95%ДИ 5,98;20,7], очень ранних – в 8 раз – 44/188 (23,4%) [$\chi^2 = 102,7$, $p < 0,001$; RR 8,05

95%ДИ 5,02;12,89], умеренных – в 4 раза – 29/188 (15,4%) [$\chi^2 = 36,07$, $p < 0,001$; RR 3,98 95%ДИ 2,47;6,41] что сопровождалось увеличением частоты кесарева сечения в этой группе – в 2 раза – 75/188 (39,9%) [$\chi^2 = 34,02$, $p < 0,001$; RR 2,01 95%ДИ 1,61;2,51].

По нашим данным увеличение срока гестации на момент родоразрешения в основной группе ассоциировалось со снижением частоты безводного промежутка более 10-и суток. А доля оперативных родов была значительно выше при очень ранних и умеренных ПР, в сравнении с показателями при экстремально ранних и поздних ПР.

В последние годы все большее внимание уделяется гендерному влиянию плода, а именно мужскому полу, в инициации родовой деятельности при ПР [18, 29, 36, 37], что отражено и в нашей работе [11]. При анализе перинатальных исходов после ПР выявлено увеличение числа рожденных мальчиков – суммарно в группах в 1,7 раза в сравнении с альтернативным показателем – 632/1013 (62,4%) против девочек – 381/1013 (37,6%) [$\chi^2 = 124,39$, $p < 0,001$; RR 1,66 95%ДИ 1,51;1,82]. Однако в группе с длительным БП доля новорожденных мальчиков была значительно ниже [$\chi^2 = 5,69$, $p = 0,02$; RR 1,17 95%ДИ 1,02;1,35], а девочек – выше по отношению к параметрам группы сравнения [$\chi^2 = 5,69$, $p = 0,02$; RR 1,26 95%ДИ 1,05;1,51]. Кроме того, при длительном БП установлено увеличение частоты рождения детей в состоянии тяжелой асфиксии – в 5,4 раза – 39/188 (20,7%) [$\chi^2 = 66,82$, $p < 0,001$; RR 5,35 95%ДИ 3,45;8,30].

При изучении особенностей течения послеродового периода прослежено увеличение общего числа родильниц с осложнениями пуэрперия в основной группе – практически в 2 раза – 74/188 (39,4%) [$\chi^2 = 24,27$, $p < 0,001$; RR 1,78 95%ДИ 1,43; 2,22]. Частота гипертермии после ПР с БП более 24 ч была выше в 4,6 раза – 71/188 (37,8%) [$\chi^2 = 112,7$, $p < 0,001$; RR 4,58 95%ДИ 3,42; 6,14], субинволюции матки – в 2,7 раза – 46/188 (24,5%) [$\chi^2 = 34,42$, $p < 0,001$; RR 2,69 95%ДИ 1,93;3,75], в 3 раза – инфильтрации швов – 35/188 (18,6%) [$\chi^2 = 29,57$, $p < 0,001$; RR 2,95 95%ДИ 1,98; 4,40] и эндометрита – 7/188 (3,7%) [$\chi^2 = 5,85$, $p = 0,02$; RR 3,07 95%ДИ 1,10;7,42] , позднего гипотонического кровотечения – в 17

раз – 12/188 (6,4%) [$\chi^2 = 34,26$, $p < 0,001$; RR 13,17 95%ДИ 4,29;40,37], что привело к генерализации инфекции и гистерэктомии в трех наблюдениях в основной группе [$p < 0,001$]. Полученные данные не противоречат существующим сведениям в опубликованных источниках [19, 26, 46, 89, 132, 155].

Сопоставление частоты возникновения осложнений пуэрперия в зависимости от длительности БП показало динамическое увеличение показателей, с установлением между ними прямой корреляционной зависимости высокой силы по шкале Чеддока ($r = 0,825$; $p < 0,001$). В то же время доля осложнений пуэрперия снижалась по мере увеличения сроков гестации на момент родоразрешения в обеих группах. В основной группе выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы ($r = -0,400$; $p < 0,05$), в группе сравнения – обратная функциональная по шкале Чеддока ($r = -1,0$; $p < 0,01$).

На втором этапе нашей работы на основании многофакторного математического анализа были отобраны 13 высокоинформативных факторов, описывающих анамнестические, клиничко-лабораторные данные, особенности течения беременности и родоразрешения и существенно влияющих на вероятность развития осложнений пуэрперия. При построении модели прогнозирования показатели представлялись в альтернативной (номинальной) шкале – присутствие – «единица», отсутствие – «ноль», за исключением параметра – «Срок гестации на момент родоразрешения», который является количественным. Специфицирована модель расчета вероятности возникновения осложнений пуэрперия с диагностической эффективностью 84,6%, чувствительностью – 74,3%; специфичностью – 91,2%.

$$P = f(8,337*** + 7,408***\langle\text{Эндомиоз}\rangle + 0,768*\langle\text{Угроза прерывания во II половине гестации}\rangle + 5,307***\langle\text{Отеки}\rangle + 3,106**\langle\text{Протеинурия}\rangle + 1,578***\langle\text{Острые респираторные вирусные заболевания при беременности}\rangle + 1,469**\langle\text{Escherichia coli, более } 10^4 \text{ КОЕ/мл}\rangle - 3,410**\langle\text{Staphylococcus epidermidis, менее } 10^4 \text{ КОЕ/мл}\rangle - 1,088**\langle\text{Нормальный тип мазка}\rangle - 3,206**\langle\text{Уровень СРБ норма}\rangle + 1,164**\langle\text{Нарушения маточно-плацентарного кровотока}\rangle -$$

0,298***«Срок гестации на момент родоразрешения» + 1,347**«БП 24-48» – 4,061***«Кесарево сечение»).

Прогноз строится в виде вероятности бинарного события (0 – нет осложнений или 1 – есть осложнения) в зависимости от рассчитанной вероятности (P). Если полученный результат «P» больше 0,5, то прогнозируется появление осложнений пуэрперия. Для удобства применения врачей программа прогнозирования представлена в виде онлайн-калькулятора для смартфонов.

На третьем проспективном этапе проведено обследование беременных и родильниц после ПР с длительным БП. Пациентки, включенные в группы на проспективном этапе, были сопоставимы по возрасту, данным акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующей соматической патологии, особенностям течения беременности и родоразрешения. Идентичными в группах были осложнения родового акта и показания к операции кесарева сечения. Расчет прогностических рисков осложнений пуэрперия в группах также демонстрировал сопоставимость полученных данных. Доля родильниц с риском патологии пуэрперия, которые были включены в группы А, была практически одинакова и составила в I группе 37,5%, во II – 36,7%. Выбор метода профилактики осложнений в послеродовом периоде у этой категории пациенток объясняется достаточно большим количеством наблюдений о позитивных эффектах применения НЧУЗК в акушерстве и гинекологии [10, 21, 55, 69, 79, 80, 85, 127]. Однако у родильниц с риском осложнений пуэрперия после ПР с БП более 24 ч эту методику с профилактической целью мы использовали впервые.

Результаты динамического обследования респонденток проспективных групп показали, что при стандартном ведении (II группа) на 4-5-е сутки после ПР с длительным БП увеличивается частота выявления лейкоцитоза и повышенных значений СРБ, в то время как в I группе отмечено существенное снижение этих показателей. Более выраженные изменения параметров в динамике отмечены при сопоставлении результатов в группах риска: доля родильниц с повышенными маркерами воспаления (с лейкоцитозом более $14 \times 10^9/\text{л}$ и повышенным содержанием СРБ более 10 мг/л) в IA группе на 4-5-е сутки – 1/21 (4,8%) была

ниже значений ПА группы – 15/18 (83,3%) – в 17,5 раз [$\chi^2 = 24,73$, $p < 0,001$; RR 17,50 95%ДИ 2,56;119,8], а число женщин с признаками анемии – в 1,6 раз – 12/21 (57,1%) [$\chi^2 = 4,82$, $p = 0,03$; RR 1,56 95%ДИ 1,04;2,33].

По данным бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала в группах с риском осложнений пуэрперия на фоне роста нормальных заключений посевов и снижения доли выделения патогенов в клинически значимом титре на 2-3-и сутки после родов, на 6-7-е сутки во ПА группе выявлено увеличение числа патологических результатов, с установлением статистически значимых различий между группами. При этом в IA группе в эти сроки обследования существенно возросло количество стерильных посевов – в 13,7 раза – 16/21 (76,2%) [$\chi^2 = 19,67$, $p < 0,001$; RR 13,71 95%ДИ 2,01;93,52], а в патологическом титре бактерии не выделялись вовсе. Похожая динамика получена при изучении особенностей микробиоты полости матки. Б.В. Аракелян с соавт. (2024) [21], Н.Е. Мищук с соавт. (2024) [55] и V. Lokshin et al. (2025) [79] считают, что лечебный эффект ультразвуковой кавитации полости матки при хроническом эндометрите обусловлен разрушением «биопленки» патогенных микроорганизмов, элиминацией инфекции с поверхности слизистой оболочки матки и ускорением регенеративных процессов.

