

На правах рукописи

Елизарова Наталья Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ
ОБОЛОЧЕК**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 2

Научный руководитель:

Артымук Наталья Владимировна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС

Игитова Марина Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Защита состоится « ____ » _____ 2017г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru/ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Герасимов Александр Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды (ПР) являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [McLaughlin L.M., 2016]. Ежегодно около 15 миллионов детей в мире рождаются преждевременно [Blenkove H., 2013; WHO, 2016].

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) инициирует от 38 до 92% от общего числа всех ПР [Николаева М.Г., 2013; Okeke T.C., 2014]. ПРПО при недоношенной беременности может привести к реализации внутриутробной и материнской инфекции после длительного безводного периода (БВП) и к более продолжительной госпитализации [Радзинский В.Е., 2012; Drassinower D., 2016].

Причина ПРПО полиэтиологична, многие факторы в настоящее время изучены, многие, вероятно, пока еще неизвестны [Скрипченко Ю.П., 2014]. ПР и ПРПО как иммунологическое осложнение беременности – одна из новейших концепций. Доказано, что эстрадиол (ЭС) и прогестерон (ПГ) оказывают влияние на иммунокомпетентные клетки, обеспечивая иммунную толерантность матери к плоду [Богданова И.М., 2015]. Известно, что при недостатке эндогенного ПГ происходит образование лимфоцитов, направленных на отторжение плодного яйца, и беременность прерывается преждевременно [Hudic I., 2016;]. При повышении уровня ЭС и ПГ происходит стимуляция аутоиммунных реакций и выработка антител (АТ) на соответствующие гормоны [Менжинская И.В., 2012]. Предполагается, что имеется взаимосвязь между образованием АТ к эндогенным стероидам и специфическими иммунными реакциями на гормоноподобные ксенобиотики (ГПК) окружающей среды, в частности, на бензо[а]пирен (БП), который распознается организмом, как стероидный гормон. Доказана роль образования АТ к ЭС, ПГ и БП в сыворотках крови беременных женщин с врождёнными пороками развития плода (ВПП) [Глушков А.Н., 2015]. Имеются публикации о роли аутоантител (ААТ) к ПГ в генезе ПР, привычного невынашивания беременности, предменструального синдрома, дисменореи, аутоиммунных заболеваний [Гладкова К. А., 2013; Alek M., 2013].

В современной литературе нет единой точки зрения о безопасной продолжительности безводного периода (БВП) и оптимальных сроках

родоразрешения, что диктует необходимость проведения комплексного сравнительного анализа подходов к ведению данного осложнения в зависимости от длительности БВП с учетом неонатальных и материнских исходов [Bellad M.B., 2012; Khoshnood Shariati M., 2015].

Степень разработанности темы

Изучены исходы беременностей, родов и осложнений у новорожденных при различной продолжительности БВП в зависимости от гестационного срока при ПРПО [Козлов П.В. 2010]. В настоящее время проведено множество исследований по выявлению факторов риска ПРПО при недоношенной беременности, однако отсутствует система прогнозирования данного осложнения, недостаточно данных о возможности прогнозирования ПРПО на основе клиничко-анамнестических и иммунологических показателей [Макаров О.В., 2014; Болотских В.М., 2011.].

Таким образом, изучение иммунологических особенностей, роли АТ к ЭС, ПГ и БП в генезе ПРПО при недоношенной беременности, создание компьютерной системы прогнозирования ПРПО в недоношенном сроке позволит более дифференцировано подходить к формированию групп риска для проведения расширенного мониторинга. Для определения тактики ведения таких пациенток крайне важным является необходимость установить наиболее безопасную продолжительность БВП для матери и ребенка.

Цель исследования – разработать комплексный подход к прогнозированию и оптимизировать тактику ведения недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Задачи исследования:

1. Изучить исходы беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности в зависимости от длительности безводного периода.
2. Оценить морфологические особенности последов при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности в зависимости от длительности безводного периода.
3. Определить уровень стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола),

антител к ним и химическому канцерогену – бензо[а]пирену у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в недоношенном сроке.

4. Выявить факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности.

5. Разработать комплексную программу прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, внедрить и оценить ее эффективность.

Научная новизна

Расширены представления о патогенезе и факторах риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. Впервые установлено, что иммунологическими особенностями женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 22^{+0} – 36^{+6} недель являются наличие повышенного уровня антител IgA к эстрадиолу, соотношений антител IgA–бензо[а]пирен/IgA–прогестерон, IgA–эстрадиол/IgA–прогестерон и IgG–бензо[а]пирен/IgG–прогестерон.

Впервые выявлено, что факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек являются наличие антител IgA к эстрадиолу > 5 УЕ; соотношение IgA–эстрадиол/IgA–прогестерон > 2 и IgG–бензо[а]пирен/IgG–прогестерон > 1 УЕ.

Впервые показано влияние курения и использования печного отопления на риск преждевременного разрыва плодных оболочек через механизм действия ксенобиотиков, поскольку установлена статистически значимая сильная корреляционная взаимосвязь между наличием печного отопления и антителами IgG к бензо[а]пирену, а также взаимосвязь средней силы между курением и уровнем IgA к бензо[а]пирену.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение работы состоит в установлении клинико–анамнестических и иммунологических особенностей женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности.

