

ШАВАЗИ НАРГИЗ НУРАЛИЕВНА



**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО
ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ
НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Монография

ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI SOFLIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI

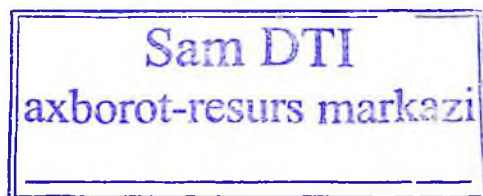
SAMARQAND DAVLAT TIBIET INSTITUTI

SHAVAZI N. N.



PROGNOZIROVANIYE PREZHEVREMENNOGO IZLITIYA
OKOLOPLODNYKH VOD PRI NEDONOShENNOY
BEREMENNOSTI

Monografiya



“NAVRO`Z”
Tashkent – 2021

КВК: 57.31(50'zb)

УО'К: 302.111.21

РЕЦЕНЗЕНТЫ

Пахомова Жанна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 ТМА.

Хайбуллина Зарина Руслановна – доктор медицинских наук, руководитель отдела биохимии и группой микробиологии ГУ «РСНПМЦХ имени ак.В. Вахидова».

ШАВАЗИ НАРГИЗ НУРАЛИЕВНА

– доктор философии (PhD) по медицинским наукам, сотрудник кафедры акушерства и гинекологии №1 Самаркандского государственного медицинского института

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Содержит 33 рисунков и 152 наименований библиографии. 104 ст.

В книге обобщены клинические и лабораторные предикторы развития преждевременного излития околоплодных вод. Представлены результаты научно-практических исследований, а также собственных клинических, инструментальных и функциональных наблюдений, выполненных у большого контингента беременных с риском на преждевременное излития околоплодных вод. Обсуждены вопросы этиологии, патогенеза, анамнеза, комплексной диагностики, прогноза и профилактики. Обобщены и рекомендованы методы прогнозирования и профилактики у беременных с риском развития преждевременного излития околоплодных вод, приведены ряд диагностических и клинических примеров из числа собственных наблюдений.

Издание предназначено акушер гинекологом, и врачам смежных специальностей.

ISBN 978-9943-6591-8-6

© Шавазии Наргиз Нуралиевна

© Типография СамМИ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) - осложнение беременности приводящее к преждевременным родам (ПР) являющиеся важнейшей проблемой охраны матери и ребенка, так как они определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности.

Более 35-60% случаев преждевременных родов, независимо от особенностей этнологических факторов, начинаются с преждевременного разрыва плодных оболочек и несвоевременного излития околоплодных вод. Наличие преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) при недоношенной беременности, по данным Всемирной организации здравоохранения, увеличивает перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, и в 40 -70% случаев является причиной гибели новорождённых.

В мировой практике на сегодняшний день продолжают многоцентровые научные исследования, направленные на раскрытие различных аспектов данной проблемы и до сих пор неясно, каков механизм преждевременного излития околоплодных вод. В то же время определение факторов риска и диагностических критериев развития наступления преждевременного излития околоплодных вод является необходимым условием разработки эффективных прогностических и профилактических мер с учетом социальных и этических норм.

В последние годы выполняются широкомасштабные мероприятия по ранней диагностике и профилактике соматических заболеваний среди населения. Наряду с этим в системе здравоохранения существует ряд нерешенных проблем, среди которых

наиболее важными являются, прогноз и профилактика преждевременного излития околоплодных вод.

Исходя из этого, в настоящее время важное значение приобретает изучение причины развития преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов у женщин, актуально проведение исследований, направленных на улучшение качества жизни и снижение перинатальных исходов, что послужило поводом для поиска дополнительных ранних информативных биомаркеров преждевременного излития околоплодных вод, и разработки принципов раннего прогноза и профилактики данной патологии.

Отсутствие современных монографий по прогнозированию преждевременного излития околоплодных вод является одной из причин сохранения укоренившихся в практике устаревших представлений в использовании современных функциональных методов исследования.

Автор монографии в течение длительного времени занимается вопросами патогенеза, диагностики и профилактики данной патологии, поставила перед собой задачу осветить ее современные аспекты. В книге отражены результаты научных исследований, касающиеся теоретических и практических вопросов развития преждевременного излития околоплодных вод, которые сопоставлены с обобщенными данными специальной литературы, а также бесценным опытом акушерских отделений стационаров г. Самарканда, Самаркандского государственного медицинского института.

Автор не претендует на исчерпывающую полноту высказанных в книге положений и допускают, что некоторые из них могут оказаться спорными, полагая при этом что данный труд найдет своего читателя и будет в конечном счете способствовать дальнейшему улучшению качества знаний и навыков медицинского персонала.

ВВЕДЕНИЕ

В современном акушерстве проблема преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) является наиболее актуальной ввиду высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности.

По данным литературы, до 60% преждевременных родов, независимо от особенностей этнологических факторов, начинаются с преждевременного разрыва плодных оболочек и несвоевременного излития околоплодных вод.

Несмотря на многочисленные исследования посвященные данной патологии, актуальность проблемы по прежнему остается во внимании как отечественных, так и зарубежных исследователей.

Стремление улучшить материнские и перинатальные исходы послужило поводом для поиска дополнительных ранних информативных биомаркеров при недоношенной беременности, разработки принципов раннего прогноза и профилактики, именно этому и посвящена эта книга.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза развития преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов.

Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) осложнение беременности, характеризующееся нарушением целостности оболочек плода и излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности. По данным литературы, более 35-60% ПР, независимо от особенностей этиологических факторов, начинаются с преждевременного разрыва плодных оболочек и несвоевременного излития околоплодных вод [1, с.110; 2, с.56; 3, с.20; 4, с.26; 5, с.93; 6, с.49; 7, с.123; 8, с.17]. Это наиболее частая причина преждевременных родов и тяжёлых осложнений у новорождённых. Наличие ПИОВ при недоношенной беременности увеличивает перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, а в 40 -70% случаев выступает причиной гибели новорождённых [9, с.18; 10, с.14; 11, с.41; 12, с.38]. Основная проблема, определяющая трудности в своевременной диагностике ПИОВ, обусловлена полиэтиологичностью невынашивания беременности [13, с.483; 14, с.57; 15, с.452; 16, с.81; 17, с.30]. Причиной ПИОВ могут быть генные мутации и хромосомные нарушения, наследственная предрасположенность, иммунные и эндокринные нарушения,

инфекционные заболевания, тромбофилические нарушения, анатомические причины: пороки развития матки, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки, истмико-цервикальная недостаточность, миома матки, синехии [18, с.32; 19, с.30; 20, с.17; 21, с.14; 22, с.1; 23, с.137; 24, с.24].

Проблема преждевременного излития околоплодных вод (ПНОВ) напрямую связана с преждевременными родами (ПР). Преждевременными родами называют роды, наступившие при сроке беременности от 22 до 37 (259 дней) недель или роды, которые произошли до 37 недели [1, с.56; 12, С.38]. Наиболее часто (55, 3%) преждевременные роды наблюдаются при 34-37 неделях беременности. Частота преждевременных родов от общего числа родов колеблется от 5% до 12% случаев [8, с.17; 9, с.18; 10, с.14; 12, с.38; 25, с.9; 29, с.37; 35, с.99].

Для преждевременных родов характерна многофакторность причин, среди которых условно можно выделить причины, связанные с организмом матери, плода и сочетанные.

Материнские факторы: истмико-цервикальная недостаточность, пороки развития матки (однорогая, двурогая и др.) общий и генитальный инфантилизм, миома матки, экстрагенитальные заболевания матери (пороки сердца в стадии декомпенсации, гипертоническая болезнь, нейроэндокринные заболевания и др.), инфекционные заболевания матери (грипп, ОРВИ, вирусный гепатит, токсоплазмоз, листериоз), инфекция амниотической жидкости, бактериальный вагиноз, герпетическая инфекция.

К плодовым факторам относят пороки, аномалии развития и гибель плода, генетические заболевания.

Сочетанные факторы: преждевременное излитие околоплодных вод гипертензивные нарушения, изосерологическая несовместимость, антифосфолипидный синдром, аномалии прикрепления плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, неправильные положения плода, состояния, приводящие к перерастяжению матки (многоплодная беременность, некоторые пороки развития плода, сопровождающиеся многоводием),

кровотечение во время беременности, сепсис, внутриутробное воздействие на плаценты, пороки развития и заболевания шейки или тела матки и влагалища [7, с.123].

Из всех этих факторов ПР наиболее значимым считают преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ). ПИОВ - это разрыв плодных оболочек до начала регулярной родовой деятельности. Многие авторы называют данное состояние «преждевременный разрыв плодных оболочек» (ПРПО), что соответствует принятый в Европе термину «prematum eruption of membranes»[12, с.38].

По мнению некоторых авторов частота преждевременного излития вод до начала родовой деятельности колеблется в широких пределах, достигая 38-51% при преждевременных родах. ПИОВ при преждевременных родах имеет проценты от 5% до 35%, и не имеет тенденции к снижению [87, С.276]. Свыше 50% преждевременных родов, независимо от особенностей этиологических факторов, начинаются с преждевременного излития околоплодных вод [149, с.37]. Другие авторы в своем исследовании указывают, что ПИОВ приведет к росту осложнений в родовом процессе и в послеродовом периоде как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного [147, с.445].

В то же время ряд авторов Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е., и др. считают, что преждевременное излитие вод при недоношенной беременности встречается (до 37 недель беременности) – от 6 до 32% и не имеют тенденции к снижению. В тоже время необходимо отметить тот факт, что ПИОВ имеет склонность к повторному развитию в последующих родах с частотой до 20-32% [7, с.123; 21, с.14].

Американская коллегия акушеров-гинекологов указывает, что излитие околоплодных вод при беременности до 37 недель осложняет 2-4% случаях одноплодные беременности и 7-20% случаях многоплодные беременности. Частота родов до 37-недель составляет 5-10% всех беременностей и не имеет тенденции к снижению за последние 30 лет. Каждый год в мире рождаются около 13 млн

недоношенных детей [47, с.127; 30, с.35].

Между тем, до сих пор нет чёткого представления о диагностике и лечении при ПИОВ у женщин с недоношенной беременностью. При физиологическом течении беременности одновременно с созреванием шейки матки плодные оболочки в области внутреннего зева размягчаются: наряду с утолщением соединительной ткани истончается слой цитотрофобласта и децидуальной оболочки, нарушаются связи между амнионом и хорионом. Однако запуск аналогичных механизмов может быть обусловлен и патологическими процессами, например, местным воспалением (интраамниотической инфекцией), формированием ретрохориальной гематомы, отслойкой плаценты [26, с.48; 27, с.5; 28, с.79; 29, с.37; 30, с.35].

Доказано, что снижение концентрации содержания коллагена при ПИОВ может происходить в результате разрушения его коллагеназами, ферментами матричной металлопротеиназы (ММП) [2, с.56].

При гистохимическом исследовании плодных оболочек ряд авторов обнаружили в них тканевые ингибиторы матричной металлопротеиназы (ММП), которые путем ковалентного соединения с ММП ослабляют их ферментативную активность, препятствуя этим разрушению коллагена, что предотвращает ПИОВ [59, с.1].

ММП относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса [85, с.483].

Установили, что в процессе родового акта повышается ферментативная активность ММП-2, ММП-8, ММП-9 в амниотической жидкости и ММП-1 в материнской сыворотке крови. Известно, что ММП-1 способна подвергать гидролизации интерстициальные коллагены I, II и III типов, желатины разных коллагенов, белки соединительно-тканного матрикса. ММП-2 способствует гидролизации коллагена I, IV, V, VII, XI типов, желатины. ММП-8 способствует гидролизации коллагены I–III типов. ММП - 9 подвергает гидролизации желатины, эластины и коллагены III–V и XIV типов [85, с.483]. Так, как соединительная ткань плодных

оболочек в основном представлена коллагеном I и III типов, то повышение ферментативной активности указанных ММП может приводить к разрыву плодных оболочек и ПИОВ.

Ингибитором TGF- β металлопротеиназ является прогестерон – индуцирующий этот на клетках стромы эндометрия. Во время беременности диаметр маточных артерий увеличивается примерно в 2 раза, сопровождаясь незначительным утолщением стенки сосудов. По мнению ряда авторов, расширение просвета так же может быть достигнуто гипертрофией гладкомышечных клеток (ГМК) матки. Это было подтверждено на крысах и на морских свинках: исследователями отмечалось увеличение длины клетки до 80% с равномерным увеличением ее толщины [61, с.30].

Отмечают, что наряду с гипертрофией матки происходит и гиперплазия клеток эндотелия. Биомеханические свойства сосудов матки также значительно изменяются во время беременности в сторону повышения растяжимости. В первую очередь, это связано с изменением объема межклеточного матрикса сосудов, состава коллагена, ориентации волокон, уменьшения эластина [77, с.1131; 78, с.135]. Важную роль в ремоделировании межклеточного пространства сосудов играют матричные металлопротеиназы (ММП), что проявляется повышенной экспрессией ММП, что отмечают, что при некоторых патологических состояниях, таких как эклампсия, происходит снижение экспрессии ММП [56, с.145].

Высказали мнение о роли осложненного течения ранних сроков беременности в развитие ПИОВ: при наличии кровотечения в первом триместре беременности происходит экстраплацентарное отложение гемосидерина, который провоцирует экспрессию клеточного фактора-трансмембранного 45 к D-гликопротеина- децидуальными клетками [99, с.516]. Сосудистое повреждение активирует свертывание, в процессе которого плазменный фактор VII связывается с экстрацеллюлярным доменом периваскулярных мембраносвязывающих тканевых факторов (TF). Комплекс TF /VII а расщепляет протромбин до тромбина [70, с.877]. Тромбин ослабляет место в плодовой оболочке, ранее пропитанное кровью для

металлопротеиназ MMP-3 и MMP-9 [33, с.76].

Указанные изменения аналогичны физиологическим изменениям, происходящими при разрыве оболочек в процессе своевременных родов, однако ключевые стимулы, провоцирующие разрыв оболочек при недоношенной и доношенной беременности, вероятнее всего, различны. Причиной досрочного разрыва плодных оболочек следует считать влияние сосудистого эндотелиального фактора, тогда как местное воспаление возникает вторично после ПИОВ [23, с.48].

Фибронектин (ФН) – высокомолекулярный гликопротеид, найденный в растворимой форме в плазме (плазменный ФН) и нерастворимой форме [151, с.154].

Плазменный фибронектин (ПФН) является одним из веществ, опсонизирующей способностью, благодаря которой он в значительной мере определяет, регулирует фагоцитарную активность в норме и стимулирует этот процесс при воспалении. К настоящему времени хорошо известно, что ПФН способен через макрофагальную систему связывать и элиминировать из организма продукты фагоцитоза (частицы тканевого детрита, эндотоксины вирусов и бактерий), а также иммунные комплексы и он выступает как своеобразный маркер острой фазы воспаления.

Снижение уровня ПФН наблюдается: при гепатите, сепсисе, физических травмах, в послеоперационный период. Концентрация ПФН повышается: во время осложненной беременности (тяжелом гестозе, преэклампсии), при нарушении эндотелия сосудов, при воспалении, при развитии злокачественных опухолей и их метастазировании.

Фибронектин может связывать протеогликаны, коллагены, фибрин, гиалуроновую кислоту, углеводы плазматических мембран. ФН имеет связывающие участки для стафилококка. Золотосистый стафилококк плотно адгезируется на таких белках, как фибронектин и фибриноген. В противоположность ему, эпидермальный стафилококк прикрепляется только к фибронектину. Благодаря своей структуре ФН может выполнять интегрирующую роль в организации

межклеточного вещества, а также способствовать адгезии клеток. Как растворимая, так и нерастворимая форма ФН вовлекаются в разнообразные процессы: способствуют адгезии и распространению эпителиальных клеток, стимулируют пролиферацию и миграцию эмбриональных и опухолевых клеток, контролируют дифференцировку и поддержание цитоскелета клеток, выполняют важную роль в механизмах гемостаза, активно участвуют в воспалительных и репаративных процессах.

Так как, ФН выполняет большое количество разнообразных функций в организме, его уровень в плазме находится под влиянием многих факторов, таких как возраст, пол, травма, шок, воспаление, введение различных препаратов, наличие злокачественных образований и т.д.

Известно, что фибронектин является белком острой фазы воспаления. При остром течении воспалительного процесса ФН способен участвовать в элиминации и обезвреживании вирусов, эндо и экзогенных патологических микрочастиц, стимулировать фагоцитоз разнообразных объектов, субклеточных структур и клеток, принимая участия в ходе иммунного ответа.

Стремление улучшить перинатальные исходы, в условиях развития осложнений беременности ПИОВ, послужило поводом для поиска дополнительных ранних информативных биомаркеров патологического течения беременности, разработки принципов ранней профилактики и терапии.

Неонатальные осложнения и их частота зависят от срока гестации, в котором произошло ПИОВ. При преждевременных родах ПИОВ повышает риск на перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, в том числе РДС плода, который возникает в 10–40% случаев ПИОВ при недоношенной беременности, а в 40–70% случаев является причиной смертности новорождённых. Среди осложнений беременности по данным [35, с.99; 36, с.1; 147, с.445] имеет определенное место аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, хориоамнионит, гипоксия плода и асфиксия новорождённого. Наиболее оптимальные

методы прогноза и профилактики ПИОВ в данный момент в современном акушерстве не разработаны. Это скорее всего связано с недостаточной изученностью этиологии и патогенеза ПИОВ и изменений в организме беременных в третьем триместре беременности, предшествующих или определяющих развитие вышеуказанного осложнения.

Причинами ПР могут быть бактериальный вагиноз, многоплодная беременность, многоводие, преждевременное сокращение миометрия, кровотечение в I триместре беременности, никотиновая зависимость, преждевременные роды (ПР) или ПИОВ в анамнезе. ПИОВ происходит вследствие снижения устойчивости амниона к давлению.

Американская коллегия акушеров и гинекологов указывает на следующие *факторы риска*, приводящие к данному осложнению гестации: наличие в прошлом беременности (беременностей), окончившихся преждевременно с ПИОВ; воспалительные заболевания половых органов матери и интра-амниотическая инфекция; истмико-цервикальная недостаточность; инструментальное медицинское вмешательство; вредные привычки и заболевания матери; аномалии развития матки и многоплодная беременность; некоторые заболевания матери; травмы. [47, с.127].

В генезе дородового разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности принимают участие множество факторов. Среди факторов риска спонтанного разрыва оболочек при недоношенной беременности условно выделены 3 группы: материнские, маточно-плацентарные и плодовые [30, с.35]. К числу материнских факторов отнесены внебрачная беременность, низкий социально-экономический статус, вредные привычки (табак, наркотики), индекс массы тела менее 20 кг/м², дефицит получения с пищей меди и аскорбиновой кислоты, анемия, длительное лечение стероидами, начавшиеся преждевременные роды, нарушение содержания сосудистого коллагена. Большое значение придают преждевременному разрыву оболочек при недоношенной беременности в анамнезе. Повторение риска достигает 16-32% по

сравнению с 4% в группе женщин с предшествующими неосложненными своевременными родами.

Из числа маточно-плацентарных факторов наибольшее значение придают аномалиям развития матки (перегородка в полости), преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (10-15%), укорочению шейки матки во II триместре до 2, 5 см вследствие прогрессирующей истмико-цервикальной недостаточности или предшествующей конизации шейки матки, растяжению матки, обусловленному многоводием или многоплодием, хориоамниониту, многократным влагалищным бимануальным или трансвагинальным ультразвуковым исследованием. Плодовые факторы риска связаны также с многоплодием. Ятрогенные причины преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности встречаются редко и преимущественно в процессе инвазивных внутриматочных вмешательств [23, с.14].