При сонографии в динамике в обеих проспективных группах наблюдалось значимое уменьшение размеров и объема матки, более выраженные в I группе [$p < 0,05$]. Вместе с тем, толщина полости матки на 6-7-е сутки после родов в I группе существенно сокращалась – с 7,5 (0,3) до 5,2 (0,9) мм [$p = 0,02$], а во II группе незначительно увеличивалась – с 7,9 (0,4) до 10,6 (1,2) [$p = 0,15$], что давало статистические различия показателей в эти сроки исследования между группами [$\chi^2 = 2,68$, $p = 0,01$]. Кроме того, в динамике на 6-7-е сутки во II группе повышалась частота визуализации неоднородной структуры миометрия – 10/49 (20,4%) [$\chi^2 = 12,63$, $p < 0,001$], инфильтрации и гематом в проекции швов на матке – 4/49 (8,2%) [$\chi^2 = 4,75$, $p = 0,03$].

При сопоставлении эхографических параметров у рожениц с риском осложнений пуэрперия мы зафиксировали увеличение уровня значимости между

изучаемыми параметрами на 6-7-е сутки: объем матки в IA группе был ниже показателя IIА группы в 2 раза [$p < 0,001$], толщина полости – в 3,3 раза [$p < 0,001$]. Кроме того, в IA группе при УЗИ на 6-7-е сутки после родов отсутствовали патологические изменения структуры миометрия.

Анализ клинического течения послеродового периода в группах демонстрировал выраженное снижение доли осложнений пуэрперия в I группе – в 7,2 раза: 3/56 (5,4%) против 19/49 (38,8%) – во II [$\chi^2 = 17,62$, $p < 0,001$; RR 7,24 95%ДИ 2,28; 22,9]. Частота гипертермии уменьшалась в 8,6 раза: в I группе – 2/56 (3,6%) против 15/49 (30,6%) – во II [$\chi^2 = 14,08$, $p < 0,001$; RR 8,57 95%ДИ 2,06; 35,63], субинволюции матки в 5,7 раза: 2/56 (3,6%) против 10/49 (20,4%) [$\chi^2 = 7,32$, $p = 0,01$; RR 5,71 95%ДИ 1,32; 24,81]. Случаев инфильтрации швов на матке/ промежности и эндометрита в I группе не было зарегистрировано – 0/56 (0,0%), а во II группе эти показатели достигали значений, соответственно – 6/49 (12,2%) [$\chi^2 = 7,27$, $p = 0,01$] и 4/49 (8,2%) [$\chi^2 = 4,75$, $p = 0,03$]. При этом у рожениц IA группы после выполнения процедуры низкочастотной ультразвуковой кавитации полости матки риск осложнений пуэрперия сведен к нулю.

Необходимо также отметить, что применение модели прогнозирования осложнений пуэрперия с помощью онлайн-калькулятора на проспективном этапе позволило нам верно диагностировать 46 случаев из 49 во II группе. Точность метода составила 93,9%; чувствительность – 89,5%; специфичность – 96,7%.

На основании данных проспективного этапа создан алгоритм ведения пациенток после ПР с длительным БП, использование которого способствовало снижению риска осложнений пуэрперия и улучшению акушерских исходов для матери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования доказали увеличение частоты патологического течения пуэрперия в 1,8 раза после ПР с БП более 24 ч.

Выделение высокоинформативных предикторов и построение логит-модели позволяет у женщин после ПР с ПРПО прогнозировать осложнения пуэрперия с диагностической точностью – 84,6%, чувствительностью – 74,3%; специфичностью – 91,2%.

Обоснована безопасность, надежность и эффективность использования ультразвуковой кавитации полости матки у рожениц с риском развития патологии пуэрперия, что подтверждено результатами лабораторно-инструментальных методов диагностики – снижением уровня маркеров воспаления, элиминацией патогенов из родовых путей, предотвращением бактериальной контаминации матки и ускорением инволютивных процессов в матке по данным эхографии.

Предложенный алгоритм ведения пациенток после ПР с БП более 24 ч улучшает исходы родов для матери, снижая риск осложнений пуэрперия в 7,2 раза.

ВЫВОДЫ

1. Длительный безводный промежуток (более 24 ч) повышает риск осложнений пуэрперия в 1,8 раза (до 39,4%) [$p < 0,001$], проявляющихся гипертермией (37,8%), субинволюцией матки (24,5%), инфильтрацией швов на матке/промежности (18,6%), поздним послеродовым кровотечением (6,4%) и эндометритом (3,7%).
2. Вероятность осложнений пуэрперия после преждевременных родов находится в прямой зависимости высокой силы от продолжительности безводного промежутка ($r = 0,825$; $p < 0,001$) и обратной умеренной силы – от срока гестации на момент родоразрешения ($r = -0,400$; $p < 0,05$).
3. На основе многофакторного регрессионного анализа выделены высокоинформативные предикторы, повышающие риск возникновения осложнений после преждевременных родов с преждевременным разрывом плодных оболочек: «Генитальный эндометриоз» [$p = 0,003$], «Угроза прерывания во II половине гестации» [$p = 0,09$], «Отеки» [$p = 0,0002$], «Протеинурия» [$p = 0,02$], «Нарушения маточно-плацентарного кровотока» [$p = 0,02$], «Острые респираторные вирусные заболевания при беременности» [$p = 0,001$], «*Escherichia coli*, более 10^4 КОЕ/мл» [$p = 0,004$], «Безводный промежуток 24-48 часов» [$p = 0,046$]. Разработана логит-модель прогнозирования осложнений пуэрперия с диагностической эффективностью – 84,6%, чувствительностью – 74,3%; специфичностью – 91,2%.
4. Течение послеродового периода у родильниц с риском осложнений пуэрперия сопряжено с повышением на 4-5-е сутки доли выявления маркеров воспаления (лейкоцитоза – 34,7%, СРБ – 32,6%), анемии (38,8%), микробного обсеменения половых путей на 6-7-е сутки (в цервикальном канале: *Escherichia coli* – 33,3%, *Candida albicans* и *Staphylococcus haemolyticus* – 22,2%, *Staphylococcus aureus* – 11,1%), контаминацией бактерий в полость матки (*Escherichia coli* – 27,8%, *Staphylococcus haemolyticus* – 22,2% и *Candida albicans* – 11,1%), увеличенными эхографическими параметрами матки на фоне визуализации

неоднородной структуры миометрия (55,6%) и инфильтрации / гематом в проекции швов на матке (22,2%).

5. Выполнение процедуры низкочастотной ультразвуковой кавитации полости матки у рожениц группы риска предотвращает осложнения пуэрперия за счет ускорения инволюции матки, сокращая ее объем (в 2,1 раза) и толщину полости (в 3,3 раза) [$p < 0,001$], элиминации патогенов из родовых путей [$p < 0,001$], снижения частоты воспалительной реакции крови [$p < 0,001$] и анемии [$p = 0,02$].
6. Разработанный и внедренный алгоритм ведения пациенток после преждевременных родов с длительным безводным промежутком, основанный на стратификации рожениц по риску возникновения патологии послеродового периода с помощью логит-модели прогнозирования и применении низкочастотной ультразвуковой кавитации полости матки, уменьшает риск осложнений пуэрперия в 7,2 раза [$p < 0,001$]: гипертермической реакции – в 8,6 раза [$p < 0,001$], субинволюции матки – в 5,7 раза [$p = 0,01$], инфильтрации швов на матке/ промежности [$p = 0,01$], эндометрита [$p = 0,03$].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек необходимо уделять особое внимание сбору анамнестических данных (предшествующее лечение по поводу эндометриоза), особенностям течения / осложнениям гестации при настоящей беременности (симптомы угрожающего прерывания, отеки, протеинурия, нарушения маточно-плацентарного кровотока, вирусные инфекции) и результатам лабораторного обследования (уровень лейкоцитоза, СРБ, данные микроскопии и бактериологического исследования отделяемого из половых путей) в период пролонгирования беременности.
2. В ходе родоразрешения следует провести расчет риска осложнений пуэрперия на основании определения у каждой родильницы присутствия / отсутствия 13 факторов, указанных в формуле и влияющих на вероятность патологического течения послеродового периода.

Факторами, повышающими риск возникновения осложнений после ПР с длительным БП, являются: «Генитальный эндометриоз», «Угроза прерывания во II половине гестации», «Отеки», «Протеинурия», «Нарушения маточно-плацентарного кровотока», «Острые респираторные вирусные заболевания при беременности», «*Escherichia coli*, более 10^4 КОЕ/мл» и «БП 24-48 часов».

К факторам, снижающим вероятность осложнений пуэрперия относятся: «*Staphylococcus epidermidis*, менее 10^4 КОЕ/мл»; «Нормальный тип мазка»; «Уровень СРБ норма»; «Кесарево сечение» и «Срок гестации на момент родоразрешения».