Изучены факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. Установлено, что наиболее чувствительным (88,9%) и специфичным (99,6%) клинико–анамнестическим показателем является наличие преждевременных родов в анамнезе. С помощью метода бинарной логистической

регрессии отобраны 10 наиболее значимых факторов, совокупность которых определяет риск преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности: место жительства, образование, индекс массы тела (ИМТ) до беременности, курение, наличие хронической железодефицитной анемии (ЖДА), наличие в анамнезе ПР и хламидиоза, наличие рецидивирующей угрозы выкидыша, истимико–цервикальной недостаточности (ИЦН) и бессимптомной бактериурии (ББ) в течение настоящей беременности. Разработанная компьютерная программа «Клинико–анамнестический прогноз преждевременного разрыва плодных оболочек» обладает чувствительностью 85,3% и специфичностью – 76,5%.

Комбинированное применение в группе риска трех иммунологических показателей: антител IgA к эстрадиолу, соотношения IgA–эстрадиол/ IgA–прогестерон, соотношения IgG–бензо[а]пирен/ IgG–прогестерон имеет чувствительность – 86,5%, а специфичность – 83,1% в прогнозировании преждевременного разрыва плодных оболочек в недоношенном сроке.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное исследование «случай–контроль», где были определены клинико–анамнестические особенности женщин с ПРПО при недоношенной беременности.

В проспективном когортном исследовании определены иммунологические особенности женщин с ПРПО при недоношенной беременности.

В ретроспективном аналитическом исследовании определены особенности течения беременности, родов, послеродового периода, морфологической структуры плаценты и состояния новорожденных от женщин с различной продолжительностью БВП.

С помощью метода бинарной логистической регрессии, на основе полученных данных была разработана компьютерная программа «Клинико–анамнестический прогноз ПРПО», которая в последующем была оценена на независимой выборке.

Внедрение результатов в практику

На основании проведенного исследования разработаны методические рекомендации «Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: факторы риска и система прогнозирования», которые внедрены в

работу женских консультаций Кемеровской области (акт внедрения от 22 февраля 2017 года) и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России (акт внедрения от 15 марта 2017 года).

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота инфекционных осложнений у женщин в родах и послеродовом периоде, а также у их новорожденных увеличивается с удлинением продолжительности безводного периода. При длительности безводного периода более 7 суток статистически значимо увеличивается частота осложнений в родах, хориоамнионита, послеродового эндометрита, оперативного родоразрешения, инфицирования последа и частота реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных.

2. Иммунологическими особенностями пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности являются наличие повышенного уровня антител IgA к эстрадиолу, повышенного уровня соотношений антител IgA–бензо[a]пирен/IgA–прогестерон, IgA–эстрадиол/IgA–прогестерон и IgG–бензо[a]пирен/IgG–прогестерон. Установлена статистически значимая сильная корреляционная взаимосвязь между наличием печного отопления и антителами IgG к бензо[a]пирену, а также взаимосвязь средней силы между курением и уровнем IgA к бензо[a]пирену.

3. Факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек помимо общеизвестных, является наличие антител IgA к эстрадиолу > 5 ЕД; соотношение антител IgA–эстрадиол/IgA–прогестерон > 2 и IgG–бензо[a]пирен/IgG–прогестерон > 1 . Разработанная с применением бинарной логистической регрессии компьютерная программа прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, основанная на оценке 10 клинико–anamnestических факторов, обладает чувствительностью 85,3% и специфичностью 76,5%.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы были доложены на XVII Международной научно–практической конференции «Концептуальные подходы к решению репродуктивных проблем» (Кемерово, Россия, 2013), XI Всемирном конгрессе по перинатальной медицине (Москва, Россия, 2013), XVIII

Международной научно–практической конференции «Внутриутробное детство – основа здоровья человека» (Кемерово, Россия, 2014), Научно–практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии» (Россия, Кемерово, 2013, 2014, 2016), XIX Региональной научно–практической конференции с международным участием «Достижения и проблемы репродуктивной медицины» (Кемерово, Россия, 2015), III Общероссийском научно–практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, Россия, 2016), XXII Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно–поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, Россия, 2016), Международной конференции «Birth: Clinical Challenges in Labor and Delivery» (Пекин, Китай, 2016), XX Региональной научно–практической конференции с международным участием «Беременность – окно в будущую жизнь» (Кемерово, Россия, 2016), III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт–Петербург, Россия, 2017).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном совещании кафедр акушерства и гинекологии №1, №2 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово, 2017).

Публикации по теме диссертации

Результаты исследований, проведенных на тему диссертации, опубликованы в 16 печатных работах, из них 3 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, зарегистрированы 2 программы прогнозирования для ЭВМ «Клинико-анамнестический прогноз ПРПО» (регистрационное удостоверение №2017610189), «Иммунологический прогноз ПРПО» (регистрационное удостоверение №2017610029) и 1 методические рекомендации утверждены ДОЗН КО (акт внедрения от 22 марта 2017 года).

Объем и структура диссертации.

Диссертация написана на 152 страницах машинописного текста, состоит из 4 глав, введения, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Работа иллюстрирована 20 рисунками и 42 таблицами. Библиографический список состоит из 209 источников, из них отечественные – 64 и зарубежные – 145.

Личный вклад автора

Разработка дизайна исследования, анализ литературы, сбор, обработка, статистический анализ материала, оформление диссертации, выступления на региональных, российских и международных мероприятиях, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и дизайн исследования.