До настоящего момента существуют различные концепции относительно этиологии и факторов риска развития преждевременного разрыва плодных оболочек, согласно которым наиболее часто инициирующими механизмами развития указанной патологии являются внутриутробное инфицирование плода, нейроэндокринная патология, аутоиммунные процессы в системе «мать-плацента-плод», различные формы экстрагенитальной патологии матери и др. Однако, как известно, одной из закономерностей развития патологических состояний и болезней различного генеза является динамическая смена причинно-следственных отношений, когда вслед за пусковыми механизмами развития патологии включаются типовые патологические процессы и реакции, обеспечивающие реализацию эфферентных звеньев развития патологии.

Указанные изменения аналогичны физиологическим, происходящим при разрыве оболочек в процессе своевременных родов, однако стимулы, провоцирующие разрыв оболочек при недоношенной и доношенной беременности, вероятнее всего, различны. Кроме того, причиной досрочного разрыва плодных

оболочек следует считать влияние сосудистого эндотелиального фактора, тогда как местное воспаление возникает вторично после ПИОВ [45, с.18].

Плодные оболочки представляют собой метаболически активную ткань и состоят из амниотического эпителия, базальной мембраны, соединительной ткани, хориона и децидуальной оболочки. Микроскопически амнион состоит из 5 слоев: эпителий, базальная мембрана, компактный слой, фибробласты, спонгиозный слой. Соединительная ткань построена из коллагена I и III типов, которые обеспечивают прочность плодных оболочек. Базальная мембрана располагается под эпителием в виде узкой эозинфильной бесклеточной массы; компактный слой представлен гомогенной массой, лишённой клеток (свидетельствующей о прочности амниотической оболочки). Слой фибробластов располагается в густой сети коллагеновых и ретикулярных волокон и межклеточного вещества. Спонгиозный слой амниона связан посредством соединительнотканых волокон и межклеточного вещества с гладким хоррионом. В гладком хоррионе различают четыре слоя: клеточный; ретикулярный, содержащий фибробласты и псевдобазальную мембрану, образованную слоем трофобласта [80, с.136]. Микроскопические исследования плодных оболочек, проведенные сразу после родов, выявили структурные изменения, связанные с разрывом амниона, а также уменьшение количества коллагена [43, с.245].

Ряд исследователей считают, что ведущими патоморфологическими причинами ПИОВ являются особенности строения нитей коллагена плодных оболочек, которые изменяют их механикобиологические свойства, приводящие к не своевременному разрыв [43, с.245].

Обнаружено, что у пациенток с ПИОВ общая концентрация коллагена в плодных оболочках ниже по сравнению с пациентками со своевременным излитием околоплодных вод [105, с.67]. При исследовании места разрыва плодных оболочек выявили особую зону морфологических изменений, характеризующуюся истончением слоя

трофобласта, прилегающего к децидуальной оболочке матки, утолщением компонентов соединительной ткани оболочек и разрывом связи между амнионом и хорионом. Морфологически измененная зона локализуется около шейки матки до начала родов, а повышенное внутриматочное давление во время родов усиливает давление на ослабленном участке плодной оболочки и приводит к её разрыву. Также в этом месте имеется значительное уменьшение плотности коллагеновых волокон I, III и V типов и повышенное содержание тенасцина. Существует предположение, что верификация экспрессии и тенасцина в ретикулярном слое может свидетельствовать о дефектах плодной оболочки и предрасположенности к ПИОВ [23, с.137].

При изучении особенностей плодных оболочек у женщин с ПИОВ обнаружили деградацию коллагена плодных оболочек. Установлено, что формирование участка разрыва связано с местным изменением перекрестной связи коллагена [149, с.7]. Обнаружили, что при ПИОВ отмечается не только абсолютное снижение количества коллагена, но и процентное изменение его фракций. Изменение содержания коллагена у пациенток с ПИОВ связано с уменьшением концентрации коллагена III типа [149, с.7].

В работе было показано изменение биофизических свойств коллагена при ПИОВ, которое происходит без нарушения целостности мембран клеток поверхностного слоя плодных оболочек [43, С.245]. Возможной причиной морфологических изменений плодных оболочек являются изменения в метаболизме коллагена [43, с.245]. При сравнении гистологического строения плодных оболочек у пациенток при своевременном и преждевременном излитии вод при доношенном сроке беременности выявили связь ПИОВ не только с уменьшением числа коллагеновых волокон, но и с нарушением обычного волнообразного рисунка этих волокон и отложением аморфного вещества между этими волокнами.

Доказано, что снижение концентрации содержания коллагена при ПИОВ может происходить в результате разрушения его коллагеназами, ферментами матричной металлопротеиназы (ММП) [87, с.276].

При гистохимическом исследовании плодных оболочек ряд авторов обнаружили в них тканевые ингибиторы матричной металлопротеиназы (ИММП), которые путем ковалентного соединения с ММП ослабляют их ферментативную активность, препятствуя этим разрушению коллагена, что предотвращает ПИОВ [85, с.483].

ММП относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса Казловская И.А. [86, с.1057].

Установили, что в процессе родового акта повышается ферментативная активность ММП-2, ММП-8, ММП-9 в амниотической жидкости и ММП-1 в материнской сыворотке крови. Известно, что ММП способна гидролизовать интерстициальные коллагены I, II и III типов, желатины разных коллагенов, белки соединительно-тканного матрикса. ММП-2 гидролизует коллагены I, IV, V, VII, XI типов, желатины. ММП-8 гидролизует коллагены I-III типов. ММП - 9 гидролизует желатины, эластины, коллагены III-V и XIV типов [83, с.1682]. Так, как соединительная ткань плодных оболочек в основном представлена коллагеном I и III типов, то повышение ферментативной активности указанных ММП может приводить к разрыву плодных оболочек и ПИОВ.

Рядом исследователей доказано, что ПИОВ связано со значительным повышением активности ММП в амниотической жидкости как при доношенной, так и при недоношенной беременности [85, с.483]. При ПИОВ уровень ММП-2, ММП-8 и ММП-9 в амниотической жидкости значительно выше у рожениц с ПИОВ, чем при своевременном излитии вод. Повышение концентрации ММП и снижение при этом ИММП может явиться одной из причин, приводящей к ПИОВ за счёт разрушения коллагена в плодных оболочках [87, с.276]. Таким образом, дальнейшее изучение изменения уровня ММП с целью возможного прогнозирования ПИОВ является весьма перспективным. ММП в слюне для выявления пациенток с риском ПИОВ [85, с.483]. Образцы слюны были собраны в следующих группах: небеременные, беременные во втором триместре, женщины

во время срочных родов до излития околоплодных вод, женщины с ПИОВ перед преждевременными родами и женщины в раннем послеродовом периоде после срочных родов. В результате исследования установлено, что активность ММП-9 выше в образцах слюны женщин с ПИОВ перед преждевременными родами по сравнению со всеми другими группами. Результаты этого исследования позволяют выделить ММП-9 в качестве возможного биомаркера ПИОВ.

Высказали мнение, что в основе патогенеза ПИОВ лежит воспаление, которое может быть инфекционным и асептическим считает, что ПИОВ происходит на фоне хронического воспалительного процесса, а после излития вод развивается вторичный острый воспалительный процесс, распространенность и выраженность которого нарастает при увеличении безводного промежутка [74, с.567].

В эмбриональных мембранах эндотелиальный фактор роста является первичным регулятором, приводящим, в конечном счете, к ПИОВ, независимо от наличия или отсутствия хориоамнионита, а воспаление чаще возникает после ПИОВ. Однозначного мнения по данной проблеме нет, что говорит о необходимости дальнейшего изучения связи воспалительного процесса с ПИОВ [77, с.1131].

Активины и ингибины являются важными модуляторами воспалительных процессов. Исследования показали более низкий уровень ингибина-А и повышенный уровень активина-А при ПИОВ. Также авторы подтвердили, что увеличение коллагенолитической активности ММП имеет важное значение для возникновения ПИОВ даже при отсутствии инфекции. Активин-А стимулирует активацию ММП-2 и ММП-9, в то время как ингибин-А препятствует этому процессу. Таким образом, было высказано предположение, что увеличение соотношения в амниотической жидкости активина-А к ингибину-А и/или генетически детерминированная неспособность синтезировать ингибин-А могут способствовать развитию ПИОВ [105, с.67].

Известно, что активация свободно-радикального окисления

является ведущим патогенетическим фактором развития типовых патологических процессов и заболеваний [69,с.250]. Обнаружили одновременное возрастание в околоплодных водах содержания промежуточных продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, суммарного показателя оксидативного статуса. Также авторы доказали, что общий антиоксидантный статус околоплодных вод резко возрастает у беременных с ПИОВ.

Усиление процессов ПОЛ, может активироваться микроорганизмами при участии фагоцитов и макрофагов. Активация этой системы приводит к запуску процессов выработки цитокинов, а это, в свою очередь, может послужить причиной повреждения плодных оболочек. Также считают, что ПИОВ сопровождается изменением показателей системы ПОЛ в фетоплацентарном комплексе, что является следствием выраженного дисбаланса основных микроэлементов и витаминов [124 с.124; 125, с.124]. По мнению многих исследователей, оксидативный стресс и истощение антиоксидантных систем приводят к снижению способности организма активировать ингибиторы протеаз и, следовательно, могут быть причиной разрушения коллагена. Гипотезу о связи изменений в антиоксидантной системе с возникновением ПИОВ поддерживают результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором было установлено, что прием 100 мг витамина С ежедневно с 20 недель гестации достоверно снижает частоту ПИОВ [68, с.859].

Не нашли подтверждения того, что поступающие с пищей антиоксиданты, влияют на частоту ПИОВ. Исследование уровня антиоксидантов плазмы крови при ПИОВ показало наличие единственной достоверной зависимости данной акушерской патологии от уровня антиоксиданта лютеина. Причем именно повышение уровня содержания данного антиоксиданта на ранних сроках беременности увеличивает частоту ПИОВ [104, с.12].

Ряд исследователей высказали предположение о возможной роли фактора роста сосудистого эндотелия в патофизиологии ПИОВ. VEGF— многофункциональный белок, который выполняет

важную адаптационную роль в организме, а именно восстановление нарушенного кровоснабжения тканей при любом повреждении [131, с.828].

Также ПИОВ связано с более низкой концентрацией в амниотической жидкости VEGFR-1 вне зависимости от срока гестации и наличия или отсутствия интра амниотической инфекции [131, с. 828].

Исследования показали, что при ПИОВ происходит нарушение метаболизма в обмене плазминогена. Плазминоген при связывании с цитоплазматическими компонентами поврежденных клеток амниотического эпителиоцитов трофобласта амниона и хориона активируется в плазмин, что приводит к истончению плодных оболочек и их разрыву. Ряд авторов в исследованиях оценивали эффект влияния тромбина и прогестина на экспрессию металлопротеиназы-3 (ММП-3) в децидуальных клетках при ПИОВ. По их данным, тромбин, образующийся при ПИОВ, способствовал развитию родовой деятельности за счет стимулирования разрушения внеклеточного матрикса плодных оболочек путем повышения экспрессии ММП-3 децидуальными клетками, тогда как прогестерон подавлял этот эффект [94, с.121; 103, с.187].

В секрете цервикального канала у пациенток с ПИОВ при биохимическом исследовании были обнаружены сериновые протеазы, в частности, лейкоцитарная эластаза, способная разрушать компоненты внеклеточной матрицы плодных оболочек [1, с.10]. Выявили, что добавление эритромицина или клиндамицина винокулят микроорганизмов, продуцирующих протеазы, предотвращало ослабление хориоамниотической оболочки, вызванное бактериальными протеазами [1, с.10].

Многие авторы указывают на важную роль микронутриентной недостаточности в возникновении ПИОВ. Сообщили, что пациентки с ПИОВ имели более низкую концентрацию меди в материнской и пуповинной сыворотке, чем пациентки со своевременным излитием вод. Исходя из полученных данных сделано предположение, что при дефиците меди происходит замедленное созревание коллагена и

эластина [55, с.61]. В тоже время не обнаружили существенной разницы в уровне этого микроэлемента в сыворотке крови матери и пуповинной крови плода при ПИОВ, определяя уровень цинка в сыворотке крови, показали, что концентрация цинка была ниже у пациентов с ПИОВ при своевременных родах, чем без ПИОВ[1, с.10; 93, с.121].

Для диагностики и прогнозирования развития инфекционных осложнений при ПИОВ рядом авторов предлагается использовать С-реактивный белок. В частности, изучая концентрацию С-реактивного белка у пациенток с ПИОВ, установили, что чувствительность и специфичность данного метода для прогнозирования хориоамнионита составила 80% [122, с.351]. Повышение уровня С-реактивного белка достаточно чувствительный признак для диагностики хориоамнионита и может быть использован для контроля эффективности лечения антибактериальными препаратами [99, с.516]. Методика определения С-реактивного белка является диагностически значимой только в том случае, когда используются высокочувствительные методы — иммунофлюорометрический и иммуноферментный. Однако другие авторы считают, что определение С-реактивного белка не является достаточно чувствительным методом для подтверждения наличия хориоамнионита.

В своих исследованиях для диагностики и прогнозирования хориоамнионита у пациенток с ПИОВ использовали растворимую молекулу межклеточной адгезии-1 (soluble inter cellular adhesion molecule-1) (SICAM-1). Авторы сравнили уровни SICAM-1 и С-реактивного белка у пациенток с ПИОВ и у пациенток со своевременным излитием вод. У пациенток с ПИОВ хориоамнионитом был подтвержден гистологически. По полученным данным, был сделан вывод, что уровень SICAM-1 является более значимым для диагностики интраамниальной инфекции и хориоамнионита, чем уровень С-реактивного белка. [151, с.154; 145, с.502]

В литературе имеются указания о том, что повышение более чем в 2 раза содержания б-фетопротенна (АФП) во втором триместре беременности свидетельствует о возможном риске ПИОВ, но в то же

время подчеркивали, что изменение концентрации АФП в третьем триместре беременности особого влияния на возникновение ПИОВ не имело. Ряд исследователей значительную роль в патогенезе ПИОВ отводят повышению синтеза простагландинов E2 и E2a клетками амниального эпителия. При этом выделяют несколько путей накопления простагландинов. Первый вариант связан с размножением патогенной микрофлоры в околоплодных водах. В результате этого процесса, происходит накопление микробных фосфолипаз, которые запускают синтез простагландинов из тканевых фосфолипидов амниона и хориона. Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности.

Рядом исследователей отмечено, что часто ПИОВ на недоношенном сроке происходит на фоне высокого содержания эндотоксина. Второй путь повышения содержания простагландинов связывают с их синтезом под действием цитокинов, которые вырабатываются макрофагами в области маточно-плацентарного барьера в ответ на бактериальные токсины [99, с.516].

Третий вариант повышенного образования простагландинов связан с повреждением амниона, последующим развитием сосудистых расстройств и асептического воспаления. Следовательно, в основе патогенеза родового разрыва оболочек лежит воспаление, которое может быть инфекционным и асептическим. Однако в исследованиях не обнаружено достоверного повышения уровня простагландинов при ПИОВ. Очевидно, что существует несколько различных взглядов на биохимические аспекты патогенеза ПИОВ. Уточнение или опровержение некоторых из них, позволит ускорить решение ряда акушерских проблем, связанных с вопросами тактики ведения беременности и родов при ПИОВ, а также разработать новые методы прогнозирования целого ряда осложнений при данной патологии [99, с.516].

Таким образом, в современной литературе отсутствует однозначное мнение относительно этиологии и патогенеза ПИОВ. С целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности,

связанной с данной патологией, возникает необходимость дальнейшего изучения механизмов ПИОВ на молекулярном и клеточном уровнях. Особый интерес представляет верификация ключевых сигнальных молекул, обеспечивающих целостность плодных оболочек и разработка на этой основе возможных биомаркеров, оптимизирующих прогнозирование ПИОВ.

Сегодня современная медицина должна быть не только доступной, но и безопасной, особенно, когда это касается беременной женщины. Задачей акушеров в настоящее время является обеспечение предгестационной подготовки супружеских пар с потерями беременности в анамнезе, тщательное мониторингирование беременности в плане профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, использование данных доказательной медицины при проведении вторичной профилактики угрожающих преждевременных родов и бережное родоразрешение с применением новых технологий по снижению неонатальной заболеваемости и смертности.

1.2. Оценка клинико-лабораторных показателей беременных женщин при преждевременном излитии околоплодных вод

В 60–70% случаев диагноз ПИОВ не вызывает сложностей. Диагностика излития околоплодных вод обычно основана на наличии внезапно хлынувшего из влагалища потока амниотической жидкости и затем, продолжающихся очень небольшими порциями выделений. Если водянистые выделения носят не постоянный характер, их необходимо отличать от влагалищных выделений, подтекания мочи или разжижения цервикальной слизи, предшествующих началу родовой деятельности [15, с.462; 16, с.81]. При небольших, так называемых субклинических разрывах, когда имеется лишь незначительное подтекание околоплодных вод, диагностика может вызывать значительные трудности. Амниотическая жидкость может выделяться по каплям и смешиваться с секретом влагалища. Беременная может не заметить момента подтекания вод, особенно если на фоне воспалительного процесса были обильные выделения из влагалища [4, с.26; 17, с.30; 93, с.144].

Постановка точного диагноза ПИОВ — ключевой момент для дальнейшей акушерской тактики. Ошибочный диагноз ПИОВ может, с одной стороны, привести к неоправданной госпитализации и последующему родовозбуждению, с другой стороны, к неоправданно долгой выжидательной позиции акушера с большим риском восходящей инфекции.

В этих обстоятельствах многое зависит от тщательно собранного анамнеза. Необходимо получить сведения относительно того, когда и каким образом выделилась жидкость из влагалища, случалось ли подобное раньше, сколько приблизительно жидкости вытекло, какого она была цвета, запаха, консистенции и были ли еще какие-либо особенности [3, с.20; 4, с.26; 20, с.17].

Обнаружение амниотической жидкости в заднем своде влагалища при осмотре в стерильных зеркалах является наиболее простым методом диагностики ПИОВ. Также можно провести «пробу кашлевого толчка», которая заключается в том, что при осмотре в зеркалах женщину просят покашлять: подтекание жидкости из цервикального канала свидетельствует о ПИОВ [4, с.26]. Подтверждением диагноза ПИОВ является отсутствие плодного пузыря при влагалищном исследовании и усиление подтекания вод при отталкивании предлежащей части [73, с.223]. Определенную трудность представляет диагностика ПИОВ при незначительном подтекании жидкого содержимого из половых путей при «незрелой» шейке матки, поэтому в сомнительных случаях приходится прибегать к различным лабораторным методам исследования [25, с.9].

С целью уточнения диагноза ПИОВ исследуют мазок, полученный из заднего свода влагалища, на «арборизацию» (феномен папоротника). Для лучшей оценки результатов, микроскопическое исследование лучше производить через 10 минут после высыхания мазков [83, с.1682]. Однако данный метод может давать достаточно большое количество ложноположительных результатов из-за примеси элементов спермы, отделяемого шеечного канала и даже при наличии отпечатков пальцев на предметном стекле [25, с.9]. Также можно проводить нитразиновый тест, который заключается в определении pH

влагалищного содержимого. При попадании околоплодных вод во влагалище кислотность влагалищного содержимого снижается, что выявляется с помощью нитразиновой тест полоски. Известно, что информативность этих методов снижается по мере увеличения безводного промежутка [83,с.1682]. По данным ряда авторов, ультразвуковая визуализация уменьшенного объема амниотической жидкости также может помочь в подтверждении диагноза ПИОВ. Причем контроль индекса амниотической жидкости необходим для решения вопроса о возможности и целесообразности пролонгирования беременности. В некоторых случаях ультразвуковые критерии позволяют прогнозировать длительность латентного периода. Однако до настоящего времени окончательно не определено значение объема амниотической жидкости для диагностики ПИОВ. Считают, что при этом нужно учитывать и другие причины возникновения маловодия, такие как врожденные аномалии мочеполового тракта, внутриутробная задержка развития плода. И наоборот, нормальное количество амниотической жидкости также не исключает ПИОВ [148,с.510]. В случае гипертонуса матки при ПИОВ необходимо ультразвуковое исследование для исключения преждевременной отслойки плаценты. Разработали быстрый способ диагностики ПИОВ с помощью определения активности диаминооксидазы. Метод основан на продукции диаминооксидазы клетками плаценты, наличии ее в амниотической жидкости и отсутствии во влагалищном содержимом [90, с.379].