Модель расчета вероятности возникновения осложнений пуэрперия представлена в виде математической формулы:

$$P = f(8,337*** + 7,408***\text{«Эндометриоз»} + 0,768*\text{«Угроза прерывания во II половине гестации»} + 5,307***\text{«Отеки»} + 3,106**\text{«Протеинурия»} + 1,578***\text{«Острые респираторные вирусные заболевания при беременности»} + 1,469**\text{«Escherichia coli, более } 10^4 \text{ КОЕ/мл»} - 3,410**\text{«Staphylococcus epidermidis, менее } 10^4 \text{ КОЕ/мл»} - 1,088**\text{«Нормальный тип мазка»} - 3,206**\text{«Уровень СРБ}$$

норма» + 1,164**«Нарушения маточно-плацентарного кровотока» – 0,298***«Срок гестации на момент родоразрешения» + 1,347**«БП 24-48» – 4,061***«Кесарево сечение»).

3. Для персонализированного прогнозирования риска рекомендуется использовать программу, встроенную в Excel таблицу, с заполнением соответствующих ячеек цифрой «1» или «0», за исключением ячейки «Срок гестации на момент родоразрешения», в которой указывается количество недель, дней гестации, и автоматическим расчетом вероятности осложнений пуэрперия (P).

Для удобства применения в повседневной практике можно воспользоваться программой прогнозирования в виде онлайн-калькулятора, представленной приложением для смартфонов.

Если полученный результат расчета вероятности P больше 0,5, то прогнозируется появление осложнений, при P меньше 0,5 – риск осложнений в послеродовом периоде отсутствует.

4. У рожениц с риском осложнений пуэрперия целесообразно проведение профилактических мероприятий в послеродовом периоде, путем выполнения на 2-е сутки после самостоятельных родов или на 3-и сутки после операции кесарева сечения одной процедуры низкочастотной ультразвуковой кавитации – орошения полости матки антисептическим раствором (10 мл мирамистина разведенного в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) кавитированным низкочастотным ультразвуком при уровне УЗ-колебаний 50 ЕД, в течение 5-10 мин, с использованием хирургического ультразвукового аппарата АУЗХ-100-«ФОТЕК».

5. Предложенный алгоритм ведения пациенток, включающий прогнозирование и профилактику осложнений пуэрперия, позволит улучшить исходы преждевременных родов с длительным безводным промежутком для матери, сокращая частоту патологии послеродового периода.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день по проблеме диссертации перспективными являются исследования, касающиеся изучения патогенетических механизмов формирования патологии послеродового периода не только после преждевременных, но и после срочных родов, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек. Дополнительное изучение особенностей локального иммунного статуса, доплерометрических и гисто-стереометрических параметров матки у родильниц с риском осложнений пуэрперия, позволит расширить существующие знания в этой области и послужить основой для новых разработок для персонифицированной и эффективной профилактики патологии послеродового периода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – безводный промежуток

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГУЗ СГКБ № 8 – государственное учреждение здравоохранения «Саратовская
Городская клиническая больница № 8»

ДК – диагностический коэффициент

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРП – задержка роста плода

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КС – кесарево сечение

НЧУЗК – низкочастотная ультразвуковая кавитация

НМПК – нарушения маточно-плацентарного кровотока

ПР – преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПЭ – преэклампсия

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

Se – чувствительность способа

Sp – специфичность способа

V – объем матки (см³)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Белые пятна» в диагностическом поиске причин невынашивания беременности / Е. Ю. Лебедеенко, А. А. Михельсон, А. А. Михельсон [и др.] // Медицинский вестник Юга России. 2024. - Т. 15, № 1. - С. 82-93. - DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-82-93.
2. Акушерские и перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке беременности 154-196 дней / С. А. Васильев, И. В. Курлович, В. Л. Семенчук [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2025. – № 18. – С. 35-43. – DOI 10.63030/2307-4795/2025.18.A.06.
3. Анаэробный дисбиоз цервикального канала как фактора риска преждевременного разрыва плодных оболочек / М. А. Каганова, Н. В. Спиридонова, В. А. Петянова [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – № 1-2. – С. 100-109.
4. Аполихина И. А. Оценка эффективности применения низкочастотной ультразвуковой кавитации лекарственных растворов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний / И. А. Аполихина, А. С. Саидова, А. Р. Арустамян // Медицинский оппонент. – 2020. – № 2(10). – С. 40-46.
5. Атагой С. С. Материнские факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / С. С. Атагой, Г. А. Пенжоян, Л. Ю. Карахалис // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2025. – Т. 13, № 2(48). – С. 18-26. – DOI 10.33029/2303-9698-2025-13-2-18-26.
6. Бактериофаги как альтернативный метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения / П. А. Кошулько, Д. Д. Серпухин, А. Е. Панов [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 172-178. – DOI 10.34883/PI.2024.14.2.003.
7. Беженарь В. Ф. Диагностика преждевременного излития околоплодных вод у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью при помощи экспресс-

- теста IGFBP-1 PROM TEST / В. Ф. Беженарь, Ф. Р. Кучукова, З. Х. Узденова // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2024. – Т. 12, № 1(43). – С. 25-29. – DOI 10.33029/2303-9698-2024-12-1-25-29.
8. Беременность, роды и перинатальные исходы при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от способа родоразрешения / Н. Ф. Хворостухина, Н. Н. Степанова, Д. А. Новичков [и др.] // *Медицинский совет.* – 2022. – Т. 16, № 5. – С. 86-94. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-5-86-94.
 9. Биомаркеры воспаления и неоангиогенеза при преждевременном излитии околоплодных вод / М. А. Морозова, В. Ф. Беженарь, И. В. Холопова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2024. – Т. 73, № 2. – С. 43-50. – DOI 10.17816/JOWD624329.
 10. Влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации на биоценоз половых путей пациенток с повторным кесаревым сечением / З. А. Товсултанова, С. С. Нурмагомедова, Ш. Ш. Раджабова [и др.] // *Лечащий врач.* – 2023. – Т. 26, № 12. – С. 39-44. – DOI 10.51793/OS.2023.26.12.005.
 11. Влияние пола плода на течение беременности и перинатальные исходы при преждевременных родах / Н. Ф. Хворостухина, Е. А. Колесникова, Н. Н. Степанова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 44-50. – DOI 10.20953/1726-1678-2021-6-44-50.
 12. Влияние угрожающего аборта на функцию фетоплацентарного комплекса у беременных с плодом мужского пола / Н. Ф. Хворостухина, Е. А. Колесникова, М. Л. Чехонацкая, А. А. Плеханов // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 54-59. – DOI 10.17116/rosakush20191901154.
 13. Возможности прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений после операции кесарева сечения / И. И. Куценко, И. О. Боровиков, М. В. Галустьян [и др.] // *Медицинский вестник Юга России.* – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 73-87. – DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-73-87.
 14. Диагностическая роль рН-метрии вагинальной жидкости при различных состояниях в акушерстве и гинекологии / Т. Н. Захаренкова, А. Н. Приходько,

- А. В. Гатальская, В. Г. Балашова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2025. – Т. 15, № 5. – С. 665-678. – DOI 10.34883/PI.2025.15.5.009.
15. Добренькая Г. С. Ультразвуковой контроль лечения хронического эндометрита УЗ-кавитацией полости матки / Г. С. Добренькая, А. В. Скобцов, Н. В. Бахина // Universum: медицина и фармакология. – 2022. – № 12(94). – С. 4-6. – DOI 10.32743/UniMed.2022.94.12.14702.
16. Дородовое излитие вод до 34 недель беременности. Выбор безопасного безводного периода / Л. Д. Белоцерковцева, В. В. Панкратов, С. Е. Иванников [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 83-89. – DOI 10.20953/1726-1678-2020-1-83-89.
17. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. – М., 2021. – 171 с.
18. Интеграция звеньев гормонального профиля и паракринной регуляции у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, О. В. Келлер, Е. Ю. Лебеденко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2025. – Т. 74, № 2. – С. 11-22. – DOI 10.17816/JOWD643651.
19. Интранатальные материнские риски стрептококковой инфекции при преждевременном разрыве плодных оболочек / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский, О. Стецюк // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, № 5. – С. 62-75. – DOI 10.17816/jowd568825.
20. К вопросу о факторах риска развития послеродового эндометрита в современном мегаполисе / А. Ю. Хаванский, Б. В. Аракелян, В. А. Линде [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 12-16. – DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_1_12.
21. К выбору раствора для кавитации в комплексном лечении послеродового эндометрита / Б. В. Аракелян, А. Ю. Хаванский, В. А. Линде [и др.] // Лечащий врач. – 2024. – Т. 27, № 6. – С. 45-51. – DOI 10.51793/OS.2024.27.6.006.
22. Караченцова И. В. Репродуктивное здоровье девочек и девушек Москвы. Развитие специализированной помощи / И. В. Караченцова, Е. В. Сибирская,