Исследование проводилось на базе родового отделения и отделения патологии беременности Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А.Решетовой» с 2012 по 2016 годы и одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Исследование проведено в 4 этапа, каждый из которых представлен на рисунке 1.

1 ЭТАП: Оценка факторов риска ПРПО при недоношенной беременности у женщин Кемеровской области, n =454: пациентки с ПР, осложненными ПРПО (I группа, n=227), пациентки со срочными родами (СР) без ПРПО (II группа, n=227).

Ретроспективное исследование «случай – контроль».

2 ЭТАП: Оценить уровни ЭС и ПГ, АТ к стероидным гормонам (ЭС, ПГ) и БП у женщин с ПРПО в 22⁺⁰-36⁺⁶ недель (III группа, n=68) и у женщин без ПРПО в 22⁺⁰-36⁺⁶ недель (IV группа, n=81).

Проспективное когортное исследование.

3 ЭТАП: Сравнительный анализ течения беременности, родов, морфологических особенностей последа, состояния новорожденных у женщин с ПРПО в 22⁺⁰-36⁺⁶ недель (n=188). В зависимости от продолжительности БВП выделены три группы - V группа - БВП до 2 суток (n=62); VI группа - от 2 до 7 суток (n=65); VII группа - более 7 суток (n=61).

Ретроспективное аналитическое исследование.

4 ЭТАП: Разработка, внедрение комплексной программы прогнозирования ПРПО при недоношенной беременности на независимой выборке (n = 200).

Метод бинарной логистической регрессии

Рисунок 1 – Основные этапы исследования

С целью определения факторов риска ПРПО при недоношенной беременности, методом целенаправленной выборки проведено ретроспективное аналитическое исследование случай–контроль (2012–2016 годы). На данном этапе проанализированы истории родов и карты наблюдения беременных у 227 женщин с ПРПО при недоношенной беременности (I группа) и у 227 женщин со срочными родами без ПРПО (II группа).

В I группу включены пациентки с недоношенной беременностью (22^{+0} – 36^{+6} недель), осложнённой ПРПО, во II – группу пациентки с доношенной беременностью и своевременным излитием околоплодных вод.

В III группу включены пациентки с недоношенной беременностью (22^{+0} – 36^{+6} недель), осложнённой ПРПО, в IV группу – пациентки с недоношенной беременностью (22^{+0} – 36^{+6} недель) и своевременным излитием околоплодных вод (при проспективном наблюдении).

В зависимости от продолжительности БВП пациентки с недоношенной беременностью и ПРПО были выделены три группы. V группу составили пациентки с продолжительностью БВП до 2 суток (62 женщины); VI группу – от 2 до 7 суток (65 женщин); VII группу – с БВП более 7 суток (61 женщина).

Для построения модели компьютерной программы прогнозирования риска ПРПО при недоношенной беременности была создана информационная база, в которую входили клиничко–anamnestические факторы риска 227 женщин с ПРПО в 22^{+0} – 36^{+6} недель и 227 женщин со срочными родами без ПРПО, иммунологические маркеры 68 женщин с ПРПО в 22^{+0} – 36^{+6} недель и 89 пациенток без ПРПО в аналогичном сроке. Информативность разработанной программы прогнозирования ПРПО была оценена проспективно на независимой выборке из 200 женщин.

Методы исследования

Анализ медицинской документации

Для сбора информации проанализирована первичная медицинская документация 791 женщины: обменная карта беременной, история родов, история развития новорожденного, журналы гистологического исследования плаценты. Путем выкопировки данных из истории развития новорожденного были проанализированы: оценка по шкале Апгар на 1–й и 5–й минутах жизни,

антропометрические показатели (рост, вес) новорожденного, состояние ребенка на момент рождения и в течение всего периода госпитализации. Полученные данные заносились в единую компьютерную базу.

Методы клинического обследования

Проводилось общеклиническое, антропометрическое и специальное акушерское исследование.

Лабораторные и микробиологические методы исследования

На 1 и 5 сутки у новорожденных проводилось исследование общего анализа крови (ОАК), а уровня С-реактивного белка (СРБ) на 3 сутки жизни. После рождения последа производился забор материала с его поверхности для микробиологического исследования.

Иммунологические исследования

Концентрацию ЭС и ПГ определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА–Эстрадиол» и «ИммуноФА–Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции по применению. Иммуноанализ IgA и IgG АТ к ЭС, ПГ и БП проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) [Глушков А.Н., 2011].

Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово (заведующая лабораторией иммунохимии, к. фарм.н. Е.Г. Поленок) (n=149).

Морфологическое исследование плаценты

Проводилось морфологическое исследование, включающее вырезку фрагментов ткани определенных размеров, стандартную гистологическую проводку фиксированных 10% формалином объектов с последующей их резкой на микротоме, монтированием срезов на предметное стекло, окраску гематоксилин - эозином, и их микроскопией. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро» (руководитель – к. м. н. А.Ю. Бурого) (n=188).