Предложили определять уровень пролактина [96,с.363] во влагалищном содержимом для диагностики ПИОВ. Чувствительность этого метода оказалась 94, 5%, а специфичность — 95, 4% [56, с.351]. Плодовый фибронектин (ПФН) — гликопротеин, находящийся в экстраворсинчатом цитотрофобласте плаценты, амниотических оболочках и амниотической жидкости, исследуя ПФН при ПИОВ на доношенном сроке, сообщили, что чувствительность данного метода оказалась равной 98, 2%, а специфичность только 26, 8% [87,с.276]. Положительный результат на ПФН выявляет снижение внеклеточной матрицы в системе мать—плод, что больше предшествует

клиническому началу родов, чем ПИОВ. Эта гипотеза основана на наблюдении, что пациенты без ПИОВ, но с положительным результатом на ПФН при определении отделяемого из цервикального канала чаще родоразрешаются в течение 72 часов, в отличие от пациентов с отрицательным результатом на ПФН. Считают, что выявление ПФН — не специфично для ПИОВ [112, с.1340]. Однако ПФН, выявленный методом моноклональных антител, оказался более точным в диагностике околоплодных вод, чем определение уровня пролактина и более практичным, чем определение диаминооксидазы с общей точностью 98%. Установлено, что уровень фетального фибронектина в цервико- вагинальном содержимом, укорочение шейки (<20 мм), установленное при трансвагинальной эхографии, и бактериальный вагинит являются тремя наиболее значимыми факторами риска спонтанных преждевременных родов или преждевременного разрыва плодных оболочек. Согласно современным представлениям основное значение в развитии преждевременных родов придается трем факторам - наличие скрытой инфекции, патологические изменения в шейке матки и гормональные факторы [131, с.828; 133, с.6.] Существует еще один метод диагностики ПИОВ — амниоцентез с введением красителя индиго кармина. Данный метод обычно рекомендовали при глубоко недоношенной беременности. Метод достаточно точен, но крайне травматичен и может сам привести к разрыву плодных оболочек [99, с.115]. На основании амниоцентеза возможно уточнение диагноза хориоамнионит (по повышенному содержанию лейкоцитов в амниотической жидкости, снижение концентрации глюкозы) или даже окончательное подтверждение внутриутробной инфекции по данным бактериологического исследования амниотической жидкости [4, с.26; 25, с.9]. Современные иммунологические методы диагностики ПИОВ основаны на применении антиген-специфичных моноклональных антител для выявления наличия во влагалище веществ, которые в большом количестве содержатся преимущественно в околоплодных водах. Определяли уровень протеин-1, связывающего инсулиноподобного фактора роста (ПСИФР-1). Данный метод имеет

чувствительность 85, 4% и специфичность 92, 6%. Однако он менее точен при следовых количествах амниотической жидкости и требует наличия квалифицированного медицинского персонала [87, с.276].

Одним из наиболее распространенных методов диагностики ПИОВ является тест Amnisure. Тест определяет плацентарный б-микроглобулин (ПАМГ-1) во влажализном содержимом. ПАМГ-1 в большом количестве содержится в околоплодных водах (2000–25000 нг/мл). Порог чувствительности теста Amnisure составляет 5 нг/мл, что обеспечивает 99% точность обнаружения ПИОВ даже при недоношенной беременности [53, с.285; 33, с.76]. Учитывая большое разнообразие методов диагностики ПИОВ необходимо определение наиболее чувствительных и специфичных из них, так как установление точного диагноза является залогом правильной тактики ведения беременности родов у пациенток с ПИОВ.

Таким образом: в настоящее время отсутствуют исследования по изучению риска развития ПИОВ и ПР у беременных с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом; доклинические диагностические маркеры риска развития. В связи с этим остается актуальный вопрос более точного прогнозирования риска развития ПИОВ и ПР, основанных на доступных и объективных показателях. Все вышесказанное определяет необходимость и актуальность данного научного исследования.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РИСКОМ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

2.1. Клиническая характеристика беременных женщин

Работа выполнена в клинике №1 Самаркандского Государственного медицинского института на кафедре акушерства и гинекологии №1 и в Областном перинатальном центре г. Самарканда в отделении патологии беременных.

Всего было обследовано 478 беременных женщин для оценки факторов риска развития ПР и ПИОВ. Ретроспективно проанализированы 350 историй родов за 2016-2019 гг. Проспективно проанализированы исходная клиническая характеристика, а так же особенности течения беременности. Под нашим наблюдением находились 128 беременных. Беременные женщины были включены в исследование по мере обращаемости. В соответствии с полученными данными клинико-лабораторного обследования, поставленным диагнозом и разработанными критериями включения в исследования.

Критериями включения являлись:

1. Беременные со сроком от 30 -34 недель
2. Возраст беременных от 18 до 36 лет
3. Информированное согласие на участие в исследовании
4. Наличие медицинского аборта в анамнезе (1 и более аборт(ов) в анамнезе).
5. Женщины имевшие преждевременными родами в анамнезе.

6. Женщины имевшие преждевременное излития околоплодных вод в анамнезе.

7. Не тяжелая экстрагенитальная патология.

Критерии исключения:

1. Срок гестации меньше 30 недель.
2. Аномалии и опухоли матки и яичников.
3. Истмико цервикальная недостаточность.
4. Многоплодная беременность.
5. Осложненная преэклампсия.
6. Декомпенсированная плацентарная недостаточность.
7. Врожденные пороки развития плода.
8. Тяжелая соматическая патология.

Под нашим наблюдением находились 128 беременных. Основную группу составили 93 беременных женщин со сроком гестации 30-34 недель беременности которые были разделено на 3 группы по изучению анамнеза. Контрольную группу составили 35 беременных женщин с физиологическим течением беременности.

Дизайн исследования:



Рис 2.1. Дизайн исследования

Критериями для выявления факторов риска при преждевременных родах (ПР) и преждевременном излитии околоплодных вод (ПИОВ) по материалам историй родов являлись исходы родов ретроспективной группы который был собран нами в Перинатальном центре г. Самарканда за 2016-2019 гг.

Было изучено 350 истории родов беременных, которые перенесли преждевременные роды и преждевременное отхождение околоплодных вод в сроке гестации 30-34 недель беременности. При выявлении ПР и ПИОВ было выявлено что чаще беременные отмечали жалобы на следующее: частый стресс, вредные привычки, профессиональные вредности, возраст от 18 до 37, угроза прерывания беременности в анамнезе, ранние гестозы в анамнезе, преэклампсия в анамнезе, эклампсия в анамнезе маловодия, многоводия, ПИОВ в анамнезе в малых сроках, и экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ). Учитывая все эти изученные факторы риска была составлена матрица которая включала в себя все данные анамнеза беременных которые имелись в истории родов.

Для получения письменного согласия на участие в научном исследовании все беременные женщины были ознакомлены с целью и методами исследования. Всем беременным женщинам, включенным в исследование, выполняли стандартный набор обследований.

В ходе работы были использованы общеклинические и специальные методы исследований: лабораторные, инструментальные.

2.2. Методы исследования беременных женщин

Общеклинические методы исследования: у всех включенных в исследование пациенток анализировали данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. Особое внимание уделяли перенесенным инфекционно-воспалительным заболеваниям, проведению или отсутствию предгравидарной подготовки, течению и исходам предыдущих беременностей. Принимали во внимание наличие в анамнезе случаев неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов,

преждевременное излитие околоплодных вод, многоводия. Объективное обследование включало общий осмотр, при котором оценивали состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной и мочевыделительной систем.

При наружном акушерском исследовании определяли положение, предлежание, позицию плода, характер его двигательной активности, определяли частоту сердечных сокращений плода, тонус матки, степень напряжения ее стенок, соответствие размеров матки сроку гестации. При проведении гинекологического осмотра обращали внимание на характер выделений, наличие высыпаний или папиллом на кожных покровах и слизистой половых губ, промежности, влагалища, наличие патологии шейки матки, оценивали длину шейки матки, консистенцию, состояние паховых лимфатических узлов. Всем пациенткам дополнительно проводили ряд стандартных исследований: определение группы крови и резус-фактора, клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмму, общий анализ мочи, анализ мазка влагалища и цервикального канала на флору. При наличии воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы в план обследования дополнительно включали анализ мочи по Нечипоренко, пробы Зимницкого и Реберга, бактериологическое исследование мочи и содержимого влагалища, УЗИ почек.

Лабораторное обследование проводили в лаборатории клиники INNOVA (зав лаб. Киличова Д.О.). Исследования включало определение параметров системы гемостаза, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, активности матричных металлопротеиназ и их ингибитора.

Кровь для исследования параметров системы гемостаза забирали из локтевой вены в силиконированную пробирку, содержащую 3, 8% цитрата натрия, центрифугировали при 3000-4000 об/мин (1200 g) в течение 15 минут, в результате получали бедную тромбоцитами плазму, которую переносили в другую пробирку, где хранили до проведения исследования. Замороженные образцы плазмы хранились при температуре от -20 до -16°C.

Определение малонового диальдегида (МДА) проводили тестом с

тиобарбитуровой кислотой, дневные коньюгаты – спектрофотометрически при 233 нм. Определение тромбомодулина проводили ИФА-методом реагентами производства “BCM-diagnostics”, фактор Виллебранда - ИФА-методом реагентами производства “Technoclonе”, протени С - наборами «Парус-тест» производства «Технология-Стандарт», (Россия), D-димер - путем латексного агглютинационного иммуноанализа с применением реагентов фирмы «Ренам» (Россия). Концентрацию растворимых молекул клеточной адгезии sICAM-1 sVCAM-1 – ИФА методом реагентами производства “Bender Med Systems”. Концентрацию матриксных металлопротеиназ MMP1, MMP-3, MMP-9, типа и тканевого ингибитора – TIMP-1 - ИФА методом наборами “Cusabio”.

Для определения фибронектина, использовался набор «ИФА-Фн» производства ЗАО «НВО Иммунотекс» (Россия).

Компоненты комплемента С3 и С4 определяли ИФА методом реагентами “BCM-diagnostics”.

Тест на фетальный Фибронектин: Всем обследованным женщинам после общения и объяснения о информативности, производили тест на фибронектин. Данный тест разработан для определения уровня фФН в вагинальном секрете путем визуальной оценки изменения цвета в тестовой области. На поверхности мембраны в тестовой зоне (Т) были иммобилизованы анти-фФН антитела. Если в образце достаточное количество фФН, то в Т зоне проявится полоска. Наличие окрашенной полоски свидетельствует о положительном результате, отсутствие же - об отрицательном соответственно. Присутствие полоски в контрольной зоне (С) служит индикатором работоспособности теста.

Функциональные методы исследования:

Ультразвуковое исследование. При помощи ультразвукового исследования (цервикометрии) проведена оценка состояния шейки матки, а также динамики изменения шейки матки: длины и ширины, состояния плаценты и ее кровообращения. Кроме этого, учитывали толщину, степень зрелости, локализацию и структуру плаценты, наличие околоплодных вод. Исследования проводились с помощью аппарата

«Aloka 500» (Япония), «Mindray» (Китай). При проспективном исследовании были проанализированы жалобы при поступлении, причины, способствующие преждевременным родам и ПИОВ, состояния родовых путей, сопутствующие заболевания. При заболеваниях почек и печени проводили дополнительное ультразвуковое исследование для контроля размера, структуры и состояния почечно-лоханочной системы, наличия конкрементов а также структуру печени и т.д.

С целью профилактики беременным был вставлен акушерский Пессарий.

С целью профилактики ПИОВ беременным проводилась процедура установки акушерского Пессария в модификации Байрамова С.Ж. с **улучшенной дренажной функцией** (патент FAP № 01226 от 14.03.2017). Перед введением пессария проведен скрининг шейки матки, результаты измерения длины шейки матки использованы для оценки до вставления и после для выявления динамики. До установки пессария рекомендована проведения микроскопию влагалища в случае положительных патологических результатов проводили лечение согласно местным протоколам путем санации. Акушерский пессарий покрывается антибактериальным кремом, гелем или жидкостью, которые обеспечивают смазку для облегчения установки. Затем пессарий сжимают между большим и остальными пальцами и вводят продольно во влагалище. Во влагалище пессарий расправляется так, что его внутреннее кольцо оказывается направленно вверх к шейке матки. Проксимальную часть купола пессария тщательно прижимают к верхнему своду так, чтобы он полностью охватил шейку матки, а затем переднюю часть пессария слегка прижимают к области крестца. Рекомендуется попросить пациентку встать после введения пессария и пройти несколько шагов, чтобы определить ее ощущения - женщина не должна чувствовать установленный пессарий. Некоторые пациентки даже сообщают об уменьшении ощущения давления. Если пациентка жалуется на дискомфорт, необходимо изменить размер или положение пессария. Затем снова проводят клиническое и обследование пациентки, чтобы убедиться в том, что шейка матки полностью находится в

проксимальном внутреннем кольце. С этой же целью некоторым пациенткам может быть показан осмотр в зеркалах. Перед удалением рекомендуется убедиться, что шейка матки вытолкнута обратно из внутреннего кольца купола пессария. Если есть признаки отека шейки, женщина должна быть проинформирована, что удаление может быть болезненным.

Существует несколько показаний для удаления и повторной установки пессария. Если женщина жалуется на дискомфорт или незначительное кровотечение, то рекомендуется провести осмотр в зеркалах или даже взять мазок из шейки матки для исключения эрозии или разрывов. При этом целесообразно извлечь пессарий, промыть его в проточной воде и вставить вновь, если ничего подозрительного не обнаружено. Пессарий необходимо всегда удалять при признаках начала родовой деятельности, не следует забывать удалять его у женщин, поступающих на роды или кесарево сечение.

2.3. Статистические методы обработки

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с помощью пакета программы «Statistica 6.0», с вычислением среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического значения (m), критерия Стьюдента (t) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0.05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Ретроспективный анализ беременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод и преждевременными родами.

Критериями для выявления факторов риска при преждевременных родах и преждевременным излитии околоплодных вод по материалам историй родов являлись исходы родов ретроспективной группы который был собран нами в Перинатальном центре г. Самарканда за 2016-2019 гг. Было изучено 350 истории родов беременных, которые перенесли преждевременные роды и преждевременное отхождение околоплодных вод в сроке гестации 30-34 недель беременности. Возраст женщин показан на таблице (3.1)

Таблица 3.1

Возраст женщин в ретроспективной группе.

Возраст	350 беременных с Р.Г.	
	абс.	%
18-20 лет	11	3,1
21-24 лет	127	36,2
25-29 лет	115	32,8
30-33 лет	82	23,4
34-35	15	4,2
Социальный статус		
Домохозяйки	196	56
Служащие	103	29,4
Студентки	51	14,5

Возраст женщин варьировал от 18 до 34 лет. Чаще встречалась 20-24 лет 36, 2%, а также 25-29 лет 32, 8% а меньше встречалась старше 35 лет 4, 2% и меньше 19 лет 3, 1%.

По социальному статусу преобладали служащие 29, 4%, домохозяйки 56, 0%, студентки 14, 5%.

При сборе анамнеза было выявлено что чаще беременные отмечали жалобы на следующее, частый стресс, вредные привычки, профессиональные вредности, возраст до 18 после 30, угроза прерывания берем в анамнезе, токсикозы в анамнезе, преэклампсия в анамнезе, эклампсия в анамнезе, маловодия, многоводия, ПИОВ в анамнезе в малых сроках, и экстрагенитальная патология. Немаловажную роль в развитии осложнений играла наличие и частота ЭГЗ у обследованных женщин. Так у 61 женщины в анамнезе были выявлены воспалительные заболевания в детстве, ОРВИ, болезни органов дыхания, уха, горла и носа, заболевания почек, которые могли оказать отрицательное влияние на состояние различных органов и систем во время становления репродуктивной функции будущей женщины. При сборе гинекологического анамнеза было выявлена основная патология- воспалительные заболевания полового тракта, среди них преобладали кольпиты (61, 4%), воспалительные заболевания матки (39, 3%), нарушения менструальных функций (16, 2%). По паритету среди обследованных первородящих было 32, 3% повторнородящих 67, 7%. Немаловажное значения для текущей беременности имеют исходы предыдущих беременностей у обследованных женщин. Отличительной особенностью акушерского анамнеза у беременных с ПИОВ является высокая частота самопроизвольных абортов (29, 3%), искусственных абортов (21, 4%), угроза преждевременных родов (57, 3%), гипертензивных нарушений (39, 7%), преждевременные роды в анамнезе (31, 3%), послеродовые заболевания (17, 3%). Учитывая все факторы риска была составлена таблица 3.2.

Таблица 3.2

Прогностическая карта для комплексной оценки факторов риска 350 женщин из ретроспективной группы

Факторы риска	Отмечала	Не отмечает	Отмечает в анамнезе	Не отмечала в анам	Общ коллич берем
Стресс	105	245	Не оп	Не оп	350
Вредные привычки	11	339	28	322	350
Проф. вредности	98	252	128	222	350
Возраст до 18 после 30	25	325	36	314	350
Гинекологические зоб	340	10	340	0	350
Аборты в анамнезе	147	203	101	249	350
Угроза прерывания	347	3	Не оп	Не оп	350
Ранние гестозы	350	0	348	2	350
Преэклампсия бер	45	305	Не оп	Не оп	350
Эклампсия во вр.бер	8	342	Не оп	Не оп	350
УЗИ Маловодия	153	197	Не оп	Не оп	350
УЗИ Многоводия	29	331	Не оп	Не оп	350
УЗИ ФПН и НК	147	203	Не пом	Не пом	350
ПНОВ до 22недель	3	347	Не оп	Не оп	350
ПНОВ до 36 недель	169	181	Не оп	Не оп	350
Острая отслойка НРП	5	345	1	349	350
Заболевания д.п.	7	343	9	341	350
СС заболевания	14	336	Не отм	Не отм	350
Гипертензивные нар.	33	327	37	313	350
Патология почек	28	332	31	329	350
Анемия	205	145	215	135	350

Как видно из таблицы 3.2 многие анамнестические критерии факторов риска остались не изученными: врач приемного отделения не обращала внимание ЭГ анамнез не допрашивала беременную и тем самым может быть не оценила ее состояние.

По нашему мнению, причинами ПР и ПИОВ является позднее обращение в стационар, сопутствующая патология, недостаточно собранный анамнез, несвоевременное выявление факторов риска и отсутствия профилактики преждевременных родов.

Как показали результаты исследования не своевременное выявления факторов риска и профилактика преждевременных родов приводят к преждевременным родом 63.1% случаев.

Таблица 3.3

Исход родов у 350 беременных ретроспективной группы

Количество больных	Сохранили беременность		Произошли ПР	
	129	36,8%	221	63,1%
350 – 100 %				

Исход родов в ретроспективной группе

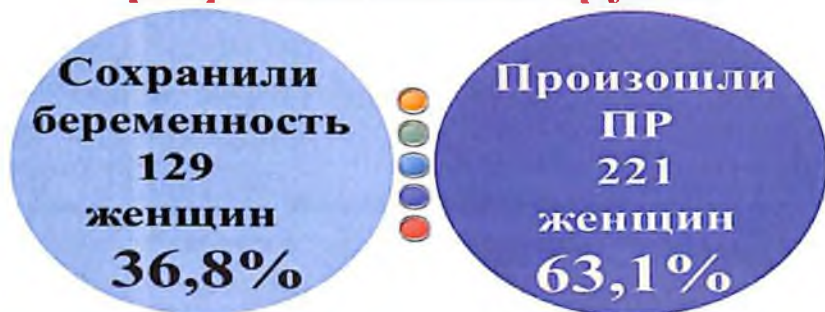


Рис. 3.1. Исходы родов в ретроспективной группе

Учитывая исход родов 221-беременностей закончился преждевременными родами нами было решено произвести повторное изучения истории родов и выявить факторы риска и определить методы сохранения беременности у 129 беременных женщин, у которых беременность сохранилась (рис. 3.1). По-видимому, у 129

беременных, у которых сохранилась беременность были своевременно госпитализированы и получали согласно стандартам сохраняющую терапию.