- М. Ю. Чернышева // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 7. – С. 48-52. – DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-7-48-52.
23. Клинико-анамнестические факторы риска поздних преждевременных спонтанных родов / С. В. Апресян, З. В. Зюкина, Е. В. Логинова, Л. Б. Кушхатуева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 22-29. – DOI 10.33029/2303-9698-2025-13-suppl-22-29.
24. Клинические рекомендации «Преждевременные роды». – Москва, 2024. – 66 с.
Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
25. Ковалева Ю. В. Применение низкочастотного ультразвука в комплексной терапии и реабилитации пациенток с хроническим эндометритом / Ю. В. Ковалева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т. 94, № 3. – С. 32-38. – DOI 10.17116/kurort201794332-38.
26. Кондратюк Д. В. Сравнительный анализ мониторинга биомаркеров воспаления у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / Д. В. Кондратюк, А. Н. Сулима, Т. Ю. Бабич // РМЖ. Мать и дитя. – 2024. – Т. 7, № 2. – С. 150-154. – DOI 10.32364/2618-8430-2024-7-2-10.
27. Косякова О. В. Многофакторное прогнозирование реализации преждевременных родов при многоплодии / О. В. Косякова, О. Н. Беспалова, О. А. Клиценко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 43-49. – DOI 10.20953/1726-1678-2020-2-43-49.
28. Лашкевич Е. Л. Длительный безводный промежуток - возможный исход / Е. Л. Лашкевич, Г. В. Воронович // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 3(65). – С. 109-114.
29. Махкамов К. К. Влияние факторов риска на перинатальный исход младенцев, родившихся в возрасте 22-34 недель гестации / К. К. Махкамов, М. Д. Касимова // Вестник медико-социального института Таджикистана. – 2024. – № 2(11). – С. 35-43.
30. Медико-социальная характеристика подростков с ранней беременностью / Ф. П. Пулодзода, М. Ибодуллозода, Р. Я. Алиева [и др.] // Мать и дитя. – 2024. – № 1. – С. 37-42.

31. Михайлин Е. С. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у современных несовершеннолетних в условиях мегаполиса (на примере г. Санкт-Петербурга) / Е. С. Михайлин, Л. А. Иванова, О. Н. Вельматова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2025. – Т. 21, № 2(107). – С. 5-12. – DOI 10.33029/1816-2134-2025-21-2-5-12.
32. Можейко Л. Ф. Клинико - анамнестические особенности и факторы риска возникновения эндометрита после операции кесарева сечения / Л. Ф. Можейко, Ю. А. Алафинова // Медицинские новости. – 2025. – № 11(374). – С. 70-72. – DOI 10.24412/2076-4812-2025-11374-70-72.
33. Никулина Ю. С. Хориоамнионит: частота, клиническое течение и гистологическая характеристика (по данным анализа медицинской документации) / Ю. С. Никулина, Р. П. Бородулин // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2025. – Т. 4. – С. 294-297.
34. Обоскалова Т. А. Преждевременный разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности / Т. А. Обоскалова, О. В. Максимьяк // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 54-60. – DOI 10.17116/rosakush20212101154.
35. Озерская И. А. Ультразвуковая оценка рецептивности эндометрия : Методические рекомендации / И. А. Озерская, А. И. Гус, Г. Г. Казарян. – Москва : Издательство ООО МЕДпресс-информ, 2024. – 80 с. – ISBN 978-5-907632-56-1.
36. Особенности гормонального статуса беременных с истмико-цервикальной недостаточностью в зависимости от пола плода и их клиническое значение / Т. Л. Боташева, О. В. Келлер, Е. Ю. Лебеденко [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2024. – № 4(65). – С. 5-28. – DOI 10.31550/2712-8598-2024-4-1-ZhZiR.
37. Особенности стереоизомерии сократительной активности матки у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и ее клиническое значение / Т. Л. Боташева, О. В. Келлер, О. И. Дериглазова [и др.] // Медицинский вестник Юга

- России. – 2025. – Т. 16, № 2. – С. 21-28. – DOI 10.21886/2219-8075-2025-16-2-21-28.
38. Особенности течения пуэрперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком / Н. Ф. Хворостухина, Н. Н. Степанова, Д. А. Новичков, А. А. Силкина // Медицинский совет. – 2021. – № 3. – С. 82-88. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-3-82-88.
39. Перинатальные исходы при ранних и сверхранних преждевременных родах в зависимости от длительности безводного периода / В. Б. Цхай, В. Н. Коновалов, И. Г. Шеломенцева [и др.] // Главный врач Юга России. – 2025. – № 4(102). – С. 2-6.
40. Перспективы микроволновой радиотермометрии в ранней диагностике эндометрита и несостоятельности шва на матке после абдоминального родоразрешения / И. И. Куценко, И. О. Боровиков, М. В. Галустян [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 47-55. – DOI 10.31550/1727-2378-2023-22-1-47-55.
41. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Министерства здравоохранения РФ №572 от 01.11.12.
42. Преждевременные роды и досрочное родоразрешение / под ред. Х. Самешимы ; пер. с англ. под ред. И. В. Игнатко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 312 с. : ил.
43. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод) / В. Н. Серов, Д. Н. Дегтярев, Р. Г. Шмаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № S5. – С. 14-32.
44. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: патогенетические механизмы и прогнозирование / И. Е. Таланова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Борзова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 6. – С. 110-115.

45. Проблемы подростковой беременности: акушерские и перинатальные исходы / Е. Н. Кравченко, Т. П. Шевлюкова, Г. Б. Безнощенко, И. А. Булатова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 2. – С. 52-60. – DOI 10.17816/pmj41252-60.
46. Прогнозирование внутриутробной инфекции при несвоевременном излитии околоплодных вод и преждевременных родах / А. А. Ананкина, Р. И. Шалина, Е. В. Лебедев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 11-17. – DOI 10.20953/1726-1678-2023-3-11-17.
47. Радзинский В. Е. Преждевременные роды - нерешенная проблема XXI века / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 3. – С. 9-16. – DOI 10.25276/2307-6658-2021-3-9-16.
48. Разработка модели прогнозирования риска гнойно-воспалительных осложнений пуэрперия после операции кесарева сечения: ретроспективное когортное исследование / И. И. Куценко, И. О. Боровиков, А. С. Магай [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 1. – С. 26-36. – DOI 10.25207/1608-6228-2023-30-1-26-36.
49. Репродуктивные исходы у девочек-подростков с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Л. В. Адамян, Е. В. Сибирская, С. М. Шарков [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 140-144. – DOI 10.46563/1560-9561-2023-26-2-140-144.
50. Роль восходящей амниотической инфекции в генезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / И. Ю. Бреслав, Р. И. Шалина, М. Л. Колотилова, О. П. Барыкина // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 10. – С. 74-82. – DOI 10.18565/aig.2025.198.
51. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU № 2023623696. База данных пациенток с преждевременными родами / Н. Ф. Хворостухина (RU), Н. Н. Степанова (RU), Д. А. Новичков (RU) [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства

- здравоохранения Российской Федерации (RU). – № 2023623380 ; заявл. 17.10.2023 ; опубл. 31.10.2023, Бюл. № 11. – 1 с.
52. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU № 2025681858. Прогнозирование осложнений пуэрперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком / Н. Ф. Хворостухина (RU), Н. Н. Степанова (RU), А. В. Харламов (RU) [и др.] ; Патентообладатели: Хворостухина Н. Ф. (RU), Степанова Н. Н. (RU) – № 2025667768 ; заявл. 08.07.2025 ; опубл. 19.08.2025, Бюл. № 8. – 1 с.
53. Смирнова С. С. Распространённость условно-патогенных микроорганизмов, резистентных к антимикробным препаратам, у родильниц и факторы, влияющие на их выявление: обзор / С. С. Смирнова, Ю. С. Стагильская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2025. – Т. 30, № 3. – С. 194-207. – DOI 10.17816/EID690321.
54. Сорокин Ю. А. Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексном лечении бесплодия при хроническом эндометрите / Ю. А. Сорокин, О. А. Гизингер, В. Е. Радзинский // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 355-361. – DOI 10.26442/20795696.2022.5.201866.
55. УЗ-кавитация как высокоэффективный метод профилактики гнойносептических осложнений в послеродовом и послеоперационном периоде / Н. Е. Мищук, О. А. Шаповалова, А. А. Тлехурай [и др.] // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2024. – № 1(85). – С. 22-28.
56. Факторы риска прерывания беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров [и др.] // Quid Est Veritas. – 2025. – Т. 30, № 4. – С. 36-42. – DOI 10.52246/1606-8157_2025_30_4_36.
57. Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров, Е. Л. Бойко // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 43-48. – DOI 10.18565/aig.2020.6.43-48.

