

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

НІТОЧКО КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.33-022.7-06:618.396:618.346-007.251]-036-084

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ
ПРИ НЕДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРЕДЧАСНОМУ
РОЗРИВІ НАВКОЛОПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Посохова Світлана Петрівна,
доктор медичних наук,
професор

ОДЕСА – 2014

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ПЕРЕДЧАСНИЙ РОЗРИВ НАВКОЛОПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ НЕДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ (огляд літератури та вибір напрямків дослідження)	11
1.1. Етіологія та патогенез передчасних пологів.....	11
1.2. Основні патогенетичні аспекти передчасного розриву навколоплодових оболонок (ПРПО).....	14
1.3. Клінічний перебіг вагітності та пологів при передчасному розриві навколоплодових оболонок.....	21
1.4. Профілактика внутрішньоутробного інфікування плода при ПРПО та недоношеній вагітності на сучасному етапі.....	26
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	36
2.1. Загально-клінічні методи дослідження.....	38
2.2. Бактеріоскопічні, бактеріологічні, серологічні та молекулярно – генетичні методи дослідження.....	40
2.3. Спеціальні акушерські методи дослідження.....	44
2.4. Методи морфологічного дослідження посліду та пуповини.....	49
2.5. Методи лікування і застосована апаратура.....	50
2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	52
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ.....	55

3.1. Клінічне обстеження вагітних з ПРПО у терміні вагітності 22 – 34 тижні.....	55
3.2. Перебіг вагітності та пологів у обстежених жінок з ПРПО.....	63
3.3. Антенатальна оцінка стану фето-плацентарного комплексу у обстежених вагітних.....	69
3.4. Стан здоров'я недоношених новонароджених від матерів з ПРПО у термінах вагітності 22 – 34 тижні.....	72

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ.....88

4.1. Особливості перебігу вагітності у обстежених вагітних.....	88
4.2. Прогностичні ознаки внутрішньоутробного інфікування плода.....	97
4.3. Термін та методи розродження обстежених вагітних.....	106
4.4. Стан здоров'я недоношених новонароджених при передчасних пологах та ПРПО.....	109

РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ (аналіз та узагальнення результатів дослідження).....123

5.1. Антенатальний нагляд за вагітними – важливий фактор для попередження ПРПО та передчасних пологів.....	123
5.2. Оцінка прогностичних факторів внутрішньоутробного інфікування плода при недоношеній вагітності.....	127

5.3. Вплив тривалості безводного проміжку та терміну розродження на частоту внутрішньоутробного інфікування плода.....	131
5.4. Особливості перебігу періоду адаптації недоношених новонароджених.....	133
5.5. Оцінка ефективності комплексного лікування у разі ПРПО при недоношеній вагітності.....	135
5.6. Комплексний підхід до прогнозування та зниження частоти внутрішньоутробного інфікування плода при недоношеній вагітності та ПРПО.....	138
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	143
ВИСНОВКИ.....	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	154

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема передчасних пологів у сучасному акушерстві та перинатології залишається однією з найбільш актуальних, має не тільки медичний, але і соціальний аспект, що обумовлено несприятливими перинатальними наслідками для дітей. Причинами перинатальної смертності у 50 – 70% випадків є ускладнення, зумовлені передчасними пологами (Запорожан В. М., Чайка В. К., Маркін Л. Б. та ін., 2013). Захворюваність та смертність недоношених дітей у 40 разів вища, ніж у доношених (Oh K. J., 2010; Сухих Г. Т. та ін., 2013). Мертвонародження при передчасних пологах відбуваються у 8 – 13 разів частіше, ніж при своєчасних (Сидельникова В. М., 2010; Радзинський В. Є., 2011). Частота передчасних пологів у світі не має тенденції до зниження і становить від 5% до 12%, що збігається із середньою частотою передчасних пологів в Україні (Пирогова В. І., 2009; Ткаченко Л. В., 2012; Фаткуллін І. Ф., 2012; R. Romero, 2012). Щорічно у світі народжується близько 15 млн. недоношених дітей (Blencowe H., Cousens S. et al., 2013).

Рівень перинатальної захворюваності та смертності при передчасних пологах залежить від гестаційного віку та маси плода, а також від перебігу вагітності та пологів. Особливе місце в структурі перинатальної захворюваності та смертності недоношених займають пологи на тлі передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) та тривалого безводного проміжку. ПРПО спостерігається у 10 – 15% пологів в термінах вагітності від 22 до 42 тижнів (Венцківський Б. М. і співавт., 2005) та обумовлює розвиток пологової діяльності у 18 – 50% усіх передчасних пологів, має поліетіологічну природу (Mohr T., 2009; Ткаченко Л. В. та ін., 2012; Баєв О. Р. та ін. 2013; Запорожан В.М. і співавт., 2013). Інфекційний фактор відіграє ключову роль у передчасному вилитті навколоплодових вод (Жук С. І. і співавт., 2009; Waters T. P., 2011; Ходжаєва З. С., 2012).