Анализ ретроспективной группы показал (табл. 3.4, рис. 3.2), что отличительной особенностью акушерского анамнеза у обследованных с сохраненной беременностью отмечались такие факторы, как: стресс (27, 9%), вредные привычки (2, 3%), возраст до 18 после 30 лет (8, 5%), аборт в анамнезе (37,2%), гинекологические заболевания (44, 9%), угроза прерывания беременности (98, 4%), ранние гестозы (100%), ПИОВ до 22 недель (0, 77%), ПИОВ до 36 недель (53, 4%), сердечно-сосудистые заболевания (1, 5%), гипертензивные нарушения (6, 2%).

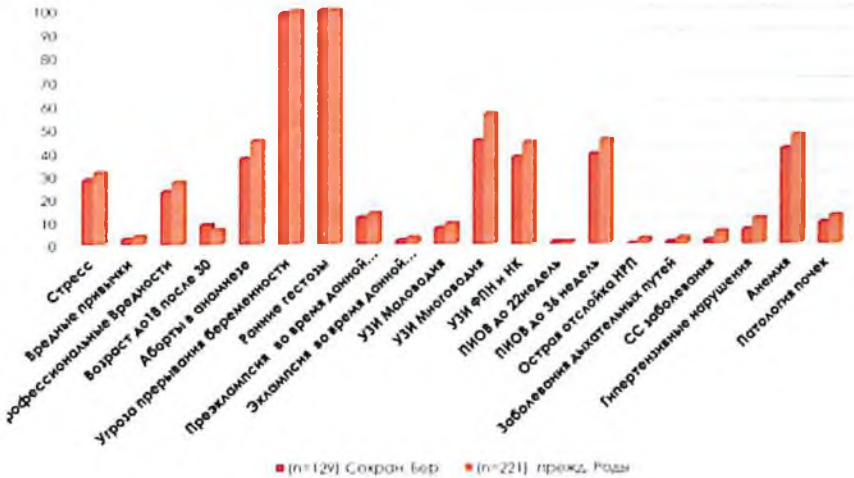


Рис. 3.2. Факторы риска у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод и преждевременными родами

При этом у обследованных с преждевременными родами наблюдалось повышение частоты факторов риска в сравнении с женщинами с сохраненной беременностью: стресс (31,2%), вредные привычки (3,6%), возраст до 18 после 30 лет (6,33%), аборт в анамнезе (44,7%), гинекологические заболевания (56,5%), угроза прерывания беременности (99,5%), ранние гестозы (100%), ПИОВ до 22 недель (0,90%), ПИОВ до 36 недель (45,2%), сердечно-сосудистые

заболевания (5,4%), гипертензивные нарушения (11,3%).

Таблица 3.4

Прогностическая карта для оценки факторов риска у женщин, у которых беременность сохранилась, и произошли преждевременные роды в ретроспективной группе

Факторы риска	Сохран. бер (n=129)		прежд. Роды (n=221)	
	Абс	%	Абс	%
Стресс	36	27,9	69	31,2
Вредные привычки	3	2,3	8	3,6
Профессиональные Вредности	38	23	60	27,1
Возраст до 18 после 30	11	8,5	14	6,33
Аборты в анамнезе	48	37,2	99	44,7
УПР	127	98,4	220	99,5
Ранние гестозы	129	100	221	100
Преэклампсия в. д.б	15	11,6	30	13,5
Эклампсия	2	1,5	6	2,7
УЗИ Маловодия	9	6,9	20	9,0
УЗИ Многоводия	58	44,9	125	56,5
УЗИ ФПН и НК	49	37,9	98	44,3
ПИОВ до 22 недель	1	0,77	2	0,90
ПИОВ до 36 недель	69	53,4	100	45,2
Отслойка НРП	0	0	5	2,26
Заболевания дыхательных путей	1	0,77	6	2,7
СС заболевания	2	1,5	12	5,4
Гипертензивные нар	8	6,2	25	11,3
Анемия	100	77,5	105	47,5
Патология почек	12	9,3	16	12,4

Перед нами встали следующие вопросы: Какие мероприятия могли сохранить беременность? Могло ли стать причиной сохранения

беременности своевременная госпитализация и проводимая терапия у 129 беременных, у которых беременность сохранилась, и какие методы лечения проводились им?

В наших исследованиях было выявлено, что женщинам проводили следующую терапию: для угрозы и устранения тонуса им назначали таблетки нифедипина по 10 мг 3 раза в день под контролем АД 4-5 дней, гормональная терапия в зависимости от угрозы, свечи индометацина 100мг 2 раза в день 4 дня ректально, для почек назначали антибиотики 2 раза в день, тугукон по 30 мл 3 раза в день, канефрон по 1 таблетки 3 раза в день, почечные чай, для патологии сердечно сосудистой патологии назначали панангин, рибоксин, тивортин, кокарбоксылазу.

Как видно из таблицы 3.5, терапевтические мероприятия проводились всем беременным, но ожидаемого эффекта вышеуказанные меры лечения не давали.

Таблица 3.5

Таблица по проведенной терапии согласно стандартам МКБ

Д.З	Проводилась		Не пров.		Эффект от лечения (+)		Эффект от лечения (-)	
	350	%	350	%	350	%	350	%
Угрожающее ГР	127	36,2	87	24,8	127	36,5	87	124,8
Преэклампсия	53	15,1	0	0	45	12,8	8	2,28
Гип. нарушения	33	9,4	0	0	27	7,1	6	1,7
СС заболевания	14	4,0	0	0	11	3,14	3	0,85
Анемия	205	58,5	0	0	185	52,8	20	5,7

Угроза преждевременных родов была почти у всех беременных, в частности, 87 беременным не была проведена адекватная терапия, ввиду того, что эти беременные обратились в стационар слишком поздно, зачастую с уже начавшейся родовой деятельностью.

Если обращать внимания на то, что многие соматические

патологии не поддавались терапии, что, вероятно могло также повлиять на развития ПИОВ и ПР. Лечение фетоплацентарного нарушения отдельно не проводилось, что, по-нашему мнению, также могло привести к ПИОВ и ПР.

Остальные лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, мочи, мазок на флору, свертываемость крови не дали точной диагностической информации.

Таким образом, клинический анализ ретроспективного исследования преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод, показал, что к факторам риска данной патологии можно отнести преждевременные роды в анамнезе, угрозы самопроизвольного выкидыша, воспалительные заболевания матки, кольпит, аборты, гипертензивные нарушения.

Несвоевременно выявленные факторы риска развития ПР и ПИОВ в 63,1% (из 350) случаев закончились ПР. При этом возникает вопрос, почему у больше половины изученных женщин все же наступало ПИОВ и ПР.

На наш взгляд, при таких обстоятельствах остаются неизученными биохимические маркеры преждевременного излития вод и преждевременных родов, которые могут играть основную роль в развитии вышеуказанных состояний.

В связи с полученными данными мы решили на основании факторов риска составить прогностическую карту ретроспективной группы, изучить биохимические аспекты развития ПИОВ.

3.2. Оценка функционального состояния (проспективный анализ) беременных женщин с риском на преждевременное излитие околоплодных вод

Для определения оптимизации ведения беременных с угрозой преждевременных родов под нашим наблюдением находились 128 женщины в гестационном возрасте 30-34 недель, беременность которых осложнилась с угрозой на преждевременные роды. Все беременные женщины, которые были под нашим наблюдением были госпитализированы в отделение патологии беременных в Областном

перинатальным центре г. Самарканда, а также в отделение клинической базы кафедры акушерства и гинекологии СамМИ за период с 2016 по 2019 г.

Все беременные женщины, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и соматическому здоровью.

Для сбора анамнеза нами была использована «Прогностическая матрица для выявления факторов риска» (согласно созданной нами ЭВМ программе (DGU 06117 от 25.01.2019 г.; рис. 3.3).

Разработанная прогностическая матрица по данным анамнеза и клинической симптоматике, используя метод нормирования интенсивных показателей (НИП) (Е.Н. Шигана 2008г) который позволит разделить 93-исследуемых на три группы (описан метод в пятой главе).



Рис. 3.3. Прогностическая матрица для выявления факторов риска

Женщины были разделены на 3 группы:

- ✓ 1 группа – низкая вероятность развития ПР;
- ✓ 2 группа - средняя. вероятность развития ПР;
- ✓ 3 группа - высокая вероятность развития ПР и ПИОВ

Возраст женщин варьировал от 19 до 38-х лет. Самый юный

возраст при наступлении преждевременных родов - 18 лет. и более поздний- в 38 года. в среднем составляя. $27 \pm 2,9$. Основную группу составили каждая вторая женщина репродуктивного возраста от 25-ти до 32-х лет во всех группах. В группе высокого риска каждая третья женщина. была в возрасте 28-35 лет (табл. 3.6).

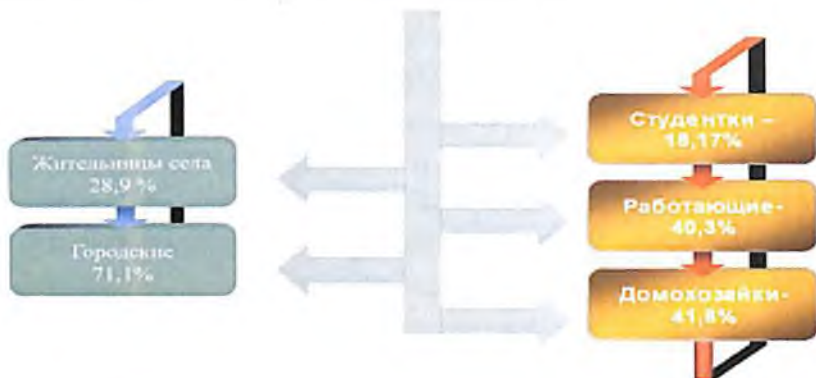


Рис. 3.4. Социальное положение обследованных женщин

Во всех 3-х группах женщины были в основном узбечки. Жительницы села - 37 (28.9%); городские - 91 (71,1%). По социальному положению из обследованных (рис. 3.4): студентки - 18, 17%, работающие - 40, 3%. домохозяйки - 41, 8%.

Таблица 3.6.

Социальное положение обследованных женщин

Возраст	Основная группа ПНОВ (n=93)		Группа контроля ПР и ПНОВ (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
18-20 лет	9	9,6	2	5,7
21-24 лет	29	31,1	15	42,8
25-29 лет	38	40,8	7	20
30-33 лет	11	11,8	8	22,8
34-35 лет	6	6,4	3	8,5

Социальное положение

Домохозяйки	39	41,8	12	34,3
и				
Служащие	37	40,3	14	40,0
Студентки	17	18,2	9	25,7

Анализ масса-ростовых соотношений у обследованных беременных отклонений от популяционных норм не выявил. Средняя масса тела составила $71,1 \pm 2,1$, $78,3 \pm 2,2$, $79,8 \pm 2,0$ кг, средний рост – $166,1 \pm 3,2$, $165,4 \pm 3,9$ и $167,9 \pm 4,6$ см в группах 1, 2 и 3 соответственно.

В группу контроля включались строго здоровые женщины путем отбора, при выявлении патологии акушерского или ЭГ анамнеза прекращалась дальнейшее наблюдения.

✓ Начало менархе варьировало от 10 до 18 лет, в среднем для всей группы обследованных составил $13,1 \pm 0,3$ лет.

- Ранние менархе (до 11-ти лет) были у 4 женщин
- Запоздалыми - старше 16 лет у 8 женщин.

✓ По общей группе обследованных женщин нарушения менструальной функции (олигоменорея, альгоменорея) составило 15 женщин (16,1%)

Таблица 3.7.

Гинекологический анамнез обследованных беременных женщин

Нозологические формы	Основная группа n=93 (%)
Нарушения менструальной функции	15 (16,1%)
Цервицит	21 (45,7)
Эрозия шейки матки	7 (7,5%)
Хронический эндометрит	43 (46,2)
Воспаление придатков	36 (38,7%).
Миома матки	6 (6,4%).
Бесплодие I и II	13 (14%)

✓ Из числа гинекологических заболеваний воспаление матки и придатков имело место в анамнезе у 36-ти женщин из 93 беременных

(38,7%).

✓ У 7-ми (7,5%) из 93 исследуемых женщин имело место эрозия шейки матки.

✓ Миома матки была диагностирована, до наступления настоящей беременности у 6-ти женщин из 93 исследуемых (6,4%).

✓ Из обследованных 93 – беременных женщин.

- Первородящие 46 (49,4%)
- повторнородящие 47 (50,6%)

Как видно по таблице 3.7 стресс составлял 38, 7%, вредные привычки до 25, 8%, профессиональные вредности 30, 1%, аллергический фон 24, 7%, стоматит 12, 9%, применения антибиотиков 26, 8%. Можно предположить что вышеуказанный фон тоже может привести к ПИОВ и ПР.

Также был изучен акушерский анамнез у основной группе согласно матрице опроса. Как видно по таблице 3.9 изучения и выявления анамнеза имеет не мало информации для определения и выявления ПИОВ и ПР. Самые высокие цифры упираются на угрозу прерывания и гестозы 100% случаев, аборт 36, 5%, гинекологические заболевания 23, 6%, кровянистые выделения 56, 9%, преэклампсия 15, 0%, эклампсия 1, 07%, ПИОВ до 22 нед 19, 3%, ПИОВ до 36 недель 7, 5%, ОНРП 2, 1%, рубец на матки 11, 8%.

Таблица 3.8.

Таблица для оценки риска развития ПИОВ и ПР путем сбора общих данных во время данной беременности (n=93)

Факторы риска	Отмечали	%	Не отмечали	%
Стресс	36	38,7	57	61,2
Вредные привычки	24	25,8	69	74,1
Профессиональные вредности	28	30,1	65	69,8
Возраст до 18 после 30	12	12,9	81	87,0
Аллергический фон	23	24,7	70	75,2
Стоматит	12	12,9	81	87,0
Применение антибиотиков	25	26,8	68	73,1

Таблица 3.9.

Таблица для оценки риска развития ПИОВ и ПР путем сбора акушерского анамнеза во время данной беременности (n=93).

Факторы риска	Отмечали	%	Не отмечала	%
Аборты	34	36,5	59	63,4
Гинекологические заболевания	22	23,6	71	79,5
Кровянистые выделения из половых путей	53	56,9	40	43,0
I триместре	23	24,7		
II триместре	9	9,6		
III триместре				
Угроза прерывания берем	93	100	-	-
I триместре	93	100	-	-
II триместре	39	41,9	54	58,0
III триместре	9	9,6	84	90,3
Гестозы во время беременности	93	100	-	-
I триместре	41	44,0	52	55,9
II триместре				
Преэклампсия	14	15,0	79	84,9
Легкой степени	9	9,6		
Тяжелой степени	5	5,3		
Эклампсия	1	1,07	92	98,9
ПИОВ до 22 недель	18	19,3	75	80,6
ПИОВ до 36 недель	7	7,5	86	92,4
Острая отслойка НРП	2	2,1	91	97,8
Рубец на матке	11	11,8	82	88,1

Результаты таблицы 3.10 показали, что ССЗ составили - 6,4%, гипертензивные нарушения - 13,9%, заболевания почек - 16,2%, заболевания дыхательных путей 11,8%, патология печени 21,5%, анемия 60,2%, нарушения обмена 25, 8%. резус отрицательная кровь 2 случаяев.

Таблица 3.10.

Таблица для оценки риска развития ПИОВ и ПР путем определения экстра-генитальной патологии (n=93)

Факторы риска	Отмечали	%	Не отмечали	%
Сердечно сосудистые заболевания	6	6,4	87	93,5
Гипертензивные нарушения	13	13,9		
-Гестационная гипертензия	7	7,5	80	86,0
-Хроническая гипертензия	6	6,45		
Заболевания почек	15	16,2		
-Гестационный пиелонефрит	11	11,8	78	83,8
-Хронический пиелонефрит	4	4,3		
Заболевания дыхательных путей	11	11,8	82	88,1
Патология печени	20	21,5		
-гепатиты В, С	2	2,1	73	78,4
-холецистит	13	13,9		
-гепатоз	5	5,3		
Анемия	56	60,2		
-легкой степени	37	39,7	37	39,7
-тяжелой степени	9	9,6		
Ожирение	24	25,8		
-I степени	14	15,0	69	74,1
-II степени	10	10,5		
Резус (-) кровь не иммунизированная	2	2,1	91	97,8

Таким образом, достоверного различия по частоте гинекологической патологии в обследованных группах у беременных женщин не было отмечено.

На основании изучения репродуктивного анамнеза было установлено, что каждая вторая была первородящей. Одни роды в

анамнезе были у 46 женщины (42, 78%), 2 родов - у 32 (29, 76%), 3 родов - у 8 (7, 44%), и у 7 женщины (6, 51%) до наступления настоящей беременности было 4 родов.

Во всех исследуемых группах женщины в анамнезе имели различные исходы предыдущей беременности, основную их долю занимают сочетанные исходы нескольких беременностей, которые, могли в дальнейшем послужить причиной ПР. Женщины, ранее имевшие вышеуказанные факторы, входят в группу риска по развитию ПР и ПИОВ беременности.

На основе проспективного анамнеза (согласно матрице), и выявления наиболее значимых факторов риска ПИОВ и ПР составлена прогностическая карта по методу нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.Н. Шигана с помощью которой планировалась разделить всех обследованных (n=93) на 3 группы по вероятности развития ПИОВ и ПР.

3.3. Разработка прогностической карты риска развития преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов

В настоящее время разработаны вычислительные методы диагностики и прогнозирования ряда соматических заболеваний (Е.Н.Шиган, 2008). Важным в профилактике ПР и ПИОВ является факторов риска развития ПИОВ и ПР путем сопоставления различных прогностических критериев. Нами были разработаны прогностические матрицы по данным анамнеза, клинической симптоматике, используя метод нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.Н. Шигана.

Для составления прогностической таблицы были получены сопоставимые показатели прогнозируемого явления по градациям наиболее важных факторов. Значимость факторов и их градаций определяли применением показателя относительного риска (R). Этот показатель представляет собой отношение максимального по уровню интенсивности показателя (с) к минимальному (d) в пределах каждого отдельного фактора ($R=c/d$).

Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. Чем

выше (R), тем больше значимость фактора для возникновения данного вида патологии.

Суть метода заключается в том, что вместо обычных интенсивных показателей используют НИП, который можно рассчитать по формуле: $N=r/M$, где: N – нормированный интенсивный показатель (НИП), r – интенсивный показатель ТЛ соС на сто обследованных, M – «нормирующий показатель».

В качестве нормирующей величины в данном случае принимается средняя частота ПИОВ по данным всего исследования (на 100 обследованных).

Например, у ПИОВ частота развития ПИОВ (r) составила 46.7, а НП с ПИОВ – 54.5. Тот же показатель среди всех обследованных составил 51, 0. Эта величина была взята как «нормирующий» показатель (M). Подставив в приведенную формулу соответствующие величины, мы получили следующие нормированные интенсивные показатели: у ПИОВ НИП = $46,7/51,0 = 0,934$, а ПИОВ – НИП 2 = $54,5/51,0 = 1,069$. Показатель относительного риска (R) = $1.032/0,934 = 1,167$.

Аналогично рассчитывались НИП по всем остальным факторам риска.

Полученные НИП и являются тем исходным стандартом, с помощью которого можно дать интегрированную оценку риска развития ПИОВ, как по отдельному фактору, так и по их комплексу.