58. Хворостухина Н. Ф. Анализ причин осложнений гестации у беременных с острым панкреатитом / Н. Ф. Хворостухина, И. А. Салов, У. В. Столярова // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 2. – С. 180-185.
59. Хворостухина Н. Ф. Беременность и острые хирургические заболевания органов брюшной полости: диагностика, лечение, акушерская тактика / Н. Ф. Хворостухина, И. А. Салов. – Саратов : Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2018. – 304 с.
60. Хворостухина Н. Ф. Пути снижения перинатальных потерь у беременных с острым панкреатитом / Н. Ф. Хворостухина, И. А. Салов, Д. А. Новичков // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 5. – С. 50-57. – DOI 10.18565/aig.2017.5.50-7.
61. Хориоамнионит: клинико-anamнестические и молекулярно-генетические параллели / И. В. Игнатко, А. Д. Меграбян, В. М. Анохина [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2024. – Т. 18, № 4. – С. 492-503. – DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.528.
62. Хориоамнионит: нерешенные вопросы диагностики / О. Н. Кравцова, М. А. Игнатьева, Е. В. Дулаева, Е. Б. Ефимкова // *Практическая медицина*. – 2025. – Т. 23, № 2. – С. 14-20. – DOI 10.32000/2072-1757-2025-2-14-20.
63. Цуран Ю. Г. Преждевременный разрыв плодных оболочек: прогнозирование, особенности акушерской тактики / Ю. Г. Цуран // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 9-21. – DOI 10.22263/2312-4156.2024.4.9.
64. Цхай В. Б. Влияние аденомиоза на беременность и ее исходы / В. Б. Цхай, А. М. Иптышев // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2025. – Т. 13, № 2(48). – С. 79-86. – DOI 10.33029/2303-9698-2025-13-2-79-86.
65. Шевелева Д. И. Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности / Д. И. Шевелева, А. В. Романовская, Н. Ф. Хворостухина // *Практическая медицина*. – 2020. – Т. 18, № 6. – С. 20-23. – DOI 10.32000/2072-1757-2020-6-20-23.

66. Щеголев А. И. Хориоамнионит: диагностика и роль в развитии осложнений беременности и плода / А. И. Щеголев, У. Н. Туманова, В. Н. Серов // *Акушерство и гинекология*. – 2024. – № 2. – С. 5-14. – DOI 10.18565/aig.2024.10.
67. Эндотоксикоз и плацентарная дисфункция при остром пиелонефрите у беременных / Н. Ф. Хворостухина, А. А. Плеханов, Д. А. Новичков [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 22-27. – DOI 10.20953/1726-1678-2020-6-22-27.
68. Эффективность применение спрея Argumax при лечении ксеростомии у беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / А. В. Мосягина, Ю. А. Македонова, М. В. Нечаев [и др.] // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2024. – Т. 24, № 2(90). – С. 117-124. – DOI 10.33925/1683-3031-2024-732.
69. Эффективность применения низкочастотной ультразвуковой кавитации с учетом биоценоза половых путей пациенток при повторном кесаревом сечении / З. А. Товсултанова, С. С. Нурмагомедова, Ш. Ш. Раджабова [и др.] // *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. – 2023. – № 3. – С. 53-58.
70. A Comparison of Severe Maternal Morbidity After Pre- and Periviable Premature Prelabor Rupture of Membranes in Multiple Gestations: Expectant Management versus Pregnancy Termination / C. T. Connolly, S. Xie, E. Gough, M. A. Toscano // *A. J. P. Rep.* – 2025. – Vol. 15(3). – P. e106-e112. doi: 10.1055/a-2644-0279.
71. Absolute counts of leukocyte subsets in peripheral blood in pregnancies complicated by preterm prelabour rupture of membranes / O. Soucek, M. Kacerovsky, I. Kacerovska Musilova [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2024. – Vol. 44(1). – P. 2390575. doi: 10.1080/01443615.2024.2390575.
72. Adverse neonatal outcomes are associated with a sex-specific placental inflammatory profile† / C. Couture, M. E. Brien, J. Piché [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2025. – Vol. 113(5). – P. 1266-1273. doi: 10.1093/biolre/ioaf158.

73. Adverse Perinatal Outcomes Associated with Increasing Maternal Obesity / K Addicott, M. Nudelman, K. Putty [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2024. – Vol. 41(9). – P. 1275-1281. doi: 10.1055/a-2107-1585.
74. Aetiology and use of antibiotics in pregnancy-related infections: results of the WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS), 1-week inception cohort / C. C. Ribeiro-do-Valle, M. Bonet, V. Brizuela [et al.] // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2024. – Vol. 23(1). – P. 21. doi: 10.1186/s12941-024-00681-8.
75. Alföldi M. Anti-infectious and anti-inflammatory effect of amniopatch in the treatment of spontaneous previable rupture of membranes / M. Alföldi, V. Ferianec // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2024. – Vol. 310(1). – P. 615-626. doi: 10.1007/s00404-024-07399-0.
76. Analysis of zinc and copper levels in very low birth weight infants using human milk additives: phase 1 trial findings / R. G. Oliveira, M. C. Achcar-Feih, V. Nogueira-Pileggi [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2025. – Vol. 101(2). – P. 187-193. doi: 10.1016/j.jpmed.2024.08.007.
77. Ansaldi Y. Urinary tract infections in pregnancy / Y. Ansaldi, B. Martinez de Tejada Weber // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2023. – Vol. 29(10). – P. 1249-1253. doi: 10.1016/j.cmi.2022.08.015.
78. Antenatal Care and Health Behavior of Pregnant Women-An Evaluation of the Survey of Neonates in Pomerania / A. E. Lange, J. Mahlo-Nguyen, G. Pierdant [et al.] // *Children (Basel)*. – 2023. – Vol. 10(4). – P. 678. doi: 10.3390/children10040678.
79. Antibiotics and Uterine Flushing versus Antibiotics Alone for Chronic Endometritis with Thin Endometrium in Assisted Reproductive Technology: A Single-Center Retrospective Cohort Study / V. Lokshin, Y. Askar, A. Rybina [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2025. – Vol. 19(2). – P. 186-192. doi: 10.22074/ijfs.2024.2014586.1565.
80. Application of low-intensity pulsed ultrasound on tissue resident stem cells: Potential for ophthalmic diseases / Z. Lin, L. Gao, N. Hou [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1153793. doi: 10.3389/fendo.2023.1153793.

81. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE† / European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), J. Smeenk, C. Wyns, C. De Geyter [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2023. – Vol. 38(12). – P. 2321-2338. doi: 10.1093/humrep/dead197.
82. Association between gestational cardiovascular health in the first trimester and pregnancy outcomes in the China birth cohort / S. Gao, S. Su, E. Zhang [et al.] // *Public. Health.* – 2024. – Vol. 232. – P. 100-107. doi: 10.1016/j.puhe.2024.04.028.
83. Association between maternal gestation weight gain and preterm birth according to pre-pregnancy body mass index and HbA1c / X. Zhang, B. Yin, K. Wu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2024. – Vol. 44(1). – P. 2359671. doi: 10.1080/01443615.2024.2359671.
84. Association of common maternal infections with birth outcomes: a multinational cohort study / J. R. He, G. Tikellis, O. Paltiel [et al.] // *Infection.* – 2024. – Vol. 52(4). – P. 1553-1561. doi: 10.1007/s15010-024-02291-0.
85. Attenuation of orthodontically induced inflammatory root resorption by using low-intensity pulsed ultrasound as a therapeutic modality- a systematic review / S. K. Vaddamanu, F. H. Alhamoudi, R. Vyas [et al.] // *B. M. C. Oral. Health.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 67. doi: 10.1186/s12903-023-03741-1.
86. Barut A. The association of maternal anaemia with adverse maternal and foetal outcomes in Somali women: a prospective study / A. Barut, D. O. Mohamud // *B. M. C. Womens. Health.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 193. doi: 10.1186/s12905-023-02382-4.
87. Biomarker Identification for Preterm Birth Susceptibility: Vaginal Microbiome Meta-Analysis Using Systems Biology and Machine Learning Approaches / S. Kulshrestha, P. Narad, B. Singh [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2024. – Vol. 92(1). – P. e13905. doi: 10.1111/aji.13905.
88. Biomaterials for fetal membrane repair in preterm premature rupture of membranes: advances in tissue engineering strategies / L. Fan, Z. Liu, X. Li [et al.] // *J. Biol. Eng.* – 2025. – Vol. 19(1). – P. 97. doi: 10.1186/s13036-025-00566-0.

89. Bitar G. Preterm premature rupture of membranes in the late preterm period: an argument against expectant management / G. Bitar, B. M. Sibai // *Am. J. Obstet. Gynecol. M. F. M.* – 2025. – Vol. 7(1S). – P. 101619. doi: 10.1016/j.ajogmf.2025.101619.
90. Cannabis and Pregnancy: A Review / S. Hayer, A. D. Mandelbaum, L. Watch [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2023. – Vol. 78(7). – P. 411-428. doi: 10.1097/OGX.0000000000001159.
91. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes / J. Galaz, R. Romero, R. Slutsky [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2020. – Vol. 48(3). – P. 222-233. doi: 10.1515/jpm-2019-0395.
92. Cervantes E. M. Placental Inflammation in Preterm Premature Rupture of Membranes and Risk of Neurodevelopmental Disorders / E. M. Cervantes, S. Girard // *Cells.* – 2025. – Vol. 14(13). – P. 965. doi: 10.3390/cells14130965.
93. Chen X. Birth outcomes in mothers with hypertensive disorders and polycystic ovary syndrome: a population-based cohort study / X. Chen, M. Gissler, C. Lavebratt // *Hum. Reprod. Open.* – 2023. – Vol. 2023(4). – P. hoad048. doi: 10.1093/hropen/hoad048.
94. Clinical chorioamnionitis at term X: microbiology, clinical signs, placental pathology, and neonatal bacteremia - implications for clinical care / R. Romero, P. Pacora, J. P. Kusanovic [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2021. – Vol. 49(3). – P. 275-298. doi: 10.1515/jpm-2020-0297.
95. Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis, and treatment / E. Jung, R. Romero, M. Suksai [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2024. – Vol. 230(3S). – P. S807-S840. doi: 10.1016/j.ajog.2023.02.002.
96. Clinical implications of uterine cultures obtained during urgent caesarean section / R. Abu Shqara, S. Bussidan, D. Glikman [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2023. – Vol. 63(3). – P. 344-351. doi: 10.1111/ajo.13630.
97. Clinical utility and cost-effectiveness of bacterial 16S rRNA and targeted PCR based diagnostic testing in a UK microbiology laboratory network / D. Aggarwal, T.