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовались пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017–640–0000106–57177), StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение

AXXR009E747530FAN25) и SPSS 17, модуль Binary logistic regression. Распределение признака оценивали с помощью W критерия Шапиро–Уилка. Данные исследования представлялись с использованием абсолютных и относительных показателей (доли, %) и показателей описательной статистики. Проверка статистической гипотезы проводилась с помощью непараметрического критерия Манна Уитни (Mann–Whitney U–test) при уровне значимости $p < 0,05$. Относительные величины оценивали с помощью критерия хи–квадрат (χ^2 , $df=1$). Сравнение относительных частот проводилось путем сравнения 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск возникновения ПРПО применяли величину отношения шансов (ОШ). Взаимосвязи между уровнями специфичных АТ к ЭС, ПГ, БП оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена r (при ненормальном распределении признака). Для выявления пороговых значений уровней АТ был проведен ROC–анализ и рассчитаны величины AUC, характеризующие прогностическую значимость показателей [Реброва О.Ю.,2002]. Программа прогнозирования была построена с использованием метода бинарной логистической регрессии, прогностическую ценность определяли с помощью оценки чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Факторы риска ПРПО при недоношенной беременности.

Проведена оценка 276 клинико–anamnestических показателей, установлено статистически значимое влияние на риск ПРПО 22 факторов: ПР в анамнезе (ОШ=48,3), истмико–цервикальной недостаточности (ИЦН) в настоящей беременности (ОШ=26,7), отсутствия наблюдения во время беременности (ОШ=14,9), миомы тела матки (ОШ=11,9), хламидиоза в анамнезе (ОШ=11,4), хронической железодефицитной анемии (ЖДА) (ОШ=9,2) эндометриоза (ОШ=8,3), бессимптомной бактериурии (ББ) (ОШ=7,7), обострения вируса простого герпеса (ВПГ) во время беременности (ОШ=5,2), сифилиса в анамнезе (ОШ=4,9), проживания в сельской местности (ОШ=4,7), рецидивирующей угрозы выкидыша (ОШ=3,5), низкого уровня образования (ОШ=3,3), незарегистрированного брака (ОШ=3,2), гепатита С (ОШ=3,1), носительства комплекса трансплацентарных инфекций (TORCH) (ОШ=2,9), курения (ОШ=2,3), воспалительных заболеваний

органов малого таза (ВЗОМТ) (ОШ=2,0), избыточной массы тела (ОШ=1,9), аборт (ОШ=1,9), повторных родов (ОШ=1,9) и повторной беременности (ОШ=1,6).

**Особенности беременности, родов, послеродового периода, морфологии
последа и состояния новорожденных у женщин с ПРПО в зависимости от
продолжительности безводного периода**

Осложнения во время настоящей беременности выявлены в V группе у 86,7%, в VI у 89,2% и в VII у 90,2% женщин ($p_{V-VI}=0,934$; $p_{VI-VII}=0,888$; $p_{V-VII}=0,871$). Беременность у женщин в VII группе относительно VI осложнялась чаще гестационной анемией в 63,9% ($p_{VI-VII}=0,021$) и бактериальным вагинозом в 16,3% ($p_{V-VI}=0,019$).

Частота родов путем кесарева сечения (КС) возрастала с увеличением продолжительности БВП и была самой высокой у женщин VII группы – 54,1% относительно женщин V – 22,6% и VI – 32,3% групп ($p_{V-VI}=0,303$; $p_{VI-VII}=0,028$; $p_{V-VII}<0,001$).

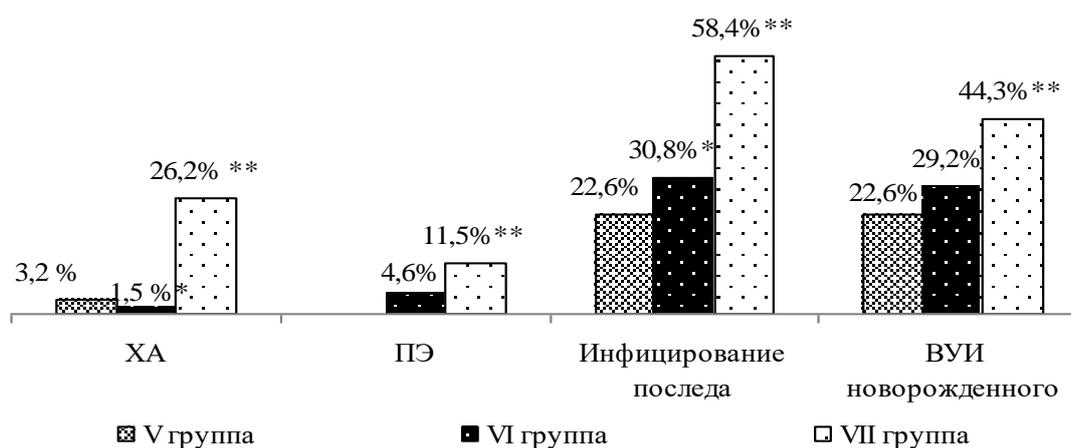
ПН регистрировалась в VII группе в 95,1% , в V – 80,6% и в VI – в 66,2% ($p_{V-VI}=0,029$; $p_{VI-VII}=0,538$; $p_{V-VII}=0,002$). Субкомпенсированная степень ПН была выше в VII группе – 82,8% по сравнению с V – 40% и VI – 32,6% группами ($p_{V-VI}=0,245$; $p_{VI-VII}<0,001$; $p_{V-VII}<0,001$).