Как известно, факторы риска имеют различную силу влияния на развитие ПИОВ. Поэтому, мы учли и значение показателя относительного риска по каждому фактору. Зная, что показатель относительного риска (R) возникновения заболевания и нормированный интенсивный показатель (N), можно определить силу влияния на развитие ПИОВ каждого отдельно взятого фактора, т.е. прогностический коэффициент (X).

Эта величина определяется так: $X = (R) \times (N)$, X – интегрированный показатель риска от силы влияния отдельного фактора (прогностический коэффициент); (N) – НИП на развитие ПИОВ; (R)- показатель относительного риска.

Если учесть, что в нашем примере показатель относительного риска (R) составлял 1, 17. НИП 1 = 0,916, НИП 2 = 1, 069, то интегрированный показатель силы влияния каждого отдельного фактора, т.е. прогностический коэффициент, составил 1, 17-0, 916= 1.072, если ПИОВ 1.17x 1, 069=1, 25, если ПИОВ.

Таблица 3.11.

Прогностическая карта для комплексной оценки риска развития ПИОВ и ПР

Факторы риска	Есть/Нет	%	НИП	R	X	X Мин	X Макс
Стресс	Есть/Нет	96,8/3,2	1,94/0,06	44,6	1,96/85,93	1,96	85,93
Вредные привычки	Есть/Нет	55,8/44,2	1,12/0,89	3,26	1,12/1,41	1,12	1,41
профессиональные Вредности	Есть/Нет	64,5/35,5	1,64/0,36	4,56	1,64/7,47	1,64	7,47
Возраст от 18 до 30	Есть/Нет	24,5/75,5	1,16/0,84	1,38	1,16/1,60	1,16	1,60
Аборты в анамнезе	Есть/Нет	84,5/15,5	1,49/0,51	5,48	1,29/2,34	1,29	2,34
Гинекологические заболевания в анам.	Есть/Нет	65,3/34,7	1,46/0,54	3,89	1,40/3,22	1,40	3,22
Угроза прерывания	Есть/Нет	76,4/23,6	1,29/0,71	3,24	1,49/4,35	1,49	4,35
Ранние гестозы	Есть/Нет	65,5/34,5	1,40/0,60	2,76	1,34/4,35	1,34	2,75
Преэклампсия берем	Есть/Нет	68,3/31,7	1,49/0,51	3,28	1,46/3,95	1,46	3,95
Эклампсия берем.	Есть/Нет	75,4/24,5	1,34/0,66	3,89	1,49/4,35	1,49	4,35
Маловодия	Есть/Нет	24,8/75,2	1,46/0,54	1,78	1,47/4,08	1,47	4,08

Многоводия	Есть /нет	82,5/17, 5	1,49/0,5 1	2,9 8	1,44/3,6 5	1,4 4	3,6 5
ПИОВ до 22недель	Есть /нет	78,2/21, 8	1,47/0,5 3	4,2 2	1,29/2,3 4	1,2 9	2,3 4
ПИОВ до 36 недель	Есть /нет	56,5/43, 3	1,44/0,5 6	1,6 8	1,40/3,2 2	1,4 0	3,2 2
Отслойка НРП	Есть /нет	0,5/0,3	1,34/0,6 6	1,5 6	1,49/4,3 5	1,4 9	4,3 5
Кровянистые выделения из п/п.	Есть /нет	6,5/3,3	1,32/0,6 8	1,0 8	1,34/2,7 2	1,3 4	2,7 2
Заболевания дыхательных путей	Есть /нет	1,5/3,3	1,24/0,7 6	1,9 4	1,46/3,9 5	1,4 6	3,9 5
Резус (-) кровь не иммунизированна я	Есть /нет	1,0/0,2	1,38/0,6 2	2,3 8	1,49/4,3 5	1,4 9	4,3 5
СС заболевания	Есть /нет	56,5/43, 3	1,46/0,5 4	1,5 6	1,47/4,0 8	1,4 7	4,0 8
Гипертензивные нар	Есть /нет	76,5/43, 3	1,44/0,5 6	1,4 4	1,44/3,6 5	1,4 4	3,6 5
Патология печени	Есть /нет	6,5/3,3	1,36/0,6 4	2,3 5	1,34/2,7 2	1,3 4	2,7 2
Заболевания почек	Есть /нет	1,5/4,3	1,37/0,6 3	2,1 2	1,46/3,9 5	1,4 6	3,9 5
Тяжелая анемия	Есть /нет	86,5/53, 3	1,80/0,2 0	4,8 5	1,49/4,3 5	1,4 9	4,3 5
Ожирение	Есть /нет	15/3,3	1,72/0,2 8	2,3 2	1,47/4,0 8	1,4 7	4,0 8

Прогностическая матрица (табл. 3.11) включает все выявленные для прогнозирования факторы риска развития ПИОВ с их градацией и значениями интегрированного показателя риска от силы влияния отдельного фактора (X), показателя относительного риска по каждому фактору (R) и их сумму по комплексу факторов (RN), а также нормирующую величину – средний показатель частоты ПИОВ по данным всего исследования (N).

Кроме прогностической таблицы мы определили возможный диапазон значений риска по комплексу взятых факторов. Определение возможного диапазона риска ПИОВ проводилось следующим образом.

В прогностической таблице находим минимальные значения прогностического коэффициента X по каждому фактору и суммируем их. Эта величина является начальным значением риска данной патологии.

Так например, в таблице 3.5 для интегрированной оценки риска развития ПИОВ минимальные значения оказались следующими: $1,96+1,12+1,64+1,16+1,29+1,40+1,49+1,34+1,46+1,49+1,47+1,14=17,24$

Затем аналогичным образом находим сумму максимальных значений прогностических индексов по каждому фактору: $85,93+1,41+7,47+1,60+2,34+3,22+4,35+2,72+3,95+4,35+4,08+3,65=124,07$

Отсюда следует, что чем выше величина НИП риска развития ПИОВ, тем выше вероятность риска развития её у данного индивида и больше оснований для его выделения в группу неблагоприятного прогноза.

Женщин разделили на 3 группы по данным анамнестических факторов риска развития ПИОВ (рис. 3.5):

- ✓ группа – низкая вероятность развития ПР;
- ✓ 2 группа - средняя, вероятность развития ПР;
- ✓ 3 группа - высокая вероятность развития ПР и ПИОВ;

В связи с этим, нами был выделен возможный диапазон риска (17,24-124,07), а также поддиапазоны. Практически, лучше весь диапазон риска на три интервала: слабая вероятность (17,24-52,85), средняя вероятность (52,86-88,47), и высокая (88,48-124,47) вероятность риска развития ПИОВ.

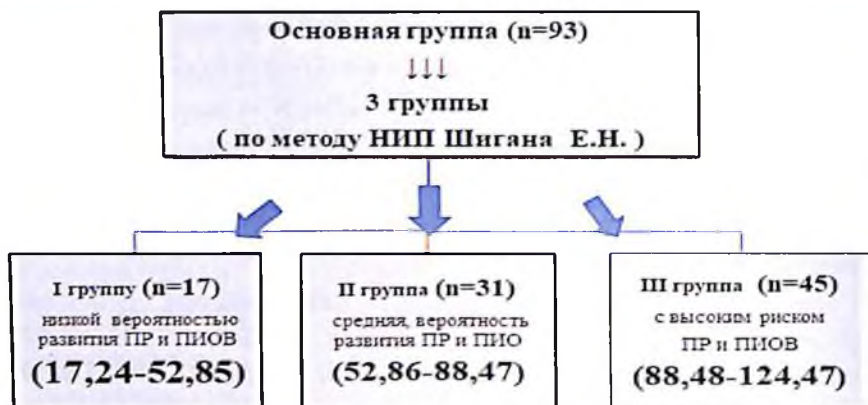


Рис. 3.6. Результаты прогностического анализа

При слабой вероятности риска прогноз благоприятный, при средней вероятности следует усилить внимание к состоянию беременной женщины, а при высокой вероятности следует ожидать неблагоприятный прогноз и необходимо оказать максимальное внимание к состоянию беременной женщины.

Таким образом, определены пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов для группы риска возникновения патологии, исходя из соматического и акушерского анамнеза.

3.4. Оценка показателей фетального фибронектина у беременных с риском развития на преждевременное излития околоплодных вод и преждевременных родов

Другим показателем, позволяющим прогнозировать ПИОВ, оказался фетальный фибронектин (ФФн), определяемый в вагинальном секрете во время беременности. Как правило, тест на ФФн положителен в самом начале беременности, когда происходит имплантация и формируется связь между эмбрионом и стенкой матки, а также в самом конце беременности, перед родами. Появление ФФн в секрете влагалища указывает на потенциальный риск активации протеолитических ферментов и деструкцию плодных оболочек в местах скопления ФФн, что может обусловить ПИОВ.

Обнаружение ФФн в вагинальном секрете в период с 30 по 34

неделю беременности свидетельствует о нарушении фиксации плода к стенке матки и угрозе прерывания беременности. ФФн выявляется раньше, чем другие признаки преждевременных родов: изменения ширины шейки матки или появление схваток и ПИОВ.

Достоверно чаще ($p < 0.05$) положительный результат теста на фетальный фибронектин во влагалищном мазке встречался у женщин с высоким риском ПИОВ, относительно пациенток с низким и средним риском, определенным по прогностической карте (табл.3.12).

Таблица 3.12

Результаты теста на фетальный фибронектин

(n=93)	(n=17)		(n=31)		(n=45)		(n=93)
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Тест (+)	3	3,22	21	22,6	38	40, 8	66, 6%
Тест (-)	14	15,7	10	10,1	7	7, 6	33, 4%
Тест (-) Тест (+)							
	Абс		%		Абс		%
К.Г.(n=35)	2		5,7		33		94,3

В целом, у 66.6% беременных основной группы тест на ФФн был положительным, тогда как при физиологическом течении беременности – лишь в 5.7% наблюдений ($p < 0.05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение ФФн в сроке гестации 30-34 недель беременности, по-видимому, ассоциировано с разрывом околоплодной оболочки.

Также было изучена динамика фетального фибронектина в зависимости от сроков беременности женщины (табл. 3.13). Согласно полученным данным в основной группе было установлено из 93-х беременных тест был положительный у 62-х беременных в разные сроки гестации.

Таблица 3.13.

Динамика уровня фетального фибронектина в зависимости от сроков беременности женщины

	30 неделя		31 неделя		32 неделя		33 неделя		34 неделя		Общее кол-во
	Аб с	%	Аб с	%	Аб с	%	Аб с	%	Аб с	%	
Тест +	9	9,6	6	6,4	11	11,8	17	18,2	19	20,4	(n=62)
Тест -	5	5,3	7	7,5	4	4,3	9	9,6	6	6,4	(n=31)
Контрольная группа(n=35)											
Тест +									2	5,7	(n=2)
Тест -	-	-	-	-	-	-	-	-			(n=33)

У 9 - (9,6%), беременных в 30 недельном сроке гестации, у 6-х (6,4%) -31 недельным сроке гестации, у 11-и (11,8%)- в 32 недельном сроке гестации, у 17-и (18,2%) в 33 недельным сроке гестации и у 19-и (20,4%) в 34 недельным сроке гестации.

В контрольный группе из 35 беременных обнаружено только у 2-х(5,71%) в сроке гестации 34 недель. Как видно из таблицы, чем больше срок гестации тем чаще результат положительный. Но учитывая факт, что у беременных женщин в норме фетальный фибронектин допускается в сроке до 8 недель гестации и после 37 недельным сроке гестации полученные данные свидетельствуют о том, что данный метод можно отнести к прогнозу и одному из факторов риска развития ПИОВ.

Таким образом: Клинический анализ ретроспективного исследования преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод, показал, что к факторам риска данной патологии можно отнести преждевременные роды в анамнезе, угрозы самопроизвольного выкидыша, воспалительные заболевания матки,

кольпит, аборт, гипертензивные нарушения. Несвоевременно выявленные факторы риска развития ПИОВ и ПР в 63,1% (из 350) случаев закончились ПР.

На основании изучения репродуктивного анамнеза было установлено, что каждая вторая была первородящей. Одни роды в анамнезе были у 46 женщины (42, 78%), 2 родов - у 32 (29, 76%), 3 родов - у 8 (7, 44%), и у 7 женщины (6, 51%) до наступления настоящей беременности было 4 родов.

Во всех исследуемых группах женщины в анамнезе имели различные исходы предыдущей беременности, основную их долю занимают сочетанные исходы нескольких беременностей, которые, могли в дальнейшем послужить причиной ПР. Женщины, ранее имевшие вышеуказанные факторы, входят в группу риска по развитию ПР и ПИОВ беременности.

Согласно полученным, у 66,6% беременных основной группы тест на ФФн был положительным, тогда как при физиологическом течении беременности – лишь в 5,7% наблюдений ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение ФФн в сроке гестации 30-34 недель беременности, по-видимому, ассоциировано с разрывом околоплодной оболочки.

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С РИСКОМ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

4.1. Особенности показателей системы гемостаза в крови у беременных с риском развития на преждевременное излитие околоплодных вод

Следует отметить, что в 50-60% наблюдений манифестирующим признаком угрозы прерывания беременности является дородовое излитие околоплодных вод.

Свободные радикалы, как известно, являются нормальными компонентами метаболических процессов в клетках, образуются в ходе окислительно-восстановительных реакций в митохондриях, эндоплазматической сети, а также в процессе фагоцитоза. Свободные радикалы образуются также в системах, содержащих катионы переменной валентности, а также в процессе аутоокислений катехоламинов, тиолов, гидрохинонов. Последнее указывает на возможность чрезмерного образования свободных радикалов при самых разнообразных типовых патологических процессах и состояниях, осложняющих течение гестации [20, с. 41-42].

Для частичного решения этого вопроса проведена сравнительная оценка тех же показателей состояния процессов липопероксидации (ДК, МДА) в венозной крови беременных с указанным осложнением гестационного периода в аналогичные сроки развития патологии (табл. 4.1).

Как показали результаты проведенных нами исследований,

ПИОВ формируется на фоне системной активации процессов липопероксидации, о чем свидетельствовало возрастание содержания в крови всех исследуемых показателей.

Таблица 4.1

Содержания продуктов липопероксидации в крови у беременных с риском ПИОВ

Показатели	Группа контроля n=21	Основная группа n=72
Дниеновые конъюгаты, мкм/л	14,05±0,49	31,56±1,51*
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	5,25±0,20	7,78±0,28*

Примечание: *- достоверность различий между группами $P < 0,05$

Возрастание уровня токсических продуктов липопероксидации в крови беременных при риске раннего ПИОВ, безусловно, является одним из патогенетических факторов свободно-радикальной модификации липидных и белковых компонентов крови, деградации биологических мембран клеток крови, эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляционного потенциала крови, закономерно сопутствующих не вынашиванию беременности различной этиологии.

Таким образом, одним из патогенетических факторов несостоятельности околоплодных оболочек и риска ПИОВ является активация процессов свободно-радикальной дестабилизации биологических мембран, сопровождающаяся чрезмерным увеличением содержания в крови перекисных соединений, а также малонового диальдегида и дниеновых конъюгатов с выраженным универсальным цитопатогенным действием.

4.2. Характер изменений маркеров дисфункции эндотелия и гемостазиологических показателей в крови беременных с риском на преждевременное излитие околоплодных вод

В последнее время к факторам риска ПИОВ традиционно относят сосудистые и гемодинамические нарушения у беременных женщин, которые наблюдаются при различных соматических заболеваниях. В основе нарушения гемодинамики и микроциркуляции, в том числе в маточно-плацентарном бассейне, развивающихся при гестозе и различной соматической патологии, лежит генерализованная дисфункция эндотелия. Существуют несколько гипотез, объясняющих развитие дисфункции эндотелия при патологическом течении беременности. Наибольшие доказательства получила теория плацентарной ишемии. Абсолютная или относительная плацентарная ишемия может развиваться первично в результате недостаточной инвазии трофобласта в спиральные артерии децидуальной оболочки, либо вторично - на фоне диффузной патологии эндотелия, наблюдающейся у пациенток с соматической патологией. В результате ишемии плаценты в кровоток поступают повреждающие эндотелий субстанции, возникает дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью, нарушается региональный кровоток, возникают прогрессирующие нарушения жизненно важных органов и функций плацент. Исходя из вышесказанного, мы изучили функционального состояния эндотелия у женщины с риском ПИОВ. Как известно, высокоспецифичным маркером функционального состояния эндотелия являются тромбомодулин, растворимые молекулы адгезии - ICAM-1 и VCAM-1, а также фактор Виллебранда, способствующий адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелию. Другим источником фактора Виллебранда являются тромбоциты. Фибронектин является субэндотелиальным внеклеточным гликопротеином, который обнаруживается также в тромбоцитах и плазме, и является важным фактором адгезии тромбоцитов в месте повреждения сосуда.

В наших исследованиях, представленной в таблице показано, что

повышенный уровень плазменного фибронектина в группе контроля встречается в 13% случаев, тогда как в группе с риском на ПИОВ он повышен в 25% случаев, содержание таких маркеров дисфункции эндотелия, как тромбомодулин, растворимые молекулы адгезии, фактор Виллебранда и фибронектин, при риске на ПИОВ имели своеобразную динамику.

Результаты нашего исследования показали на увеличение содержания тромбомодулина, sICAM-1, фактора Виллебранда, фибронектина в материнском кровотоке при ПИОВ, что свидетельствует об активации и стимуляции эндотелиоцитов при данной патологии. У женщин с ПИОВ наблюдалось статистически достоверное увеличение содержания фибронектина в крови, что, по-видимому, связано с повреждением трофобласта. Источником повышения содержания тромбомодулина в крови у этих женщин, также, по-видимому, является трофобласт. Как известно, по мере увеличения срока беременности возрастает степень тромбинемии, обнаруживаемой по увеличению содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и фибрина (D-димер). Эти изменения связывают с интенсификацией процессов внутрисосудистого свертывания крови, в том числе в маточно-плацентарном кровотоке. Выраженность сдвигов в сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном, фибринолитическом и антикоагулянтном звеньях гемостаза определяется особенностями течения беременности и исходным состоянием свертывающей системы [99, с.516].

Эти факторы взаимосвязаны и взаимозависимы; их нарушения нередко приводят к прерыванию беременности в разные сроки, что делает актуальной своевременную диагностику внутрисосудистого тромбообразования и его терапию с использованием специфических и неспецифических методов, влияющих на отдельные звенья патогенеза.

Чрезвычайно важным является изучение содержания в крови беременных женщин с риском ПИОВ показателей антикоагуляционного потенциала крови, в частности, содержания основного антикоагулянта - антитромбина III. При риске развития

ПИОВ его количество составило $85,15 \pm 5,31$ мг/л, что достоверно ниже, чем у женщин с физиологическим течением беременности, что свидетельствует о важной роль дефицита антитромбина III в развитии этих грозных осложнений беременности (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в крови

Показатели	Группа обследованных беременных	
	Группа контроля, n= 21	Основная группа, n=72
Тромбомодулин, нг/мл	$6,74 \pm 0,20$	$8,93 \pm 0,28^*$
Фактор Виллебранда, нг/мл	$109,28 \pm 2,59$	$169,57 \pm 3,67^*$
Фибронектин, нг/мл	$233,17 \pm 8,14$	$504,77 \pm 10,31^*$
sICAM-1, нг/мл	$998,88 \pm 15,0$	$1307,11 \pm 26,14^*$
sVCAM-1, нг/мл	$742,30 \pm 9,86$	$798,97 \pm 8,70^*$

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$

Учитывая, что коагуляционный потенциал по тестам АПТВ, ПВ и РФМК у женщин с риском ПИОВ имел тенденцию к нарастанию, можно предположить, что снижение активности антитромбина в наших исследованиях связано с истощением антикоагулянтной системы и могут явиться причиной развития грубых сдвигов системы гемостаза.