- Kanitkar, M. Narouz [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 7965. doi: 10.1038/s41598-020-64739-1.
98. Combined hereditary thrombophilias are responsible for poor placental vascularization development and low molecular weight heparins (LMWH) prevent adverse pregnancy outcomes in these patients / M. G. Gojnic, S. V. Dugalic, A. O. Stefanovic [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2022. – Vol. 35(22). – P. 4346-4353. doi: 10.1080/14767058.2020.1849116.
99. Compared perinatal outcomes of two prophylactic antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial / I. Sgayer, Y. N. Francis, D. Miron [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. M. F. M.* – 2023. – Vol. 5(5). – P. 100900. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100900.
100. Comparison of placental α microglobulin-1 protein assay (Amnisure) with speculum examination for the diagnosis of premature preterm rupture of membranes (PPROM): a clinical evaluation / S. Esin, Y. A. Tohma, İ. Alay [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 41(5). – P. 703-707. doi: 10.1080/01443615.2020.1789949.
101. Comparison of Seven-Day Versus Continuous Prophylactic Antibiotic Therapy Until Delivery in Preterm Premature Rupture of Membranes / G. Shabana Hameed, S. Shirgur, M. Patil [et al.] // *Cureus.* – 2025. – Vol. 17(5). – P. e83991. doi: 10.7759/cureus.83991.
102. Controversies in the diagnosis and management of preterm prelabour rupture of the membranes / M. Hall, M. Sharps, L. Wright [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2025. – Vol. 313. – P. 114635. doi: 10.1016/j.ejogrb.2025.114635.
103. COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis on the risk and prevalence of pregnancy loss / J. A. C. van Baar, E. B. Kostova, J. Allotey [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2024. – Vol. 30(2). – P. 133-152. doi: 10.1093/humupd/dmad030.
104. Cracking the Code: Investigating the Correlation between Aerobic Vaginitis and Preterm Labor / P. Zarmakoupi, A. Psarris, C. Karasmani [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2024. – Vol. 60(4). – P. 648. doi: 10.3390/medicina60040648.

105. Effects of vaginal progesterone and placebo on preterm birth and antenatal outcomes in women with singleton pregnancies and short cervix on ultrasound: a meta-analysis / L. Peng, Y. Gao, C. Yuan, H. Kuang // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1328014. doi: 10.3389/fmed.2024.1328014.
106. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses / M. C. Chien, C. Y. Huang, J. H. Wang [et al.] // *Nutr. Diabetes*. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 35. doi: 10.1038/s41387-024-00296-0.
107. Evaluation of the Combined Use of Elastography and Cervicometry With the E-Cervix Index to Predict Second Trimester Preterm Birth Risk / S. Issenova, B. Kabul, L. Manzhueva [et al.] // *J. Clin. Med. Res*. – 2025. – Vol. 17(11). – P. 618-633. doi: 10.14740/jocmr6301.
108. Fetal macrophages assist in the repair of ruptured amnion through the induction of epithelial-mesenchymal transition / Y. Kawamura, H. Mogami, E. Yasuda [et al.] // *Sci Signal*. – 2022. – Vol. 15(751). – P. eabi5453. doi: 10.1126/scisignal.abi5453.
109. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study / WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS) Research Group // *Lancet. Glob. Health*. – 2020. – Vol. 8(5). – P. e661-e671. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30109-1.
110. Frontiers in the Etiology and Treatment of Preterm Premature Rupture of Membrane: From Molecular Mechanisms to Innovative Therapeutic Strategies / L. Xu, T. Yang, M. Wen [et al.] // *Reprod. Sci*. – 2024. – Vol. 31(4). – P. 917-931. doi: 10.1007/s43032-023-01411-9.
111. Garg A. Evaluation and Management of Premature Rupture of Membranes: A Review Article / A. Garg, A. Jaiswal // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15(3). – P. e36615. doi: 10.7759/cureus.36615.
112. Garg B. Adverse Perinatal and Neonatal Outcomes among Adolescent Pregnancies in the United States / B. Garg, A. B. Caughey, A. M. Valent // *Am. J. Perinatol*. – 2024. – Vol. 41(S 01). – P. e2495-e2504. doi: 10.1055/a-2121-7698.

113. Heavy Metal Exposure During Pregnancy and Its Association With Adverse Birth Outcomes: A Cross-Sectional Study / T. Sun, Z. Zheng, M. Yang [et al.] // *Geohealth*. – 2025. – Vol. 9(10). – P. e2025GH001471. doi: 10.1029/2025GH001471.
114. Hemorrhage complications in obstetric antiphospholipid syndrome: Risk factors and association with adverse pregnancy outcomes / Y. Luo, J. Jin, Y. Yan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1145146. doi: 10.3389/fimmu.2023.1145146.
115. High incidence of asymptomatic genital tract infections in pregnancy in adolescent girls and young women: need for repeat aetiological screening / V. Govender, D. Moodley, M. Naidoo [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2023. – Vol. 99(7). – P. 482-488. doi: 10.1136/sextrans-2022-055658.
116. Identifying the associated factors with onset of preterm PROM compared with term PROM - A retrospective cross-sectional study / T. Samejima, T. Yamashita, Y. Takeda, T. Adachi // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 60(4). – P. 653-657. doi: 10.1016/j.tjog.2021.05.012.
117. Impact of Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes / D. Ratiu, F. Sauter, E. Gilman [et al.] // *In Vivo*. – 2023. – Vol. 37(4). – P. 1694-1702. doi: 10.21873/invivo.13256.
118. Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on the placenta and fetus / A. Li, D. A. Schwartz, A. Vo [et al.] // *Semin. Perinatol.* – 2024. – Vol. 48(4). – P. 151919. doi: 10.1016/j.semperi.2024.151919.
119. Incidence of preterm premature rupture of membranes and its association with inter-pregnancy interval: a prospective cohort study / B. H. Jena, G. A. Biks, Y. K. Gete, K. A. Gelaye // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 5714. doi: 10.1038/s41598-022-09743-3.
120. In-Hospital Complications in Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology / P. Wu, G. V. Sharma, L. S. Mehta [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2022. – Vol. 11(5). – P. e022658. doi: 10.1161/JAHA.121.022658.

121. Interaction of vaginal microbiota and biomarkers in Premature rupture of membranes: from bench to bedside / Y. Deng, Y. Li, T. Liu, F. Wu // *Front Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1642942. doi: 10.3389/fimmu.2025.1642942.
122. Khawale R. Impact of Hypothyroidism in Pregnancy on Feto-Maternal Outcomes: A Prospective Observational Study / R. Khawale, S. R. Kanetkar, M. Patil // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16(11). – P. e74494. doi: 10.7759/cureus.74494.
123. Kidney and Pregnancy: A Comprehensive Review / L. Piscitani, P. Sipari, L. O. Di Pietro [et al.] // *Clin. Pract.* – 2025. – Vol. 15(10). – P. 189. doi: 10.3390/clinpract15100189.
124. Lactococcus lactis cremoris intra-uterine infection: About an uncommon case report / A. Slaoui, I. Benmouna, N. Zerardi [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2022. – Vol. 94. – P. 107077. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107077.
125. Li J. Effects of Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy on Fetal Development / J. Li, J. Yao, Z. Yang // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2024. – Vol. 92(2). – P. e13911. doi: 10.1111/aji.13911.
126. Li J. The role of maternal age on adverse pregnancy outcomes among primiparous women with singleton birth: a retrospective cohort study in urban areas of China / J. Li, J. Yan, W. Jiang // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2023. – Vol. 36(2). – P. 2250894. doi: 10.1080/14767058.2023.2250894.
127. Low-intensity pulsed ultrasound in obstetrics and gynecology: advances in clinical application and research progress / X. Ji, H. Duan, S. Wang, Y. Chang // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14. – P. 1233187. doi: 10.3389/fendo.2023.1233187.
128. Low-intensity ultrasound promotes uterine involution after cesarean section: the first multicenter, randomized, controlled clinical trial / Y. Qin, X. Zhao, X. Dong [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2022. – Vol. 39(1). – P. 181-189. doi: 10.1080/02656736.2022.2025924.
129. Maternal and foetal risks associated with teenage pregnancy - a comparative retrospective study in Turkey / M. N. Duran, E. Pek, S. S. Demir [et al.] // *J. Obstet.*