У женщин VII группы по сравнению с женщинами из VI и V групп чаще регистрировалось инфицирование последа – 58,4%; 30,8%; 22,6% ($p_{V-VI}=0,262$; $p_{VI-VII}=0,043$; $p_{V-VII}=0,035$). С увеличением продолжительности БВП увеличивалась и частота гистологически подтвержденного плацентарного хориоамнионита (ХА) и составляла 0%; 10,8% и 22,9% ($p_{V-VI}=0,031$; $p_{VI-VII}=0,113$; $p_{V-VII}<0,001$). Относительно женщин V группы в VII группе статистически значимо чаще регистрировались такие инфекционные поражения последа, как: субхориальный интервиллузит 30,6% и 59,0% ($p_{V-VII}=0,003$), мембранит 3,2% и 22,9% ($p_{V-VII}=0,003$) и фунгикулит 12,9% и 32,8% в группах соответственно ($p_{V-VII}=0,016$).

У новорожденных VII группы регистрировалась более низкая оценка по шкале Апгар на 1 минуте – 6 баллов (интерквартил. размах 5–6 баллов) по сравнению с V – 7 баллов (интерквартил. размах 7–7 баллов) и VI – 7 баллов (интерквартил. размах 7–7 баллов) группами ($p_{VI-VII}<0,001$; $p_{V-VII}=0,007$). Также отмечалась более низкая оценка

по шкале Апгар на 5 минуте у новорожденных VII группы – 7 баллов (интеркварти. размах 6–8 баллов) относительно новорожденных VI группы – 8 баллов (интеркварти. размах 7–8 баллов, $p_{VI-VII} < 0,001$). Потребность новорожденных в респираторной поддержке в VII (32,5%) группе была статистически значимо выше по сравнению с V (18,7%) VI (17,6%) группами ($p_{V-VII} = 0,042$; $p_{VI-VII} = 0,049$). Средняя продолжительность госпитализации новорожденных в VII группе составляла 27 дней (интеркварти. размах 17–46 дней) и была статистически значимо больше по сравнению с новорожденными из V группы – 20 дней (интеркварти. размах 14–27 дней) и VI группы – 20 дней (интеркварти. размах 15–34 дня), ($p_{V-VII} = 0,001$; $p_{VI-VII} = 0,002$).

С увеличением продолжительности БВП более 7 суток увеличивалась частота развития в родах ХА, послеродового эндометрита (ПЭ), инфицирования последа и новорожденного (рисунок 1)



* $p_{VI-VII} < 0,05$; ** $p_{V-VII} < 0,05$.

Рисунок 1 – Частота инфекционных осложнений у женщин, инфицирования последа и ВУИ новорожденного

Таким образом, с увеличением продолжительности БВП более 7 суток статистически значимо увеличивалась частота инфекционных осложнений в родах, послеродовом периоде, инфицирования последа и внутриутробного инфицирования (ВУИ) у новорожденных.

Уровень стероидных гормонов и антител к ним и химическому канцерогену – бензо[а]пирену у женщин с ПРПО

В таблице 1 представлен уровень ЭС и ПГ, антител Ig классов А и G к ЭС и ПГ, химическому канцерогену БП у женщин III группы с ПРПО в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель и

у женщин IV группы без ПРПО в 22⁺⁰-36⁺⁶ недель (со СР и ПР – данные проспективного исследования).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика лабораторных данных женщин III и IV групп

Показатель	III группа– ПР+ПРПО (n=68)	IV группа (n=81)		
		IV группа (n=81)	СР без ПРПО (n=56)	ПР без ПРПО (n=25)
	Me	Me	Me	Me
Эстрадиол, нмоль/л	49,1	42,9	43,2	41,4
Прогестерон, нмоль/л	441	431	432,3	426,5
Ig A ЭС	5,6	4**	4,3*	3,83#
Ig A ПГ	2,9	3,1	3,2	2,70
Ig A БП	4,4	3,8	3*	4,2*#
Ig G ЭС	8,6	9,8	10,7	8
Ig G ПГ	5,6	5,3	6,1	4,9
Ig G БП	7,9	7,3	7,4	7,1

Примечание: * $p_{III-IV(СР)} < 0,05$; # $p_{III-IV(ПР)} < 0,05$; *# $p_{IV(СР)-IV(ПР)} < 0,05$; ** $p_{III-IV} < 0,05$

У женщин III группы статистически значимо был выше уровень АТ Ig A к ЭС по сравнению с женщинами IV группы; уровень АТ IgA к БП был выше у женщин III группы в отличие от женщин IV группы, которые родили в срок ($p^*=0,025$).

В IV группе между СР и ПР выявлены статистически значимые отличия между IgA к БП. В таблице 2 представлены соотношения исследуемых АТ Ig A и Ig G к ЭС, ПГ, БП в исследуемых группах.

Таблица 2 – Медианы соотношений АТ Ig A и Ig G к ЭС, ПГ, БП

Соотношения антител IgA, IgG	III группа (n=68) Me	IV группа (n=81) Me	P
IgA БП/ЭС	6382,5	4792,5	0,241
IgA БП/ПГ	5536,5	5638,5	0,040
IgA ЭС/ПГ	4980,5	6194,5	<0,001
IgG БП/ЭС	5849	5326	0,389
IgG БП/ПГ	5455	5720	0,018
IgG ЭС/ПГ	5566	5609	0,052

Медиана соотношений АТ Ig A–БП/ПГ ($p < 0,05$), Ig A–ЭС/ПГ ($p < 0,001$) IgG БП/ПГ ($p < 0,05$) была статистически значимо выше у женщин III группы.