Нами также был проведен скрининг нарушений в системе протенна С у беременных женщины с риском ПИОВ, который выявил статистически достоверного увеличения количества протенна С в крови. Следовательно, у беременных женщин с риском ПИОВ, выявляется снижение содержания антитромбина III, на фоне повышения уровня протенна С обусловленное высокими значениями тромбомодулина. С целью выявления активации внутрисосудистой коагуляции женщины с преждевременным излитием околоплодных вод были обследованы содержание в крови D-димера (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в крови

Группа Обследованных	Протеин С %	D-димер нг/мл	Антитромбин %
Группа контроля, n=21	86,61±3,48	179,25±4,76	109,45±3,90
Основная группа, n=72	128,51±5,10*	318,05±5,62*	86,16±2,90*

Примечание: * - достоверность различий $P < 0,05$

У 49, 8% женщин с риском ПИОВ выявлено повышение содержания D-димера в крови выше 300 нг/мл. Это свидетельствует о процессах перекрестной полимеризации фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови, наблюдающегося. Следовательно, при ПИОВ наблюдается дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III) и активация внутрисосудистой коагуляции (повышение содержания протеина С и D-димера). Не исключено, что важным патогенетическим фактором риска развития ПИОВ может служить наличие врожденных дефектов системы гемостаза, которые создают неблагоприятный преморбидный фон и способствуют проявлению гиперкоагуляции в межворсинчатом пространстве.

Таким образом, на основе полученных результатов исследований можно указать, что наибольшей специфичностью, положительной и отрицательной прогностичностью и диагностической точностью обладает выявление увеличения содержания в крови D-димера, протеина С, антитромбина III, а наибольшей чувствительностью - повышение содержания тромбомодулина. Следовательно, определение содержания в крови ряда маркеров дисфункции эндотелия, таких, как тромбомодулин и фибронектин, а также маркера внутрисосудистого свертывания крови D-димера, протеина С является диагностически и прогностически значимым в диагностике ПИОВ у беременных женщин.

Также было исследовано содержание С-3 и С-4 фракций

комплемента (табл. 4.4).

Была обнаружена активация системы комплемента, что подтверждалось значительным увеличением содержания в сыворотке крови пациенток компонента комплемента C3 – в 1,9 раза и компонента комплемента C4 – в 2,0 раза по сравнению с аналогичными показателями здоровых беременных женщин.

Таблица 4.4

Показатели содержания C3, C4-фракций системы комплемента в сыворотке крови

Показатели	Основная группа n=72	Группа контроля n=21
Компонент комплемента C3 (г/л)	2,25±0,09*	1,15±0,07
Компонент комплемента C4 (г/л)	0,57±0,02*	0,27±0,02

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$

Как известно [4, с. 14], активация системы комплемента, обусловленная включением классического и альтернативного каскадов, тесно взаимосвязанных с активацией XII фактора Хагемана, калликреин-кининовой системы, тромбоцитов, образованием иммунных комплексов и состояния метаболического ацидоза, что сопровождается активацией C3-фракции и усилением свертывания крови по внутреннему механизму. При этом экспрессия IL-1 и TNF- β поддерживают процессы активации комплемента, обеспечивая выброс из моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток ингибитора активатора плазминогена, тканевого фактора, что сопровождается агрегацией тромбоцитов. Протеолитические ферменты системы комплемента стимулируют выделение биологически активных веществ из тромбоцитов, микро-, макрофагов, тучных клеток, вызывают ретракцию эндотелиальных клеток, что способствует адгезии и агрегации тромбоцитов на обнаженном коллагене сосудистой стенки.

Активированные тромбоциты и лейкоциты замыкают порочный круг, индуцируя образование новых порций активных фракций комплемента, в частности С3а.

Полученные результаты исследований позволяет сделать вывод о патогенетической взаимосвязи повышения уровней С3-, С4-фракций комплемента и прокоагулянтных сдвигов у беременных женщин с ПИОВ.

4.3. Сравнительная характеристика содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови беременных с риском на преждевременное излитие околоплодных вод

Как известно, наличие ПИОВ при недоношенной беременности увеличивает перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, а в 40 -70% случаев выступает причиной гибели новорождённых. Основная проблема, определяющая трудности в своевременной диагностике ПИОВ, обусловлена полиэтиологичностью невынашивания беременности. Причиной ПИОВ могут быть генные мутации и хромосомные нарушения, наследственная предрасположенность, иммунные и эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, тромбофилические нарушения, анатомические причины (пороки развития матки, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки, истмико-цервикальная недостаточность, миома матки, синехии). А между тем чёткого представления о диагностике и лечении при ПИОВ у женщин с недоношенной беременностью до сих пор не существует. При физиологическом течении беременности одновременно с созреванием шейки матки плодные оболочки в области внутреннего зева размягчаются: наряду с утолщением соединительной ткани истончается слой цитотрофобласта и децидуальной оболочки, нарушаются связи между амнионом и хорионом. Это происходит под воздействием фосфолипаз, эйкозаноидов (особенно простагландина Е₂), цитокинов, протеаз (эластаз, матриксных металлопротеиназ). Однако запуск аналогичных механизмов может быть обусловлен и патологическими процессами, например, местным воспалением

(интраамниотической инфекцией), формированием ретрохориальной гематомы, отслойкой плаценты. Биомеханические свойства сосудов матки также значительно изменяются во время беременности в сторону повышения растяжимости. В первую очередь, это связано с изменением объема межклеточного матрикса сосудов, состава коллагена, ориентации волокон, уменьшения эластина.

У беременных с риском ПИОВ в сыворотке крови исследовались матриксные металлопротеиназы 1 и 9 типа (ММП-1 и ММП-9), которые играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани и являются специфическими маркерами распада коллагена.

Биохимические показатели сыворотки крови у беременных с ПИОВ представлены на рис. 4.1.

Обращало на себя внимание значимое повышение у беременных с ПИОВ содержания ММП-1 как основного фермента, осуществляющего денатурацию фибриллярного коллагена внеклеточного матрикса.

	ММП-9	ММП-1	ММП-3	ТИМР-1,	ММП-9 ТИМР-1,
К.гр n=21	73,97±2,89	4,37±0,27	7,72±0,32	728,34±19,48	0,54
О.гр n=72	117,91±4,51* (↑1.6)	11,10±0,57* (↑2.5)	38,01±1,58* (↑4.9)	597,69±9,46 (↓-0.8)	<u>1.33*</u>

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$

Рис. 4.1. Сравнительная характеристика содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови беременных с риском ПИОВ

Аналогичные изменения были выявлены и при исследовании содержания ММП-9, концентрация которой у беременных основной группы была в 1,6 раза больше, чем у беременных группы сравнения.

что по мнению Н.И. Соловьевой и О.С. Рыжаковой (2010), может свидетельствовать об активизации гидролиза коллагена IV типа. Концентрация TIMP-1 в случаях ВНЧС снизилась при сравнении с контрольной группой.

Увеличенные коэффициенты MMP-9/TIMP-1 подтверждают возможность превышения скорости деградации коллагена матриксными протеиназами темпов его синтеза (рис. 4.2).

Представителями групп MMP является также интерстициальный коллагеназа MMP-3, расщепляющие фибриллярный коллаген соответствующих типов, также напротеогликаны, ламинин, фибронектин и аморфные коллагены. В наших исследованиях, представленной в таблице, указано на достоверное повышение MMP - 3 у беременных с ПНОВ, при сравнение с группой контроля.

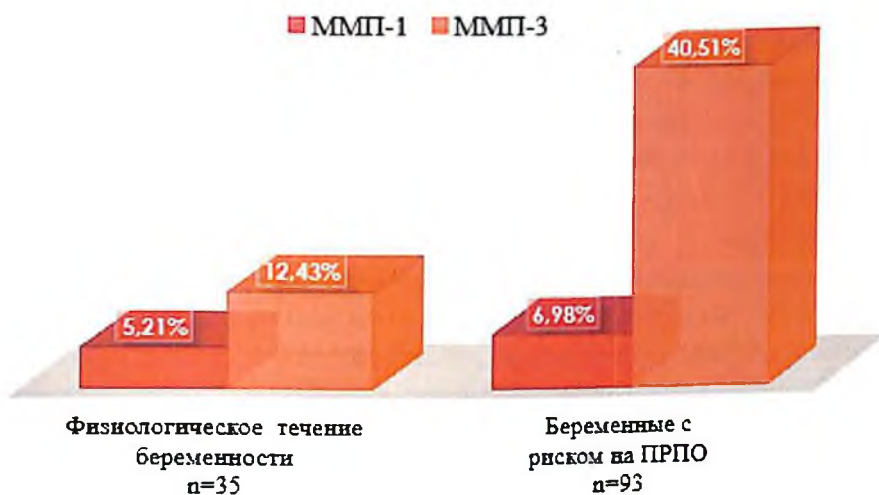


Рис. 4.2. Сравнительная характеристика содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови беременных с ПРПО

Выявленный дисбаланс коллагенов II и III типов обусловленной с высокой активностью металлопротеаз свидетельствуют о преобладание

синтеза коллагена III типа, относящегося к эмбриональным белкам с низкой прочностью, что коррелирует с системным снижением уровня коллагена, определяющего целостность соединительной ткани в околоплодных оболочках.

Снижение синтеза общего коллагена и преобладание его незрелой фракции при дефиците компонентов внутриклеточного матрикса, определяющих ослабление и перерастяжение соединительной ткани.

Установленные различия в количестве, характере распределения и локализации коллагеновых и эластических волокон наряду с нарушением экспрессии кодирующих белки генов, в частности, семейства MMP и TIMP, определяют многоуровневость изменений микроархитектоники околоплодных оболочек у беременных с риском ПИОВ.

Таким образом, у беременных с риском ПИОВ имеет место изменение активности матриксных металлопротеиназ 1, 3, 9 типа в сыворотке крови, свидетельствующие о remodelировании соединительной ткани, указывающие на метаболические нарушения.

Таким образом: одним из патогенетических факторов несостоятельности околоплодных оболочек и риска ПИОВ является активация процессов свободно-радикальной дестабилизации биологических мембран, сопровождающаяся чрезмерным увеличением содержания в крови перекисных соединений, а также малонового диальдегида и диеновых коньюгатов с выраженным универсальным цитопатогенным действием.

На основе полученных результатов исследований можно указать, что наибольшей специфичностью, положительной и отрицательной прогностичностью и диагностической точностью обладает выявление увеличения содержания в крови D-димера, протенина С, антитромбина III, а наибольшей чувствительностью - повышение содержания тромбомодулина. Следовательно, определение содержания в крови ряда маркеров дисфункции эндотелия, таких, как тромбомодулин и фибронектин, а также маркера внутрисосудистого свертывания крови D-димера, протенина С является диагностически и прогностически

значимым в диагностике ПИОВ у беременных женщин.

Полученные результаты исследований позволяет сделать также вывод о патогенетической взаимосвязи повышения уровней С3-, С4-фракций комплемента и прокоагулянтных сдвигов у беременных женщин с ПИОВ.

У беременных с риском ПИОВ имеет место изменение активности матриксных металлопротеиназ 1, 3, 9 типа в сыворотке крови, свидетельствующие о remodelирование соединительной ткани, указывающие на метаболические нарушения.

ГЛАВА V. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

5.1. Результаты ультразвукового исследования

УЗИ - самый простой и информативный метод получения необходимой информации - позволяющий проводить постоянные наблюдения за тем, как проходит процесс развития плода.

УЗИ шейки матки осуществляется с использованием энергетического доплеровского картирования, что дает возможность визуализировать даже самые мелкие сосуды. Благодаря трехмерной реконструкции изображение получается насыщеннее, таким образом, патологически измененные участки обнаруживаются достаточно легко и быстро. На современном этапе развития медицины гинекология и УЗИ неразделимы. В настоящий момент отсутствуют убедительные данные о прогностической ценности риска ПР [1]. Биофизический скрининг предполагает определение длины шейки матки (ДШМ) с помощью гинекологического исследования или трансвагинального УЗИ. Однако чувствительность этого метода низкая (25-30% для гинекологического исследования и 35-40% для УЗИ), что не позволяет использовать данный тест в качестве скрининга [1, 5]. Биохимический скрининг включает определение уровней фибронектина плода и фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста в шейечно-влагалищном секрете в целях определения риска на ПР и ПИОВ. К недостаткам метода следует отнести необходимость использования влагалищных зеркал и высокую стоимость [1, 5, 12].

Из данных УЗИ в рамках исследования анализировали количества околоплодных вод, гипертонуса миометрия, при трансвагинальной эхографии - длину шейки матки (ДШМ) в мм, диаметр внутреннего зева шейки матки (ДВЗ), в мм, учитывали наличие варикозного расширения органов малого таза, состояния синусов.

Для выявления изменений шейки матки с использованием УЗИ необходимо учитывать ее норму (табл. 5.1).

Было проведено УЗ исследование в обеих группах для определения значимости данного метода при прогнозировании беременности и определить пути профилактики наблюдая выявленную патологию в динамике.

Из обследованных нами 93 беременных с угрозой прерывания в сроки гестации 30-34 недель, мы проанализировали данные ультразвукового исследования (цервикометрия) шейки матки.

Как видно из таблицы 5.2. укорочения шейки матки наблюдалась у 42-х беременных, до 20 мм у 3-х, что составило - 3, 2%, у 39 от 20 мм до 28 мм, что составила - 41,9%. У 51 беременных (54, 8%) патологии не наблюдалась.

Темпы укорочения шейки матки у пациенток в сроке гестации 30-34 недель, по видимому составлял 1,13 мм/нед. Эти показатели были практически идентичными и в группах пациенток, имевших угрозу ПР и ПИОВ до 34 недель.

Таблица 5.1

Результаты исследования УЗИ шейки матки (длине в мм)

Длина ш/м в мм	Кол-во беременных (n=93)	%
От 15-20 мм	3	3,2
От 20-28 мм	39	41,9
От 28-33 мм	51	54,8

Также было проведено УЗИ матки у всех беременных у основной группы так же у контрольной группы. Как видно по таблице у беременных почти у каждой имеется угроза на прерывания, изменение состава околоплодных вод, изменение количество вод как маловодие

и многоводия, гипертонус матки как передней, так и задней стенки, нарушение плацентарного кровообращения и варикозное расширенные вены матки и синусов.

Как видно из рисунки и таблицы УЗИ матки было оценено характер околоплодных вод, который в 22,5% был светлым, а 77,4% были мутными.



Рис. 5.1. Эхо-рисунок расширения внутреннего зева и цервикального канала

В зависимости от количества вод норма была 20,4%, маловодия 12,9%, многоводия 66,6%. Нарращения кровообращения достигал до 69%, угроза наблюдалась почти 55,9%, а также варикозное расширения вен матки и придатков до 61,2% случаев (табл. 5.2).

Установлено что изменения в гемостазе которые были выше перечислены могут является причиной не только расширения маточных вен но и могут приводит к разрыву синусов органа, что может усложнить дифференцировку при выставление диагноза и лечения практическому врачу.

При обработки данных исследуемых женщин было выявlenia что патология почек в основной группе наблюдалось 49, 35% случаев, а в контрольный группе 17%, а патология печени в основной группе 33, 74%, в контрольный группе не наблюдалась.

Таблица 5.2

Результаты показателей УЗИ матки в обоях исследуемых группах

		Основная группа (n=93)		Контрольная группа (n=35)	
		Абс	%	Абс	%
Положение плода	Головная	87	93,5	34	97,1
	Тазовая	6	6,5	1	2,8
По расположению плаценты	Передняя ст	59	63,4	23	65,7
	Задняя ст	34	36,45	12	34,2
Околоплодные воды	Светлая	21	22,5	33	94,2
	Мутная	72	77,44	2	5,7
Количество О.В.	Норма	19	20,4	34	97,1
	Маловодие	12	12,9	1	2,8
	Многоводие	62	66,6	0	0
Нарушение кровообращения	I степень	65	69,8	1	2,8
	II степень	28	30,1	0	0
Гипертонус матки	Передней стенки	52	55,9	2	5,7
	Задней стенки	41	44,0	1	2,8
Угроза прерывание	Умеренная	25	26,8	3	8,5
	Выраженная	68	73,1	0	0
Варикозное расширение вен матки	Умеренная	57	61,2	4	11,4
	Выраженная	36	38,7	0	0

Основываясь на полученных результатах, по влиянию ММР и ТИМР на характер распределения и локализацию коллагеновых и эластических волокон рекомендуется проводить профилактику риска развития ПИОВ с включением в комплексную терапию ингибиторов протеаз, общеукрепляющей терапию, витаминной терапию.

Для наглядности приводим клинический пример:

Беременная К., 24 года поступила в стационар в сроке беременности 31 недель с жалобами на незначительные боли внизу живота и в поясничной области, протекание околоплодных вод в течении 5 часов.

Из анамнеза беременность протекала с явлениями угрозы прерывания в I и II триместре с эпизодами мажущих кровянистых выделений, по поводу чего лечилась амбулаторно, предыдущие II родов закончились преждевременными родами в сроке 28 и 32 недель. При поступлении: матка возбуждима, регулярной родовой деятельности нет. Отмечает отхождение вод дома однократно небольшим количестве, светлые.

Выставлен диагноз: Беременность III, недель 31, Роды III.ОАА. ПРПО. Угрожающие преждевременные роды.

После сбора анамнеза было выявлено, что беременная относится к группе с высоким уровнем факторов риска

Факторы риска в анамнезе				Экстрагенитальные заболевания			
№	Наименование	Да	Нет	№	Наименование	Да	Нет
1	Стресс	+		1	Кровяни.выд из п/п	+	
2	Вредные привычки	+		2	СС заболевания		
3	Проф вредности	+		3	Гипертензивные нар	+	
4	Аллергический фон			4	Заболевания дых-х путей, ОРВИ	+	
5	Стоматит	+		5	Пат.Печени: Гепатоз		
6	Применение анти	+		6	Вир.гепатит (В, С)		
7	Возраст до 18 лет	+		7	Холецистит		
8	Возраст после 30 лет			8	Заболевания почек	+	
9	Аборты в анамнезе			9	Наруш.обмена вещ.	+	
10	Угроза прерывания	+		10	Тяжелая анемия	+	
11	Ранние гестозы	+		11	Сахарный диабет		
12	Преэклампсия			12	Па. щитов. Жел.		
13	Эклампсия			13	Пат.зрения (миопия)		

Во время данной беременности					
Наименование	Да	Нет	Наименование	Да	Нет
Ранние гестозы	+		Кровянисыевыед. из п/п	+	
Маловодие			СС заболевания		
Многоводие	+		Хроническая гип.		
Угроза прерывания в 1 триместре	+		Гестационная гип.		
Угроза прерывания в 2 триместре	+		Пат. Печени: Гепатоз печени, холецистит		
Угроза прерывания в 3 триместре			Вирус гепатит (В, С)		
ПИОВ до 22 недель	+		Заб.дых.путей		
ПИОВ до 36 недель			Пиелонефрит хр		
Преэклампсия в легкой степени			Пиелонефрит гес	+	
Преэклампсия в тяжелой степени			НОВ	+	
Эклампсия			Применение анти	+	
Острая отслойка НРП			Аллергический фон		

В данном случае, проведенный тест у беременной К. дал положительный результат. Для уточнения состояния родовых путей (оценка состояния шейки матки) проведено УЗ исследование: плод в тазовом предлежании, соответствует предполагаемому сроку беременности, плацента на передней стенке, околоплодных вод нормальное количество. При трансвагинальной эхографии удалось получить более полную информацию о состоянии шейки матки: шейка матки длиной 25 мм, наружный зев закрыт, отмечается U-образное расширение внутреннего зева до 16 мм.

Беременная женщина была госпитализирована (В Перинатальном центре г.Самарканда) в стационар для

продолжения беременности. В течение 2 недель при полном клиническом обследовании (общий анализ крови, мочи, биохимия крови, анализ на свертываемость крови, осмотр терапевта) проводилась терапия, направленная на сохранение беременности: назначены ингибиторы протеаз (контрикал 10 000 ед на физ. растворе 200 мл), витамин Е, токолитики, постельный режим. При динамическом наблюдении отрицательной динамики со стороны матки и шейки матки не отмечалось. Больная выписана домой с прогрессирующей беременностью под наблюдением врача акушера-гинеколога по месту жительства.