- Gynaecol. – 2024. – Vol. 44(1). – P. 2364787. doi: 10.1080/01443615.2024.2364787.
130. Maternal and Perinatal Outcomes in Singleton Nulliparous Spontaneous Preterm Birth with and without Preterm Premature Rupture of Membranes-A National Population-Based Cohort Study / T. Akhter, S. Hesselman, L. Lindström [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2024. – Vol. 41(S 01). – P. e958-e967. doi: 10.1055/a-1973-7482.
131. Maternal hypertensive traits and adverse outcome in pregnancy: a Mendelian randomization study / M. Ardissino, R. K. Reddy, E. A. W. Slob [et al.] // *J. Hypertens.* – 2023. – Vol. 41(9). – P. 1438-1445. doi: 10.1097/HJH.0000000000003486.
132. Maternal morbidity after preterm premature rupture of membranes at <24 weeks' gestation / A. Sklar, J. Sheeder, A. R. Davis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226(4). – P. 558.e1-558.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.036.
133. Maternal Morbidity following Periviable Prelabor Rupture of Membranes after Texas Senate Bill 8 / D. Ghafir, E. Fahl, N. Ukoh [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2025. doi: 10.1055/a-2712-5549.
134. Matraszek V. V. Even low levels of anticardiolipin antibodies are associated with pregnancy-related complications: A monocentric cohort study / V. V. Matraszek, L. Krofta, I. Hromadnikova // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2025. – Vol. 104(5). – P. 897-905. doi: 10.1111/aogs.15096.
135. Mazzia C. Obstetric and Neonatal Outcomes in People Who Acquired a Spinal Cord Injury During Pregnancy / C. Mazzia, A. Berndl // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2023. – Vol. 45(5). – P. 314-318. doi: 10.1016/j.jogc.2023.02.018.
136. Mechanism of Human Fetal Membrane Biomechanical Weakening, Rupture and Potential Targets for Therapeutic Intervention / D. Kumar, R. M. Moore, B. M. Mercer [et al.] // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47(4). – P. 523-544. doi: 10.1016/j.ogc.2020.08.010.
137. Meng Y. A Novel Nomogram for Predicting the Risk of Premature Delivery Based on the Thyroid Function in Pregnant Women / Y. Meng, J. Lin, J. Fan // *Front.*

- Endocrinol. (Lausanne). – 2022. – Vol. 12. – P. 793650. doi: 10.3389/fendo.2021.793650.
138. Microbial Pattern in Amniotic Fluid from Women with Premature Rupture of Membranes and Meconium-Stained Fluid / F. Herawati, P. V. Rahaded, R. Hartono, R. Yulia // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2024. – Vol. 18(1). – P. 37. doi: 10.3390/ph18010037.
139. Neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes at periviable gestational age / J. Herzlich, L. Mangel, A. Halperin [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 11999. doi: 10.1038/s41598-022-16265-5.
140. Obstetric outcomes of patients with inflammatory bowel disease / A. Tondreau, C. Breuval, J. Gondry [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2024. – Vol. 310(2). – P. 943-951. doi: 10.1007/s00404-024-07521-2.
141. Optimal low-intensity pulsed ultrasound stimulation for promoting anti-inflammatory effects in macrophages / F. Iacoponi, A. Cafarelli, F. Fontana [et al.] // *A. P. L. Bioeng.* – 2023. – Vol. 7(1). – P. 016114. doi: 10.1063/5.0137881.
142. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / D. Di Mascio, A. Khalil, G. Saccone [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. M. F. M.* – 2020. – Vol. 2(2). – P. 100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
143. Outcome of prelabor rupture of membranes before or at the limit of viability: systematic review and meta-analysis / S. Sorrenti, D. Di Mascio, A. Khalil [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. M. F. M.* – 2024. – Vol. 6(6). – P. 101370. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101370.
144. Outcomes of pregnancies with preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation: An 11-year observational study / H. Gauthier-Moulinier, D. Ndour, M. Rabilloud, K. A. Nguyen // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2023. – Vol. 162(2). – P.590-595. doi: 10.1002/ijgo.14700.
145. Padron J. G. The Role of Danger Associated Molecular Patterns in Human Fetal Membrane Weakening / J. G. Padron, C. A. Saito Reis, C. E. Kendal-Wright // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 602. doi: 10.3389/fphys.2020.00602.

146. Perinatal depression and associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis / G. Rtbey, F. Andualem, G. Nakie [et al.] // *B. M. C. Psychiatry*. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 822. doi: 10.1186/s12888-024-06246-5.
147. Physical modulation of mesenchymal stem cell exosomes: A new perspective for regenerative medicine / D. Wu, X. Zhao, J. Xie [et al.] // *Cell. Prolif.* – 2024. – Vol. 57(8). – P. e13630. doi: 10.1111/cpr.13630.
148. Placental Pathologic Features and Perinatal Outcomes in Pregnant Woman With Autoimmune Connective Tissue Disease / A. Zheng, Y. Zheng, D. Li [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2024. – Vol. 92(2). – P. e13914. doi: 10.1111/aji.13914.
149. Postpartum uterine involution promoted by penetrating-moxibustion therapy: a randomized controlled trial / L. Gao, W. Chen, X. Gao [et al.] // *Zhongguo Zhen. Jiu.* – 2024. – Vol. 44(4). – P. 400-404. English, Chinese. doi: 10.13703/j.0255-2930.20220609-0005.
150. Predictive factors and adverse perinatal outcomes associated with maternal smoking status / S. Hamadne, J. Hamadne, E. Alhenawi [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 3436. doi: 10.1038/s41598-024-53813-7.
151. Predictive potential of various plasma inflammation-, angiogenesis-, and extracellular matrix remodeling-associated mediators for intra-amniotic inflammation and/or microbial invasion of the amniotic cavity in preterm labor / E. Joo, S. Hong, K. H. Park [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2024. – Vol. 310(1). – P. 413-426. doi: 10.1007/s00404-024-07378-5.
152. Pregnancy in Teenage Romanian Mothers / M. C. Radu, L. S. Manolescu, R. Chivu [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14(1). – P. e21540. doi: 10.7759/cureus.21540.
153. Pregnant Women With Ulcerative Colitis Have a Higher Risk of Delivering Small-For-Gestational-Age Infants: The Japan Environment and Children's Study (JECS) / T. Tsuzuki, M. Minami, R. Nagai [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2025. – Vol. 51(10). – P. e70109. doi: 10.1111/jog.70109.
154. Preliminary study of the effect of low-intensity focused ultrasound on postpartum uterine involution and breast pain in puerperal women: a randomised controlled trial

- / D. Wei, J. Yue, J. Meng [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 658. doi: 10.1038/s41598-024-51328-9.
155. Preterm prelabour rupture of membranes before 23 weeks' gestation: prospective observational study / L. Goodfellow, A. Care, C. Curran [et al.] // *B. M. J. Med.* – 2024. – Vol. 3(1). – P. e000729. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000729.
156. Prevalence of genital Mycoplasma in pregnancies with shortened cervix / M. Rauh, F. Werle, B. Schmidt [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2024. – Vol. 310(2). – P. 971-979. doi: 10.1007/s00404-023-07252-w.
157. Prevalence of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Causing Neonatal Sepsis: A Retrospective Study in a Tertiary Care Hospital From Eastern India / R. K. Dash, S. K. Panda, S. Smriti [et al.] // *Cureus.* – 2025. – Vol. 17(9). – P. e93476. doi: 10.7759/cureus.93476.
158. Prior Spontaneous or Induced Abortion Is a Risk Factor for Cervical Dysfunction in Pregnant Women: a Systematic Review and Meta-analysis / J. J. Brittain, S. E. Wahl, J. F. Strauss [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2023. – Vol. 30(7). – P. 2025-2039. doi: 10.1007/s43032-023-01170-7.
159. Probiotics in the Prophylaxis of Premature Rupture of Membranes and Cervical Incompetence / C. C. Vaduva, A. M. Petrescu, L. M. Dira [et al.] // *Nutrients.* – 2024. – Vol. 16(23). – P. 4230. doi: 10.3390/nu16234230.
160. PROM at term: when might be the best time to induce labour? A retrospective analysis / T. Starrach, L. Ehmann, H. Volkmann [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2025. – Vol. 312(1). – P. 247-255. doi: 10.1007/s00404-025-07981-0.
161. Prostacyclin Assists in the Repair of Ruptured Amnions through the Proliferation and Migration of Amnion Mesenchymal Cells / M. Takakura, Y. Kawamura, Y. Ueda [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2025. – Vol. 195(10). – P. 1808-1821. doi: 10.1016/j.ajpath.2025.06.002.
162. Racial disparities in gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes among Black and White pregnant people with obesity / C. L. Kracht, E. W. Harville, N. L. Cohen [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2025. – Vol. 33(2). – P. 395-404. doi: 10.1002/oby.24206.