Определены пороговые значения статистически значимых антител и их соотношений, выявлено, что $IgA-ЭC >5$ ($p < 0,001$, $AUC=0,69$), $IgA-ЭC/IgA-ПГ > 2$ ($p < 0,001$, $AUC=0,85$ и $OR=4,7$) и $IgG-БП/IgG-ПГ > 1$ ($p=0,034$, $AUC=0,86$ и $OR=2,6$) наблюдались статистически значимо чаще в III по сравнению с IV группой.

Установлена статистически значимая сильная положительная связь между $IgG-БП/ЭC$; $IgG-БП/ПГ$ и $IgG-ЭC/ПГ$ у женщин с ПРПО при недоношенной беременности.

Выявлена выявлена статистически значимая сильная связь между проживанием в селе (наличие печного отопления) и АТ $IgG - БП$, в отношении корреляционной зависимости курения и $IgA - БП$ выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь средней силы.

Комплексная программа прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности

При помощи логистической регрессии выявлено 10 факторов, совокупность которых определила риск ПРПО при недоношенной беременности (таблица №3).

Таблица 3 – Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей ПРПО при недоношенной беременности

Показатель	B	Станд.ошибка	χ^2 Вальда	Знч.
Место жительства	-0,662	0,200	10,919	0,001
Образование	-0,291	0,078	13,772	<0,001
ИМТ до беременности	0,112	0,031	13,113	<0,001
Курение	2,273	0,338	34,322	<0,001
Хроническая ЖДА	2,762	0,509	29,473	<0,001
ПР в анамнезе	4,063	1,072	14,362	<0,001
Хламидиоз в анамнезе	1,935	0,898	4,643	0,031
Угроза выкидыша ≥ 2	2,853	0,503	32,208	<0,001
ИЦН	2,122	0,990	4,595	0,032
ББ	2,444	0,493	24,597	<0,001
Константа	-2,222	0,824	7,267	0,007

Программа тестирована на независимой выборке (200 женщин), чувствительность программы составила 85,3%, а специфичность – 76,5%. Комплексное определение в группе риска трех иммунологических показателей: АТ

IgA к эстрадиолу, соотношения IgA–эстрадиол/ IgA–прогестерон, соотношения IgG–бензо[а]пирен/ IgG–прогестерон имеет чувствительность – 86,5%, а специфичность – 83,1% в прогнозировании ПРПО.

На основании полученных результатов исследования разработан алгоритм прогнозирования риска ПРПО, основанный на дифференцированном подходе к формированию группы риска по ПРПО и ее динамическом расширенном антенатальном мониторинге (рисунок 2).