5.2. Профилактические мероприятия преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов

Признано, что оболочки плода чувствительны к механическому стрессу и взаимосвязанным повреждениям (таким, как инфекция и воспаление), со степенью чувствительности, которая частично зависит от генетической предрасположенности [128, с.1444; 129, с.361]. В связи с этим эффект чисто механического устройства в различных популяциях и у отдельных пациенток с клиническими проявлениями преждевременного созревания шейки матки может различаться.

Также предполагают, что пессарий защищает слизистую пробку шейки матки. Это может быть достигнуто с помощью фиксации пессарием ткани оставшейся шейки матки.

Нами было обследовано 128 беременных женщин которые были разделены на две группы. Основная 93 беременных и контрольная 35 беременных в сроке гестации 30-34 недель которые были госпитализированы в I- клинику СамМИ за период 2019-2020г. Всем беременным проводилась скрининг шейки матки как основной метод выявления укорочения шейки матки и бактериологическое исследование микрофлоры.

Мазок из влагалища -Анализ мазка на микрофлору - это лабораторное исследование, основанное на оценке под световым микроскопом биологического материала. Это один из основных методов оценки наличия и характера воспалительного процесса

мочеполовых органов. Сдается мазок из влагалища на флору во время беременности 2 раза — при постановке на учет, а также на сроке 30 недель. Также анализ мазка на флору при беременности берут, если у женщины есть жалобы на зуд в области половых органов, их покраснение, необычные выделения из влагалища.

Анализ, взятый у здоровой женщины, показывает высокую концентрацию лактобактерий. Они выделяют молочную кислоту, защищая половые органы от патогена, поддерживая необходимую для микрофлоры кислотность. При беременности титр снижается, естественный местный иммунитет ослабевает, и риск развития патогенной микрофлоры возрастает. Исследование влагалищной микрофлоры произведено у всех женщин с угрозой на преждевременные роды для оценки и подготовки беременных к вставлению акушерского пессария. В таблице представлены результаты бактериологических исследований у женщин с риском ПР.

В результатах полученные данные показали, что морфологические изменения мазка из влагалища не несут достоверной информации при прогнозе преждевременных родов, но является необходимым методом перед вставлением акушерского пессария для оценки флоры беременной женщине (табл. 5.3). Противопоказанием для вставления акушерского пессария является гнойные выделения, кровянистые выделения из половых путей, начало родовой деятельности.

Для лечения угрозы преждевременного прерывания беременности в настоящее время во многих акушерских учреждениях применяются акушерские пессарии.

При этом чрезвычайно важным считается своевременно, до появления болевых ощущений, выявить укорочение шейки матки. Из всех 128 обследованных беременных женщин было выявлено укорочения шейки матки у 42 беременных.

Таблица 5.3

Морфологические показатели мазка из влагалища.

Показатели	I группа (n=17)		II группа (n=31)		III группа (n=45)	
	Абс	%	абс	%	Абс	%
Лейкоциты	17	100	19	90,4	36	80,0
Плоский эпителий	17	100	8	38,0	11	24,4
Гонококки	-	-	-	-	-	-
Трихомонады	1	5,8	2	9,5	3	6,6
Ключевые клетки	2	1,7	-	-	5	11,1
Кокки	4	23,5	6	28,5	12	26,6
Микрофлора (палочки Дедерлейна)	6	35,9	13	61,9	18	40,0
Слизь	10	58,8	17	8,9	20	44,4

Как показали результаты цервикометрии укорочения шейки матки наблюдалась до 20 мм у 3-х что составило 3,2%, у 39 от 20 мм до 28 мм что составила 41,9%. У 51 беременных (54,8%) патологии не наблюдалась (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Результаты исследования цервикометрии

Обследованные беременным (n=93 / 100%)						
	От 15-20 мм		От 20-28 мм		От 28-33 мм	
Длина ш/м в мм	3	3,2%	39	41,9%	51	54,8%

Согласно результатам цервикометрии оценивая длину шейки матки (<2.5 см) а также после объяснения и согласия беременной было осуществлено подготовка к ставлению пессария путем взятия мазка на флору и обработки влагалища циндалом после чего был вставлен акушерский Пессарий (модифицированного автором, согласно патенту № FAP 01226 от 14.03.2017 на полезную модель Байрамова С.Д., а также согласно акту рационализаторского предложения Шавази Н.Н., №1911 от 12.02.2020 «Улучшенной дренажной функцией»), было впервые внедрено в практику в городе Самарканде акушерские

пессария.

Таблица 5.5

Результаты цервикометрии после вставления акушерского pessaria

Вставлен акушерский pessarium (n=37 / 100%)						
Повторный скрининг ш/м через 2 недели	2	5,40%	35	94,5%	-	-

Главной ее стратегией является ее доступность и цена на 3 раза дешевле привозных из за рубежа. 37 беременным в сроке гестации 30-34 недель. Манипуляция проводилась при отделении патологии, беременном до начало манипуляции было предложена 2 таблетки валерианки для профилактики эмоционального состояния.

Все 37 - беременные не предъявляли жалоб во время вставления pessarium.

Жалобы на чувство жжения предъявили 3-е беременных в первые 2 часа, в дальнейшие часы жалоб и беспокойство не отмечалось. Как правило после вставления pessarium контрольный скрининг был назначен через 2 недели ее вставления.

Беременным рекомендовалась моменты до выписки, при малейшим чувстве жжения, болей, выделения любого характера или чувство инородного тела немедленно обратиться в стационар.

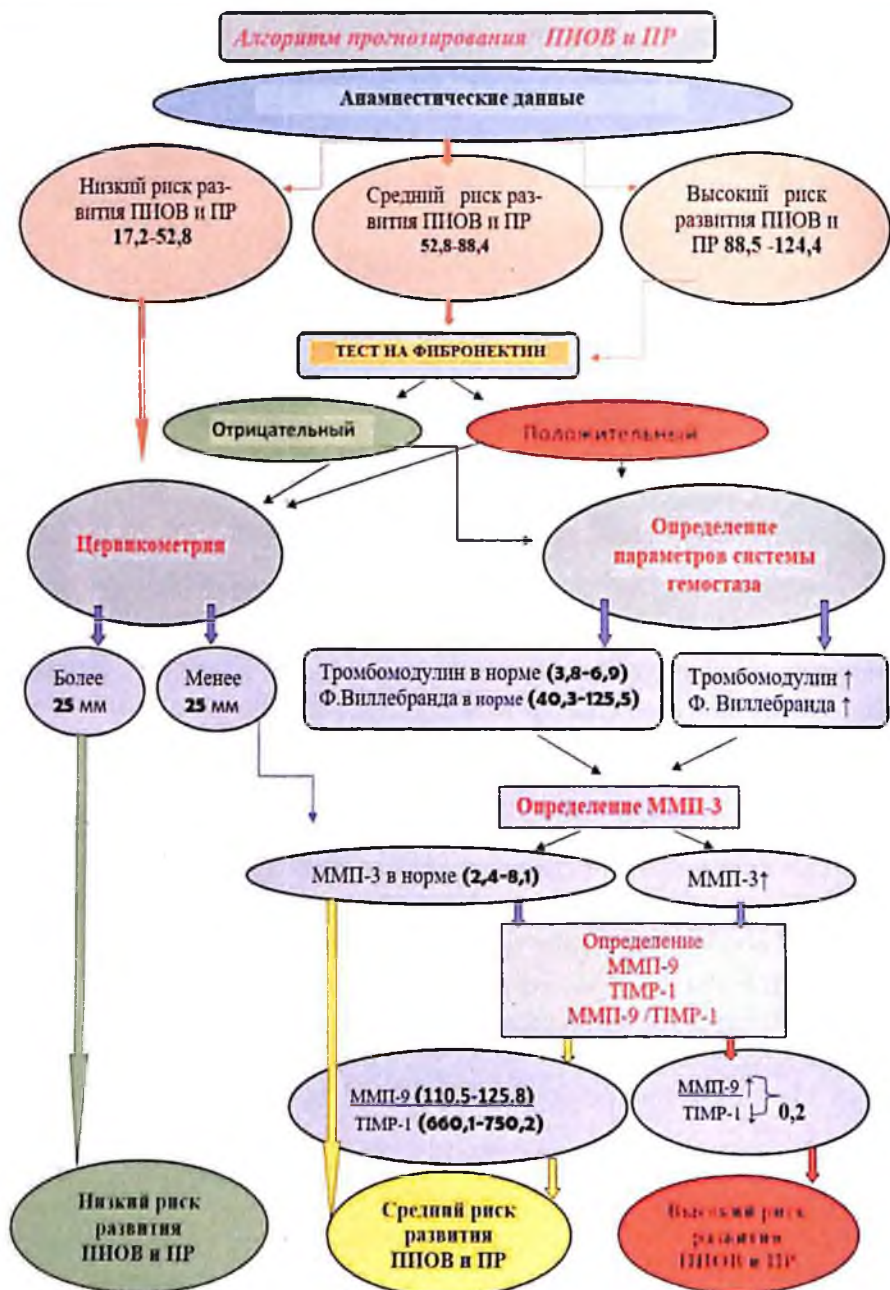
В течение 2 недель не отмечались жалобы со стороны беременных. Переносимость было в 100% случаев. При повторном обследовании скрининга шейки матки через 2 недели было отмечено, что шейка матки не укоротилась после введения ПЕССАРИЯ тем самым снизило частоту неблагоприятных исходов и обеспечивало пролонгирование беременности при этом укорочения шейки матки не прогрессировал. Также нужно отметить, что использовании pessarium не исключается назначение прогестерона, индометацина а также половая жизнь.



Рис. 5.2. Обзор акушерского Пессария

К преимуществам акушерских пессариев явилась простота их установки («в один прием»), минимум побочных эффектов, хорошая переносимость пациентками и относительно низкая стоимость по сравнению с имеющимися на сегодняшний день альтернативными методами.

При использовании пессария необходимо каждые 2 недели сдавать мазок из влагалища для предотвращения кольпита и каждые 3-4 недели проходить УЗИ шейки матки. Раз в 2 недели влагалище и пессарий обрабатываются растворами антисептиков. Извлекать пессарий при это не нужно. Удаляли акушерский пессарий на 37-38 неделе или же в случае возникновения экстренных показаний если начинались роды.



Таким образом: по результатам УЗИ исследования определения длины шейки матки показало ее укорочение менее 28 мм у 42 (45,2%) женщин, что принято считать рисковым для ПР. Среднее значение составило $23,4 \pm 1,2$ мм. Учитывая тот факт, что беременные с длиной шейки матки менее 25мм, положительным тестом на фетальный фибронектин в мазке, а также с повышенным уровнем ММП и компонентов системы гемостаза представляют группу риска в плане усиления деградации соединительной ткани и тромботических нарушений, для профилактики ПИОВ и ПР у 37 женщин с длиной шейки матки менее 25мм был применен акушерский пессарий. Нами использован пессарий Байрамова С. Д., однако нами расширены показания для его применения. При повторном скрининге шейки матки через 4 недели было установлено, что шейка матки не укоротилась после введения пессария (табл.5). Таким образом, эта процедура снизила частоту неблагоприятных исходов и обеспечила пролонгирование беременности в 100% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном акушерстве проблема ПИОВ является наиболее актуальной проблемой ввиду высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности, огромных затрат на недоношенных детей, составляющих группу высокого риска по частоте заболеваемости. Преждевременное излития околоплодных вод (ПИОВ) - осложнение беременности, характеризующееся нарушением целостности оболочек плода и излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности. По данным литературы, более 35-60% преждевременных родов, независимо от особенностей этиологических факторов, начинаются с преждевременного разрыва плодных оболочек и несвоевременного излития околоплодных вод.

В настоящее время благодаря усилиям многих поколений акушеров-гинекологов, проблемы прогноза и профилактики в целом разрешаются. Это стало возможным в результате усиленного поиска предикторов приводящее к преждевременному излитию околоплодных вод, отбора наиболее значимых клинических и лабораторных признаков, разработки современных методов диагностики данной патологии и наконец вследствие повсеместного внедрения неинвазивных методов профилактики.

Результаты исследования в данной монографии заключаются в следующем: результаты исследования следует использовать при формировании групп риска по вероятности развития преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов; разработан, обоснован и внедрен алгоритм выявления факторов риска развитию преждевременного излития околоплодных вод и

преждевременных родов: на основании проведенных исследований установлено прогностическое значение определения фетального фибронектина в мазке в установлении риска преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов; доказана значимость определения маркеров дисфункции эндотелия и активности матриксных металлопротеиназ у женщин с высоким риском преждевременного излития околоплодных вод для своевременной профилактики преждевременных родов; разработана прогностическая матрица риска развития преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов по методу нормирования интенсивных показателей (НИП); предложен метод оценки состояния шейки матки (УЗИ шейки матки в сроке гестации 30-34 нед) в ранней диагностике преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов; разработан и внедрен способ профилактического применения акушерского Пессария при укорочении шейки матки менее 25 мм.

Решение этой проблемы наш взгляд в значительной мере зависит от повышения общего уровня знаний о ПИОВ врачами всех специальностей, от организационных принципов, направленных на совершенствование диагностических и профилактических методов, а также от дальнейшего поиска новых безопасных, адекватных методов профилактики заболевания, более эффективных комплексных мероприятий.

Наконец отметим, что дальнейшее решение проблемы ПИОВ независимо от развития методов ведения беременных, по-прежнему зависит от качества своевременной и первичной диагностики. Лишь в этом случае удастся добиться главных целей – минимизации развития ПИОВ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПИОВ	-	преждевременное излитие околоплодных вод
ПР	-	преждевременные роды
ФФн	-	фетальный фибронектин
ГМК	-	гладкомышечные клетки меди сосудов
ММР	-	матричные металлопротеиназы
ТИМР	-	тканевые ингибиторы металлопротеиназ
С3	-	компонент комплемента
ПОЛ	-	перекисное окисление липидов
SICAM	-	растворимая молекула клеточной адгезии
SVCAM	-	васкулярная молекула клеточной адгезии
НИП	-	нормирования интенсивных показателей
ИФА	-	иммуноферментный анализ
МДА	-	малоновый диальдегид
ДК	-	дненовая конъюгата
ССЗ	-	сердечно сосудистая заболевания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксененко, М. Б. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах // Сибирский мед. журн. 2013. № 2. С. 56-58.
2. Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек // Информационное письмо / под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордиянц: Меднабюро Status Praesens, 2011. С.20.
3. Аполихина И.А., Чочуева А.С., Современные подходы к диагностике и лечению пролапса гениталий у женщин //Акушерство и гинекология. 2017. № 3. С. 26-33
4. Афанасьева Г.А., Симонова А.Н. О взаимосвязи сдвигов цитокинового статуса, активности С3-, С4-фракций комплемента и нарушений коагуляционного гемостаза при остром сальпингоофорите // "Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины" 31.03.2015
5. Барнинов С.В., Шамина И.В., Владимирова О.В. Комплексный подход к ведению пациенток с применение акушерского пессария у беременных группы высокого риска по преждевременным родам // Акушерство и гинекология. 2016. № 1. С.93-100.
6. Баскаков П.Н., Торсуев А.Н., Коррекция истмико-цервикальной недостаточности акушерским разгружающим пессарием // Охрана материнства и детства. —2013. —№ 1.(21). — С. 49-52.
7. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод) // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. — С. 123-134.
8. Бапаева, Б.Г. Джаманаева, Т.К. Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор / [и др.] // Наука и здравоохранение. 2015. № 3.

С. 17-28.

9. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. - Преждевременный разрыв плодных оболочек. (Преждевременное излитие вод): клинич. рекомендации // Акушерство и гинекология. 2014. № 3 (протоколы). С. 18-27.

10. Башмакова Н.В., Заварзина Л.П., Профилактика невынашивания беременности при урогенитальной инфекции у супругов// Акуш. и гинекология. - 2009.- №4.- С. 14-17.

11. Бодяжина В.И., Жмакин К.Н., //Акушерство. - 2009. - С. 41

12. Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов// автореф. Диссертация д. мед. наук. СПб., 2013. 38 с.

13. Вдовиченко Ю. П. Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности // Сб. науч. трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. Киев: Феникс, 2015. С. 483–486.

14. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., - Преждевременный разрыв плодных оболочек - инфекционный фактор // Здоровье женщины. 2013. № 5 (81). С. 57-64.

15. Власов В.В. Эпидемиология: Учебное пособие. М: ГЭОТАР-Медиа. 2005. С. 462

16. ВОЗ: Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. 2014. С. 81

17. Глухова Т.Н., Салов И.А., Аржаева И.А. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных // Фундаментальные исследования. 2014. № 11. С. 30-32.

18. Дуда В.И., и соавт. Практическое акушерство. Минск, 2012. С.32

19. Дмитриенко К.В. Родоразрешение женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности с учетом параметров воспалительного ответа. Автореферат к.м.н., Кемерово – 2015

20. Дятлова Л.И., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. Глухова Т.Н. Системная активация процессов липопероксидации как фактор риска преждевременного отхождения околоплодных вод и угрозы прерывания беременности // Журнал Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (часть 1) – С. 28-31

21.Егорова Я.А., Рыбалка А.Н. Разгружающий акушерский пессарий как дополнение к лечению истинно-цервикальной недостаточности // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. -2014. - 4(2). -С.17-21

22.Киселева Е. П., Крылов А. В., и соавт. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система // Успехи современной биологии. 2009. №129 (4). – С.12.

23.Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Дальневосточный медицинский журнал. 2016 год № 2

24.Козловская И. А. Особенности клинического течения срочных родов при преждевременном излитии околоплодных вод: автореф. дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2019. С. 24-28.

25.Коновалов П.В. Морфологические особенности миометрия при дисплазии соединительной ткани: автореферат к.м.н.- Санкт-Петербург, 2015

26.Кочев Д.М., Дикке Г.Б. Дисфункция тазового дна до и после родов и превентивные стратегии в акушерской практике// Акушерство и гинекология. -2017.-№ 3.- С.9-15.

27.Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Преждевременные роды. М.: Медицина. 2018. С.48.

28.Кулаков В.И. Новые медицинские технологии в сохранении и восстановлении репродуктивной функции женщины.// Новые технологии в акуш. и гин. 2013. С. 5-8.

29.Кушнарченко О. С., Ивашевская Р.Ф., Колпакова В.И. и соавт. Инфекция, как фактор преждевременных родов. // Материалы VI съезда акуш.- гинекологов. Казахстана. 2015. С. 79-80.

30.Кулакова В.И. - Преждевременный разрыв плодных оболочек (Преждевременное излитие вод): клинич. руководство / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии». - М.: [Б. и.], 2016. – С.35

31.Макаров О.В., Козлов П.В., Иванников Н.Ю. - Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - Т. 13, № 6. - С. 42-48.

32.Пахомова Ж. Е. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Вестник современной

клинической медицины. 2016. С. 51-57

33. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире // Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 г.). Информационное письмо. М: Редакция журнала Status Praesens. 2015. С. 76

34. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек // Современные подходы к диагностике и лечению. - М.: Медиабюро Status Praesens, -2016. -С.1-3

35. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П. - Преждевременные роды: есть ли перспективы? // Акушерство и гинекология. 2015. № 2. С. 99-103.

36. Рогова Л. Н., Шестернина Н. В., Замечник Т. В. - Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // Вест. новых мед. технол. 2016. Т. 18, № 2. С. 86-89.

37. Рузиева Н.И. Оптимизация диагностических, лечебных и Профилактических мероприятий у беременных с риском преждевременных родов. 2019. С.58-62.

38. Савельева Г.М., Шалкина Р.И., Курцер М.А. - Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства // Акушерство и гинекология. 2012. № 8/1. С. 4-10

39. Сапаралиева А.М. Юлдашева Р.Ж. Мусабаетова Н.О. - Преждевременные роды: анализ причин и перинатальных исходов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2017. - № 3. - С. 15-25.