163. Rapid diagnosis of intra-amniotic infection using nanopore-based sequencing / P. Chaemsaitong, R. Romero, P. Pongchaikul [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2022. – Vol. 51(6). – P. 769-774. doi: 10.1515/jpm-2022-0504.
164. Reducing the Risk of Pre-Eclampsia in Women with Polycystic Ovary Syndrome Using a Combination of Pregnancy Screening, Lifestyle, and Medical Management Strategies / J. Parker, C. L. O'Brien, C. Yeoh [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13(6). – P. 1774. doi: 10.3390/jcm13061774.
165. Risk factors for spontaneous preterm birth are mediated through changes in cervical length / H. M. Wolf, R. Romero, J. F. Strauss [et al.] // *Commun. Med. (Lond)*. – 2025. – Vol. 6(1). – P. 52. doi: 10.1038/s43856-025-01309-4.
166. Risk factors of multidrug-resistant organisms neonatal sepsis in Surabaya tertiary referral hospital: a single-center study / S. Miranda, A. Harahap, D. Husada, F. N. Faramarisa // *B. M. C. Pediatr.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 153. doi: 10.1186/s12887-024-04639-9.
167. Risk of Adverse Neonatal Outcomes After Combined Prenatal Cannabis and Nicotine Exposure / B.A. Crosland, B. Garg, G. E. Bandoli [et al.] // *J. A. M. A. Netw. Open.* – 2024. – Vol. 7(5). – P. e2410151. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.10151.
168. Routine screening of abnormal vaginal flora during pregnancy reduces the odds of preterm birth: a systematic review and meta-analysis / E. Hoffmann, S. Vánca, A. Váradi [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13(1). – P. 13897. doi: 10.1038/s41598-023-40993-x.
169. Skrypchenko N. Y. Analysis of cases of premature rupture of membranes and preterm births to identify effective management measures to prevent them / N. Y. Skrypchenko, L. A. Lozova // *Wiad. Lek.* – 2024. – Vol. 77(2). – P. 214-224. doi: 10.36740/WLek202402105.
170. Spontaneous preterm birth: Involvement of multiple fetomaternal tissues and organ systems, differing mechanisms, and pathways / M. S. Jr. Vidal, R. C. V. Lintao, M. E. L. Severino [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1015622. doi: 10.3389/fendo.2022.1015622.

171. Stress and Its Consequences-Biological Strain / D. K. Stevenson, I. H. Gotlib, J. L. Buthmann [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2024. – Vol. 41(9). – P. 1282-1284. doi: 10.1055/a-1798-1602.
172. Successful eradication of group B Streptococcus intraamniotic infection with antibiotics in preterm prelabor rupture of the membranes / P. Warintaksa, R. Romero, P. Pongchaikul [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2024. – Vol. 231(4). – P. e130-e134. doi: 10.1016/j.ajog.2024.06.003.
173. The anti-inflammatory effect of the amniotic PPAR γ pathways is not dysregulated by the alternative plasticizer DINCH and its metabolite MINCH in human fetal membranes / C. Charnay, A. Antoine, C. Belville [et al.] // *Environ Sci Pollut. Res. Int.* – 2025. – Vol. 32(10). – P. 6273-6284. doi: 10.1007/s11356-025-36137-5.
174. The effect of maternal pre-pregnancy body mass index on hypertensive disorders of pregnancy (HDP): a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies involving 50 million pregnancies / Y. Xiong, J. Chen, Y. Wu [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2025. – Vol. 86. – P. 103395. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103395..
175. The effects of latency period in PPRM cases managed expectantly / E. Baser, D. Aydogan Kirmizi, D. Ulubas Isik [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 23. – P. 1-10. doi: 10.1080/14767058.2020.1731465.
176. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 25(4). – P. 101146. doi: 10.1016/j.siny.2020.101146.
177. The impact of occupational activities during pregnancy on pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis / C. Cai, B. Vandermeer, R. Khurana [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222(3). – P. 224-238. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.059.
178. The Impact of Self-Reported Alcohol, Tobacco, and Recreational Drug Use during Pregnancy on Adverse Pregnancy Outcomes in First-Time Mothers / J. K. Daggy, R.

- M. Silver, D. Guise, D. M. Haas // *Am. J. Perinatol.* – 2024. – Vol. 41(10). – P. 1311-1320. doi: 10.1055/s-0042-1753502.
179. The Impact of Stress and Depression on the Outcome of Human Gestation / O. Arvanitidou, I. Kosmas, C. K. Michalopoulos [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(11). – P. e48700. doi: 10.7759/cureus.48700.
180. The importance of the 'uterine factor' in recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study on women screened through 3D transvaginal ultrasound / A. Busnelli, G. Barbaro, F. Pozzati [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2024. – Vol. 39(8). – P. 1645-1655. doi: 10.1093/humrep/deae148.
181. The Influence of Dental Status and Blood Parameters Characterizing Endogenous Intoxication on the Timing of Childbirth / M. Hakobyan, G. Manrikyan, M. Markaryan [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2024. – Vol. 60(7). – P. 1176. doi: 10.3390/medicina60071176.
182. The influence of uterine fibroids on adverse outcomes in pregnant women: a meta-analysis / H. Li, Z. Hu, Y. Fan, Y. Hao // *B. M. C. Pregnancy Childbirth.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 345. doi: 10.1186/s12884-024-06545-5.
183. The relationship between social support and mental health problems during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / A. Bedaso, J. Adams, W. Peng, D. Sibbritt // *Reprod. Health.* – 2021. – Vol. 18(1). – P. 162. doi: 10.1186/s12978-021-01209-5.
184. The risk of preterm birth in combinations of socioeconomic position and mental health conditions in different age groups: a Danish nationwide register-based cohort study / C. K. Knudsen, A. M. S. Christesen, S. Heuckendorff [et al.] // *B. M. C. Pregnancy Childbirth.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 696. doi: 10.1186/s12884-021-04138-0.
185. The Risk of Preterm Birth in Low Risk Pregnant Women with Urinary Tract Infections / D. E. Werter, C. Schneeberger, B. W. J. Mol [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2023. – Vol. 40(14). – P. 1558-1566. doi: 10.1055/s-0041-1739289.

186. The role of placental insufficiency in spontaneous preterm birth: A literature review / M. Preston, M. Hall, A. Shennan, L. Story // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2024. – Vol. 295. – P. 136-142. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.020.
187. The Spectrum of Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Fetomaternal Outcome, A Study from the Premier Institute of Western India / R. Debbarma, M. Gothwal, P. Singh [et al.] // *Indian. J. Community. Med.* – 2024. – Vol. 49(5). – P. 734-738. doi: 10.4103/ijcm.ijcm_207_23.
188. The vaginal immunoproteome for the prediction of spontaneous preterm birth: A retrospective longitudinal study / Z. Shaffer, R. Romero, A. L. Tarca [et al.] // *Elife.* – 2024. – Vol. 13. – P. e90943. doi: 10.7554/eLife.90943.
189. Unwanted Teenage Pregnancy and Its Complications: A Narrative Review / S. Chakole, S. Akre, K. Sharma [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14(12). – P. e32662. doi: 10.7759/cureus.32662.
190. Uterine anteroposterior diameter predicts spontaneous pregnancy outcomes in women under 35 years with adenomyosis: a retrospective study / J. Li, M. Sun, P. Lu, T. Zhao // *B. M. C. Pregnancy Childbirth.* – 2025. – Vol. 25(1). – P. 727. doi: 10.1186/s12884-025-07828-1.
191. Uterine artery S/D ratio and serum CA125 as predictors of early pregnancy loss in women with ovarian endometriomas: a retrospective case-control study / Y. Lin, J. Jiang, H. Lin [et al.] // *B. M. C. Pregnancy Childbirth.* – 2025. – Vol. 26(1). – P. 21. doi: 10.1186/s12884-025-08513-z.
192. Vaginal bleeding in pregnancy and adverse clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis / A. Karimi, K. Sayehmiri, M. Vaismoradi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2024. – Vol. 44(1). – P. 2288224. doi: 10.1080/01443615.2023.2288224.
193. Validation of Rapid Point-of-Care Diagnostic Tests for Sexually Transmitted Infection Self-Testing Among Adolescent Girls and Young Women / K. Reddy, J. Hao, N. Sigcu [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2025. – Vol. 15(13). – P. 1604. doi: 10.3390/diagnostics15131604.

194. Wang W. Abnormal vaginal flora correlates with pregnancy outcomes: A retrospective study from 737 pregnant women / W. Wang, J. Hao, R. An // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2022. – Vol. 272. – P. 64-68. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.03.013.
195. Yamazaki T. Maternal preconception blood pressure and the association with preterm birth / T. Yamazaki // *Hypertens. Res.* – 2024. – Vol. 47(3). – P. 823-825. doi: 10.1038/s41440-023-01561-y.
196. Younger Age in Adolescent Pregnancies Is Associated with Higher Risk of Adverse Outcomes / M. de la Calle, J. L. Bartha, C. M. Lopez [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2021. – Vol. 18(16). – P. 8514. doi: 10.3390/ijerph18168514.