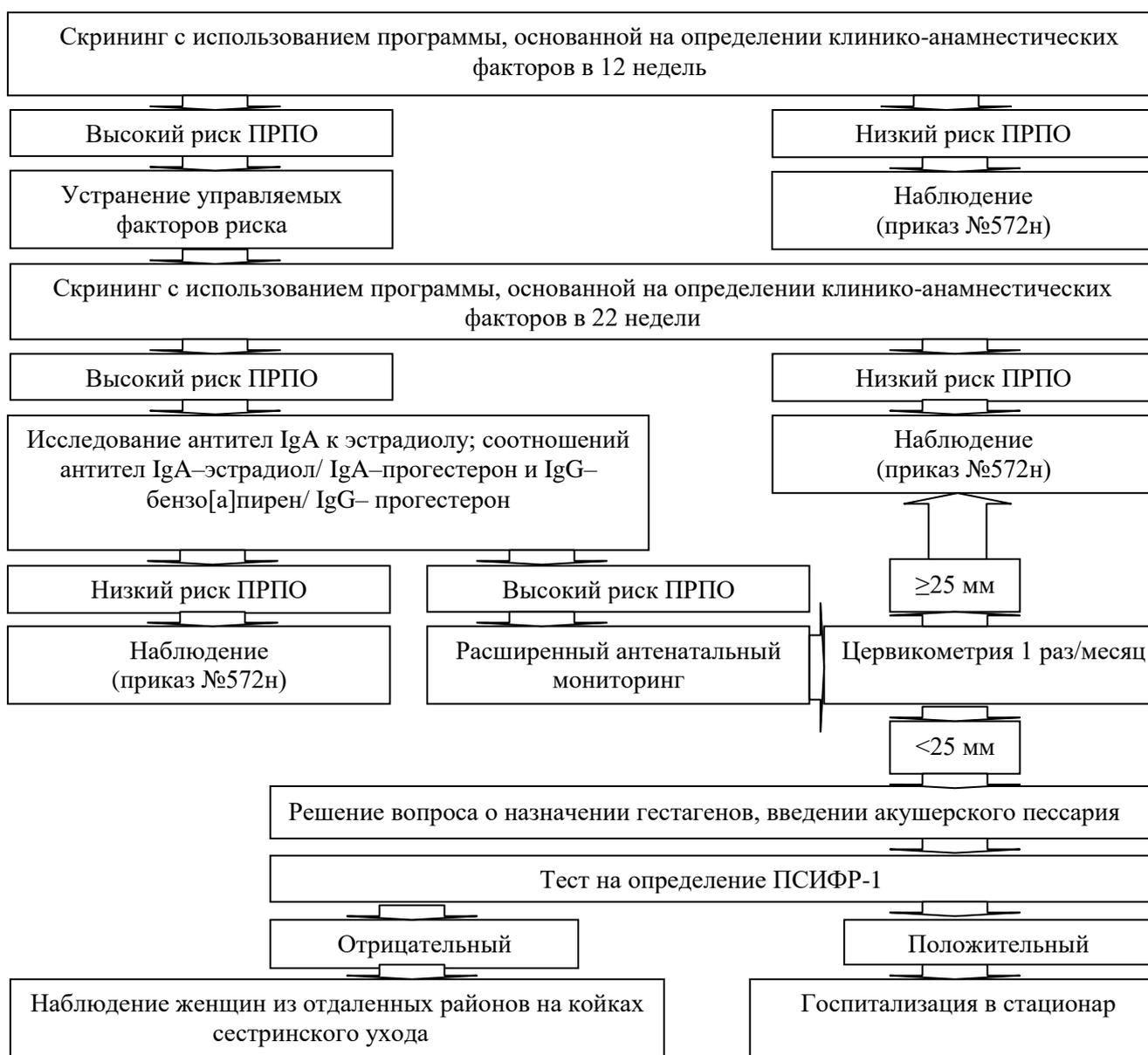


Рисунок 2 – Алгоритм прогнозирования и ведения пациенток с риском ПРПО

Таким образом, в результате проведенного исследования разработан комплексный подход к прогнозированию ПРПО, основанный на компьютерном

анализе клинико–анамнестических и оценке иммунологических показателей, обладающий высокой прогностической ценностью. Кроме того, определена продолжительность относительно «безопасного» БВП, что позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток с недоношенной беременностью и ПРПО.

ВЫВОДЫ

1. С увеличением продолжительности безводного периода более 7 суток статистически значимо увеличивается частота осложнений в родах (32,8%), хориоамнионита (26,2%), послеродового эндометрита (11,5%), родоразрешения путем операции кесарева сечения (54,1%), проведения гистероскопии (11,5%) и инструментальной ревизии полости матки (21,3%) в послеродовом периоде. У новорожденных, рожденных женщинами с безводным периодом более 7 суток, частота внутриутробного инфицирования составляет 44,3%, в том числе врожденной пневмонии – 42,6%, менингоэнцефалита – 14,8%, конъюнктивита – 9,8%, что значимо выше, чем у новорожденных, рожденных женщинами с меньшей продолжительностью безводного периода.

2. Частота инфицирования последа увеличивается с удлинением безводного периода и составляет у женщин с безводным периодом более 7 суток 58,4%, статистически значимо чаще регистрируется плацентарный хориоамнионит (22,9%), субхориальный интервиллузит (59,0%), мембранит (22,9%), фунгикулит (32,8%), гиперпластическая форма (24,6%) и субкомпенсированная степень плацентарной недостаточности (82,8%) относительно женщин с меньшей продолжительностью безводного периода.

3. У женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности регистрируется повышенный уровень антител IgA к эстрадиолу, повышенного уровня соотношений антител IgA–бензо[а]пирен/IgA–прогестерон, IgA–эстрадиол/IgA–прогестерон и IgG–бензо[а]пирен/IgG–прогестерон, а наличие антител к бензо[а]пирену можно считать одним из факторов, запускающих патогенез преждевременных родов.

4. Основными клинико-анамнестическими факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности являются

преждевременные роды в анамнезе (ОШ=48,3), истмико–цервикальная недостаточность во время беременности (ОШ=26,7), хламидиоз (ОШ=11,4) и хроническая железодефицитная анемия в анамнезе (ОШ=9,2), бессимптомная бактериурия во время беременности (ОШ=7,7), проживание в сельской местности (ОШ=4,7), рецидивирующая угроза выкидыша (ОШ=3,5), низкий уровень образования (ОШ=3,3), курение (ОШ=2,3), избыточная масса тела (ОШ=1,9); иммунологическими факторами - наличие АТ IgA к эстрадиолу > 5 УЕ (ОШ=3,4); соотношение IgA–эстрадиол/ IgA–прогестерон>2 (ОШ=4,7) и соотношение IgG–бензо[а]пирен/ IgG– прогестерон >1 (ОШ=2,6).

5. Разработанная компьютерная программа «Клинико–анамнестический прогноз ПРПО» протестирована на независимой выборке и обладает чувствительностью 85,3%, специфичностью– 76,5%. Комбинированное применение в группе риска 3-х иммунологических показателей: антител IgA к эстрадиолу, соотношения IgA–эстрадиол/ IgA–прогестерон, соотношения IgG–бензо[а]пирен/ IgG– прогестерон, имеет чувствительность – 86,5%, специфичность – 83,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании беременности для профилактики преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности следует исключить курение, скорректировать массу тела, хроническую железодефицитную анемию, бактериальный вагиноз. Следует обратить внимание на уменьшение воздействия бензо[а]пирена (исключить активное и пассивное курение, оптимизировать условия пребывания в окружающей среде и т.д.).

2. Для прогнозирования риска преждевременного разрыва плодных оболочек в недоношенном сроке беременности целесообразно использовать компьютерную программу «Клинико–анамнестический прогноз ПРПО» и определять антитела IgA к эстрадиолу, IgA и IgG к прогестерону, Ig A и IgG к бензо[а]пирену.