40. Санникова М.В. Современные представления о роли полиморфизмов генов в развитии осложненной беременности (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. 2014. № 4. С. 14-28.

41. Селина Н.В., Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д. - Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности / Проблемы репродукции. 2015. № 4. С. 89-91.

42. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности // руководство для практикующих врачей. М.: МИА. 2010. С. 536 с.

43. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Биоорганическая химия. -2016. Т. 24. № 4. С. 245-255.

44. Сухих Г.Т., Вортанетова Н.В., Ходжиева З.С. Преждевременные роды / *Акушерство и гинекология*. 2015. № 4. С. 17-26.
45. Тоноян Л.А. Акушерская тактика при преждевременном излитии околоплодных вод // *Журн. Рос. общества акушеров-гинекологов*. 2019. № 1. С. 18-22.
46. Уринбава Н.А. Некоторые патогенетические механизмы формирования невынашивания беременности // *Диссертационная работа*. к.м.н. 2018
47. S ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. // *Obstet. Gynecol*. 2016; № 160. С.127.
48. Akhmadeyev N.R., Fatkullin I.F. Extract fruit in general membranes with twins // *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series "Medicine. Obstetrics and Gynecology"*. 2012. № 6. P. 2936.
49. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. №18. P.89-91.
50. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013. № 2. P.390-399.
51. Arabin B., Hatbesma J.R., Vork F. et at. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sono-graphically detected short cervix? // *J. Perinat. Med*. 2013. Vol. 31. P. 122-133.
52. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; № 5. P.78.
53. Andolsek KM, Kelton GM. Risk assessment. *Prim Care*. 2018. № 27:1. 71-103.
54. Afzali N, Mohajeri M, Malek A, Alamatian A. Cervical gland area: a new sonographic marker in predicting preterm delivery// *Arch Gynecol Obstet*. No. 419. 2014. P.285.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of progesterone to reduce preterm birth. Committee Opinion. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2018. No. 419.P.61
56. Babadjanova G.S. Importance of cervicometrics in predicting of spotaneus premature deliveries // *25th European Congress of Obstetrics and Gynecology*. Antalya, Turkey, 2017. P.17-21.

57. Benirschke K, Kaufmann P. Anatomy and pathology of the placental membranes. In: Pathology of the human placenta, 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2016. P. 268
58. Becher N., Adams Watdorf K., Hein M., Utdbjerg N. The cervical mucus plug: structured review of the literature // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014. Vol. 88. P. 502-513.
59. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. C.1.
60. Bianco A., Bhandarkar A., Kuczynski E., Rebarber A. et al. Cervical length and risk of preterm delivery among multiple gestations.// *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. V.182. P. 121-128.
61. Bolotskih V.M. New methods of management pregnancy complicated with premature rupture of membranes at term // *Zurnal Akusherstva I Jenskikh Boleznay.* 2017. Vol. 60. №2. P.30-41
62. Bash K.L. Review of vaginal pessaries // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2012. Vol. 55. № 7. P. 455–460
63. Bittar R.E, da Fonseca E.B, de Carvalho M.H, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. 29:5. P.562-567.
64. Berghella V, Baxter J.K, Hendrix N.W. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. P.1. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007235.pub2>.
65. Berghella V, Tolosa J.E, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese R.J, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery // *Am J Obstet Gynecol.* 2012. №177:4. P.723-730. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70259-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70259-x).
66. Best practice in maternal-fetal medicine. International Federation of Gynecology and Obstetrics. 2015. № 128:1. P. 80-82.
67. Boots A.B, Sanchez-Ramos L, Bowers D.M, Kaunitz A.M, Zamora J, Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic. 2013. P.4.
68. Casanueva E., Ripoll C., Tolentino M. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorio amniotic membranes: a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 81, N 4. P. 859–863.
69. Correlations between plasma levels of a fibronectin isoform subpopulation and C-reactive protein in patients with systemic

inflammatory disease / Peters J. H. [et al.] // Biomarkers. 2019. Vol. 14, N 4. P. 250-257.

70. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis// Am J Obstet Gynecol. 2013. №208:1.42. P.877.

71. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, Schoonjans F, Divano L, Jani JC. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study//Ultrasound Obstet Gynecol.2013. № 42:4. P. 426-433.

72. Cannie M.M., Dobrescu O., Gucciardo L. et at. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 42. P. 426-433.

73. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong C.Y, Howson C.P, Cairns-Smith S, Lackritz E.M, Lee S.K, Mason E, Serazin AC, Walani S, Simpson J.L, Lawn J.E; Born. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. Lancet. 2013. № 381. P. 23-234.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61856-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61856-x).

74. Conoscenti G, Meir Y.J, D'Ottavio G, Rustico M.A, Pinzano R, Fischer-Tamaro L, Stampalija T, Natale R, Maso G, Mandruzzato G. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery// National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. Med. 2010. № 334:9. P.567-572.

<http://dx.doi.org/10.1056/nejm199602293340904>.

75. Crane J.M, Hutchens D. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. Ultrasound // Obstet. Gynecol. 2008. № 32:5. P. 640-645. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.6143>.

76. Conoscenti G, Meir Y.J, D'Ottavio G, Rustico M.A, Pinzano R, Fischer-Tamaro L. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population// Ultrasound Obstet Gynecol. 2015. № 21:2. P.128-134. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.47>.

77. Daneshmand S. S., Chmait R. H., Moore T. R., Bogie L. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its

association with histologic chorioamnionitis Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. № 187 (5). P. 1131–1136.

78. Daneshmand S.S., Chmait R.H., Moore T.R., Bogie L. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. № 187 (5). P. 135.

79. Dodd J.M., Jones L., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2013. № 7.CD004947. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004947.pub3>.

80. Davis G, Berghella V, Talucci M, Wapner R.J. Patients with a prior failed transvaginal cerclage: a comparison of obstetric outcomes with either transabdominal or transvaginal cerclage // Am J Obstet Gynecol. 2016. № 183:4. P. 836-839.

81. Hui S.Y, Chor C.M, Lau T.K, Lao T.T, Leung T.Y. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial // Am J Perinatol. 2013. № 30:4. P. 283-288. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1322550>.

82. Honest H, Forbes C.A, Durie K.H, Norman G, Duffy S.B, Tsourapas A, Roberts T.E, Barton P.M, Jowett S.M, Hyde C.J, Khan K.S. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling // Health Technol Assess. 2019. № 1. P. 627. <http://dx.doi.org/10.3310/hta13430>.

83. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. // J Matern Fetal Neonatal Med. 2012. № 25:9. P. 1682-1689. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.657278>.

84. Ferguson J.K.W. A study of the motility of the intact uterus at term // Surg. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 73. P. 359-366.

85. Fortunato S. J., Menon R. J. Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes // Assist Reprod Genet. 2014. № 19 (10). P. 483–486.

86. Fortunato S.J. et al. Am. // J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 175. № 4. P. 1057–1065.

87. Gomez-Lopez N., Hernandez-Santiago S., Lobb A.P., et al. Normal and Premature rupture of Fetal Membranes at Term Delivery Differ in Regional Chemotactic Activity and Related Chemokine. Cytokine Production // Rep. Science. - 2013. - Vol.20. №3. - P.276-284.

88. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2018. 371:9606. P. 75-84. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60074-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60074-4).

89. Goldenberg R.L., Mercer B.M., Meis P.J., Copper R.L., Das A., McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol. 2012. № 87:5. P.643-648. [http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00035-x](http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844(96)00035-x).

90. Goya M., Pratcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial // Lancet. 2016. Vol. 379. P. 1800-1806.

91. Hermanns-Lek T., Pierard G. E. Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders. Am. J. Clin. Dermatol. 2016.

92. Jay D. Iams, Roberto Romero, Jennifer F Culhane, Robert L Goldenberg. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth // The Lancet. Preterm Birth. 2018.

93. Joyce E.M., Moore J.J., Sacks M.S. Biomechanics of the fetal membrane prior to mechanical failure: review and implications // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019. 144: S121-7.

94. Joyce E.M., Moore J.J., Sacks M.S. Biomechanics of the fetal membrane prior to mechanical failure: review and implications // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. 144 (Suppl. 1): S121-7.

95. Knofler M. et al. Am.J. //Obstet.Gynecol.–2018, Vol.78, № 1. – P.50–53.

96. Klebanoff M.A, Hauth J.C, Macpherson C.A, Carey JC, Heine R.P, Wapner R.J, Iams J.D, Moawad A, Miodovnik M, Sibai B.M, van Dorsten J.P, Dombrowski MP. Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment // Am J Obstet Gynecol. 2004. № 190:2. P. 363-370.

97. Kyvernitakis I, Khatib R, Stricker N, Arabin B. Is Early Treatment with a Cervical Pessary an Option in Patients with a History of Surgical Conisation and a Short Cervix // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; №74:11. P. 1003-1008. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383271>.

98. Lee S.M., Romero R., Park J.W. et al. The clinical significance of a positive Amnisure test (™) in women with preterm labor and intact membranes. J. Matern. Fetal/Neonatal Med. 2012. № 25 (9). P.1690–1698.

99. Lockwood C.J., Paidas M., Murk W.K., et al. Involvement of human decidual cell-expressed tissue factor in uterine hemostasis and abruption // *Thromb Res.* 2019. Vol. 124. №5. P.516-520.

100. Lee D.C., Hassan S.S., Romero R. et al. Protein profiling underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy // *J. Proteomics.* 2018. Vol. 74. P. 817-828.

101. Leiman G, Harrison NA, Rubin A. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size//*Am J Obstet Gynecol.* 2015. 136:1. P. 14-18. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-2182\(80\)90188-3](http://dx.doi.org/10.1016/0091-2182(80)90188-3).

102. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome// *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017. №21:3. P. 375-390. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005>.

103. McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton Ph., Harding J.E. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. № 206 (3). P.187-194

104. Melissa M., Adams Ph.D., Laurie D. et al. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery.// *JAMA.* 2012. V. 283. N. 12. P.1591-1596.

105. Mikhailov A.V, Dyatlova L.I, Rogozhina I.E, Glukhova T.N, Panina O.S. Management of pregnancy complicated by premature rupture of membranes in preterm pregnancy. *Obstet ricsand gynecology.* 2014. (2). P. 67-73.

106. Newnham J.P, Dickinson J.E, Hart R.J, Pennell C.E, Arrese C.A, Keelan J.A. Strategies to prevent preterm birth. *Front Immunol.* 2014. № 5. P.584. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00584>

107. Nam K.H, Kwon J.Y, Kim Y.H, Park Y.W. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage//*J Gynecol.Oncol.* 2010. № 21:4. P. 225-229.

108. *Obstetrics: national leadership. Quick Start Guide / ed. A.C. Ajlamazian, V.N. Serov, V.E.Radzinsky, G.M. Savelyeva. // M.: GEOTAR-media, 2012.*

109. Ota A., Yonemoto H., Someya A. Changes in matrix metalloproteinase 2 activities in amniochorions during premature rupture of membranes // *Gynecology Investigations.* -2006. -№13 (8). -P. 592-597.

110. Ozdemirci ., Demirdag E., Kasapoglu T., Karahanoglu E.,

Baer E., Yalva S. et al. Obstetric outcome of second trimester antenatal bleeding // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. P. 1-5.

111. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography // Ultrasound Obstet Gynecol. 2000. № 2:6. P.402-409.

112. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy G.A, III Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth // JAMA. 2015. № 286:11. P. 1340-1348.

113. Odibo A.O, Berghella V, To MS, Rust O.A, Althuisius S.M, Nicolaides K.H. Shirodkar versus Mc Donald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length // Am J Perinatol. 2007. № 24:1. P.55-60.

114. Palei A.C., Sandrim V.C., Cavalli R.C., Tanus-Santos J.E. Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension // Clin. Biochem. 2018. № 41 (1011). P.875-80.

115. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice // Am J Obstet Gynecol. 2012. № 206:5. P.376-386.

116. Pieber D, Allport V.C, Hills F, Johnson M, Bennett P.R. Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. // Mol Hum Reprod. 2011. № 7:9. C. 875-879.

117. Podtetenev K.S., Orazmuradov A.A., Shishkin E.A., Lukaev A.A. The comparative characteristic of beta and dexamethasone for the prevention of respiratory distress // Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series "Medicine. Obstetrics and Gynecology". 2015. № 6. P. 5764.

118. Protopopova N.V, Maksimovic O.N, Il'in V.P. Clinical diagnostic evaluation history and characteristics of the current full-term pregnancy complicated by premature rupture of membranes. The Bulletin of East-Siberian Scientific Centre of Siberian department of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 5 (43): 80-82.

119. Radzinski E. Obstetric aggression. M: Status Praesense, 2012. p. 672.

120. Radzinski V.E. "Obstetric aggression", ed.: // Mediaburo Status of prezens, 2015. P.51-55.

121. Robert L Goldenberg, Jennifer F Culhane, Jay D Iams,

Roberto Romero. Epidemiology and causes of preterm birth. The Lancet. Preterm Birth., 2008.

122. Robichaux AG, Stedman CM, Hamer C. Uterine activity in patients with cervical cerclage. // Obstet Gynecol. 2015. 76:1. P. 63-66..

123. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 187, N 5. P. 1125-1130.

124. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2012. № 206:2. P.124-129.

125. Romero R., Chaiworapongsa T., Savasan Z.A, Hussein Y., Dong Z. Clinical chorioamnionitis is characterized by changes in the expression of the alarmin HMGB1 and one of its receptors, sRAGE.// J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012. № 25. P. 558-567.

126. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. №206 (2). P.124.

127. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017. № 30: 5. P.675-686.

128. Romero R., Chaiworapongsa T., Atpay Savasan Z. et al. Damage associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1 // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2015. Vol. 24. P. 1444-1455.

129. Romero R., Friet L.A., Vetez Edwards D.R. et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM) // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 203. P. 361.

130. Roman L.D. Pregnancy after radical vaginal trachelectomy: maybe not such a risky undertaking after all.// Gynecol Oncol. 2015. 98:1. P.1-2.

131. Savasan Z. A., Romero R., Chaiworapongsa T. Evidence in

support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes. // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2010. 23 (8). P. 828–841.

132. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015. №94:4. P. 352-358.

133. Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Karaganova E.Ya. Management of Physiological and Complicated labor // Akusherstvoi Gynecologia. 2011. №3. P.6-7.

134. Scott Miller D. Contemporary use of the pessary // Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 39. P. 1–12

135. Shin M.Y, Seo E.S, Choi S.J, Oh S.Y, Kim B.G, Bae D.S, Kim J.H, Roh C.R. The role of prophylactic cerclage in preventing preterm delivery after electrosurgical conization. // J Gynecol Oncol. 2010. 21:4. P.230-236.

136. T. Murphy Goodwin. A role for estriol in human labor, term and preterm//Am.J. Obstet. Gynecol.–2019. Vol.180, №1.–P. 208–213.

137. Thakur VS, Liang YW, LingappanK., Jiang W., Wang L.. Barrios R. et al. Couroucli XI. Increased susceptibility to hyperoxic lung injury and alveolar simplification in newborn rats by prenatal administration of benzo[a]pyrene. Toxicol. Lett. 2014. 230(2). P. 22-32.

138. Tsaregorodtseva M.V., Dicke G.B. Obstetric pessary for preventing miscarriage. Status Praesens. 3 [9] 08.2012 P. 7580.

139. Turrentine MA, Stewart DJ, Ramirez MM. Use of the cervical cerclage: comparison of a community and university hospital setting// Obstet Gynecol. 2017.109:2.P.320-325. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000252707.60489.21>.

140. Ting H.S, Chin P.S, Yeo G.S, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein- review and diagnostic metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. -2014. -№ 210:1:54. -P 399-402. <http://dx.doi.org/10.12816/0006491>.

141. Tihg Y.H, Lao T.T, Hui SYA, Chor C.M, Lau T.K, Leung T.Y. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. Jorn Matern Fetal Neonat Med 2012. P.08.

142. Van der Ham D.P., Vijgen S.M.C., Nijhuis J.G., van Beek J.J., Opmeer B.C. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 Weeks // A

Randomized controlled trial. – 2012. – Med 9:4. P.98-102.

143. Vierhout M.E. The use of pessaries in vaginal prolapse // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. Vol. 117. № 1. P. 4–9

144. WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012. P.126

145. Wilkins I., Greasy R. Preterm labor.// Clin. Obstetr. Gynecol. 2013.V.33. P. 502-513.

146. Wilkins I., Greasy R. Preterm labor.// Clin. Obstetr. Gynecol. 2010.V.25. P. 658-660.

147. Wing D. A., Guberman C. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks gestation// Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. №192 (2). P. 445–451.

148. Yost N.P, Bloom S.L, Twickler D.M, Leveno K.J. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth. ObstetGynecol. 2016. 93:4. P.510-516.

149. Zhang H. D., Chen H. C., Shan L. F. Study on the relationship between copper, lysyl oxidase and premature rupture of membranes.// Zhonghua Fu Chan Kizashi. 2016. 41 (1). P.7–11.

150. Ziaei S., Sadrkhanlu M. Effect of bacterial vaginosis on premature rupture of membranes and related complications in pregnant women with a gestational age of // Gynecol.Obstet. 2013. P.37–42.

151. Zou L., Zhang H., Zhu J. The value of the sol absenter cellular adhesion molecule-1 levels in maternal serum for determination of occult chorioamnionitis in premature rupture of membranes // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 2014. Vol. 24, N 2. P. 154–157.

152. Zeisler H, Joura EA, Bancher-Todesca D, Hanzal E, Gitsch G. Prophylactic cerclage in pregnancy. Effect in women with a history of conization. J Reprod Med. 2015. 42:7. P.390-392.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I.СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	6
1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза развития преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов.	6
1.2. Оценка клинико-лабораторных показателей беременных женщин при преждевременном излитии околоплодных вод	23
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РИСКОМ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.....	28
2.1. Клиническая характеристика беременных женщин.....	28
2.2. Методы исследования беременных женщин	30
2.3. Статистические методы обработки.....	34
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ...	35
3.1. Ретроспективный анализ беременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод и преждевременными родами.....	35
3.2. Оценка функционального состояния (проспективный анализ) беременных женщин с риском на преждевременное излитие околоплодных вод	42

3.3. Разработка прогностической карты риска развития преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов	49
3.4. Оценка показателей фетального фибронектина у беременных с риском развития на преждевременное излития околоплодных вод и преждевременных родов	54
ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С РИСКОМ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД.....	58
4.1. Особенности показателей системы гемостаза в крови у беременных с риском развития на преждевременное излитие околоплодных вод.....	58
4.2. Характер изменений маркеров дисфункции эндотелия и гемостазиологических показателей в крови беременных с риском на преждевременное излитие околоплодных вод.....	60
4.3. Сравнительная характеристика содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови беременных с риском на преждевременное излитие околоплодных вод.....	65
ГЛАВА V. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД.....	70
5.1. Результаты ультразвукового исследования	70
5.2. Профилактические мероприятия преждевременного излитие околоплодных вод и преждевременных родов	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	87

ШАВАЗИ Н. Н.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ**

Монография

ИЗДАТЕЛЬСТВО “NAVRO”Z”

Ответственный редактор — Шерзод САЙДАЛЛИЕВ

Корректор — Мафтуна ЮСУПОВА

Технический редактор — Акмал КЕЛДЖИЯРОВ

Дизайн и верстка — Алишер РАХМАТОВ

**Отпечатано в типографии Самаркандского
Государственного Медицинского Института 140100.**

г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.

Подписано в печать 28.10.2020 г. Протокол 3

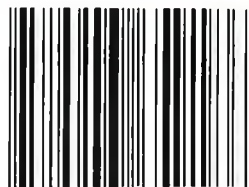
Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 6,05

Тираж: 500 экз. Заказ № 65 от 04.03.2021 г.

Тел/факс: 0(366)2330766 e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz



Шавази Наргиз Нуралиевна
PhD, доцент кафедры акушерства
и гинекологии



9 789943 659186