3. Пациентки с высоким риском преждевременного разрыва плодных оболочек в недоношенном сроке беременности согласно программе «Клинико–анамнестический прогноз ПРПО» и при наличии антител IgA к эстрадиолу > 5 УЕ; соотношения IgA–эстрадиол/ IgA–прогестерон>2 и соотношения IgG–бензо[а]пирен/

IgG– прогестерон >1 и проживающие в отдаленных районах, нуждаются в расширенном антенатальном уходе.

4. Подход к выбору продолжительности пролонгирования беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в недоношенном сроке должен быть индивидуальным, однако его увеличение более 7 суток должно проводиться под четким контролем и быть строго обоснованным.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах:

1. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек/ Н. В. Артымук, Н. Н.Елизарова, В. И. Черняева, С. В. Рыбников // *Мать и Дитя в Кузбассе.* – 2015. – № 2. – С. 98–102.

2. Особенности беременности, родов и состояния новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности / Н. В. Артымук, Н. Н. Елизарова, Н. Б. Колесникова и др. // *Гинекология.* – 2016.– № 1. – С. 64–67.

3. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности/ Н. Н. Елизарова, Н. В. Артымук, Е. Г. Поленок и др. // *Мать и Дитя в Кузбассе.* – 2016. – № 4. – С. 23–27.

4. Артымук, Н. В. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области / Н. В. Артымук, Н. Н. Елизарова // *Фундам. и клин. медицина.*– 2016.– Т. 1, № 2.– С.6–11.

5. Артымук, Н. В. Особенности морфологии плаценты и состояния новорожденных у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности/ Н. В. Артымук, Н. Н. Елизарова // *Охрана материнства и детства.*– 2016.– № 1.– С.48–52.

Тезисы:

6. Artymuk, N. Outcomes of preterm labor in women with preterm premature rupture of membranes/ N. Artymuk, N. Elizarova, N. Kolesnikova // *J. Perinat. Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 756. DOI 10.1515/jpm–2013–2003

7. Elizarova, N.N. Outcomes in women with preterm premature rupture of membranes with term gestation 22–36,6 weeks depending on duration of waterless period / N. N. Elizarova// *Проблемы медицины и биологии : материалы межрегион. науч.–практ. конф. молодых учёных и студентов с междунар. участием (г. Кемерово, 18–19 апр. 2013 г.).– Кемерово, 2013. – С.199.*

8. Elizarova, N.N. The state of neonates born by women with preterm premature rupture of membranes/ N. N. Elizarova // *Проблемы медицины и биологии : материалы межрегион. науч. –*

практ. конф. молодых учёных и студентов с междунар. участием (г. Кемерово, 14–15 апр. 2016 г.). – Кемерово, 2016. – С.125.

9. Артымук, Н. В. Влияние различной продолжительности безводного периода на исходы беременности женщин с преждевременными родами, осложненными дородовым излитием околоплодных вод / Н. В. Артымук, Н. Н. Елизарова // Амбулаторно–поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика: сб. тез.– Москва, 2016. – С. 14–15.

10. Елизарова, Н. Н. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности / Н. Н. Елизарова // XI Международная (XX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых: сб. тез. – Москва, 2016. – С. 25–26.

11. Risk factors of preterm premature rupture of membranes/N. N. Elizarova, E. A. Dubrovskaya, E. S. Botyleva, Sh. O. Mongush// Проблемы медицины и биологии : материалы межрегион. науч. – практ. конф. Молодых учёных и студентов с междунар. участием (г. Кемерово, 14–15 апр. 2016 г.). – Кемерово, 2016. – С. 263.

12. Artymuk, N. Premature rupture of membranes: outcomes of preterm pregnancies and deliveries / N. Artymuk, N. Elizarova, V. Chernyaeva // Birth– Clinical Challenges in Labor and Delivery: conference (Beijing, China, 8–9 apr., 2016). –Beijing (China), 2016. – Submission ID 014.

13. Артымук, Н.В. Образование антител к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности / Н.В. Артымук, Н.Н. Елизарова // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству тез. III Общерос. конф. с междунар. участием (г. Санкт–Петербург, 9–11 февр. 2017 г.). – Санкт–Петербург, 2017. – С.37.

Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ:

14. Елизарова, Н.Н. Программа по прогнозированию иммунологических факторов риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности (Иммунологический прогноз ПРПО)/ Н.Н. Елизарова, Н.В. Артымук, В.И. Иванов//Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017610029 от 03.03.2017 г.

15. Елизарова, Н.Н. Программа по прогнозированию клинико–анамнестических факторов риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности (Клинико–анамнестический прогноз ПРПО)/ Н.Н. Елизарова, Н.В. Артымук, В.И. Иванов//Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017610189 от 02.03.2017 г.

Методические рекомендации:

16. Елизарова, Н.Н. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: факторы риска и система прогнозирования: метод. рекомендации/ Н.Н. Елизарова, Н.В. Артымук.– Кемерово, 2017.–21с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ – аутоантитела

АТ – антитела

БВП – безводный период

БП – бензо[а]пирен

ВПП – врожденные пороки развития плода

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ГПК – гормоноподобные ксенобиотики

ЖДА – железодефицитная анемия

ИЦН – истмико–цервикальная недостаточность

КС – кесарево сечение

МЭ – менингоэнцефалит

НЭК – некротический энтероколит

ПГ – прогестерон

ПР – преждевременные роды

ПЭ – послеродовый эндометрит

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ЭС – эстрадиол

ХА – хориоамнионит