Складну, не до кінця вирішену проблему для акушерської практики становить вилиття навколоплодових вод у термінах між 22 та 34 тижнями вагітності. При пролонгуванні недоношеної вагітності у разі ПРПО найбільш небезпечним

ускладненням є можливість інфікування порожнини матки, розвиток хоріонамніоніту, інфікування плода та новонародженого. При цьому небезпека інфекційного ураження тим вища, чим менше гестаційний вік плода (Макаров О. В., 2011; Waters T., 2011).

Недоношені новонароджені мають значний ризик смерті, респіраторного дистрес-синдрому, гіпотермії, гіпоглікемії, гіпербілірубінемії, метаболічного ацидозу, геморагічного синдрому, некротичного ентероколіту, інфекційних захворювань, внутрішньочерепних крововиливів (Лінчевський Г. Л., 2007; Яцик Г. В., 2008; Лебедєва О. В., 2012; Маркін Л. Б. і співавт., 2014).

На сучасному етапі виділяють дві основні тактики ведення недоношеної вагітності на фоні ПРПО: активну та очікувану. Прихильники активної тактики вказують на високу частоту розвитку хоріонамніоніту, внутрішньоутробної інфекції плода, інших негативних постнатальних наслідків при пролонгуванні вагітності та на необхідність індукції пологів (Tita A.T., 2010; Ходжаєва З. С. та ін., 2012; Fujiwara A., Fukushima K. et. al., 2014; Лакатош В. П. та співавт., 2014). Очікувальна тактика полягає в максимальному пролонгуванні вагітності з метою досягнення плодом більшого гестаційного віку та маси тіла при народженні (Козлов П. В., Макаров О. В., 2012; Веропотвелян П. М. та співавт., 2013). Вибір раціональної тактики ведення недоношеної вагітності у разі ПРПО є складною проблемою, оскільки потрібно враховувати співвідношення ризику інфекції при пролонгуванні вагітності та ризику і наслідків народження недоношеного плода.

Враховуючи сучасні погляди на ПРПО при недоношеній вагітності, одним із основних завдань практичного акушерства є своєчасне визначення ранніх прогностично значущих маркерів внутрішньоутробного інфікування (ВУІ), вибір оптимального терміну розродження, а також обґрунтування лікувальної тактики для покращання перинатальних наслідків.

Зв'язок роботи з програмами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом НДР "Сучасний стан діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи та вдосконалення діагностично -

лікувальних заходів із залученням сучасних технологій" (№ державної реєстрації 0107U011178) кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету. Автор є співвиконавцем теми.

Мета дослідження.

Зниження перинатальної та малюкової захворюваності і смертності при недоношеній вагітності та ПРПО шляхом визначення прогностичних факторів внутрішньоутробного інфікування плода та розробки комплексного підходу до ведення вагітності, пологів та вибору терміну розродження.

Задачі дослідження.

1. Визначити частоту та прогностичні фактори ризику передчасного вилиття навколоплодових вод при недоношеній вагітності.

2. Вивчити перинатальні наслідки у недоношених дітей в залежності від тривалості безводного проміжку.

3. Дослідити стан мікробіоценозу пологових шляхів та його зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності.

4. Визначити прогностичні маркери та фактори внутрішньоутробного інфікування плода при ПРПО з метою своєчасного розродження.

5. Патогенетично обґрунтувати метод профілактичного лікування з метою попередження внутрішньоутробного інфікування плода при ПРПО та недоношеній вагітності.

6. Узагальнити та оцінити ефективність запропонованого методу профілактичного лікування та терміну розродження при ПРПО та недоношеній вагітності.

7. Розробити рекомендації для практичного застосування при ПРПО та недоношеній вагітності.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності та пологів у разі ПРПО в термінах 22 – 34 тижні, прогностичні ознаки внутрішньоутробного інфікування плода.

Предмет дослідження: клініко - анамнестичні дані, особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з ПРПО в термінах 22 – 34 тижні, мікробіоценозпологових шляхів, стан здоров'я новонароджених.

Методи дослідження: клініко-епідеміологічні (ретроспективні, проспективні), антропометричні, мікробіологічні, молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція), серологічні, біохімічні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна роботи.

Уточнено наукові дані про фактори ризику ПРПО при недоношеній вагітності (22 – 34 тижні), прогностичні ознаки ВУІ плода, оптимальну тривалість безводного проміжку в залежності від терміну гестації на момент ПРПО та роль мікробіоценозупологових шляхів при реалізації ВУІ у недоношених новонароджених. Зокрема встановлено, що достовірно підвищує ризик народження дітей із вродженою інфекцією присутність упологових шляхах вагітних жінок із ПРПО *Mycoplasma genitalium* (ВШ 17,56, 95% ДІ 4,64 - 71,01), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77, 95% ДІ 3,39 - 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95%ДІ 2,72 - 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,9, 95% ДІ 2,72 - 26,29).

Удосконалено тактику ведення недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО в термінах 22 – 34 тижні, яка, на відміну від відомих, включала в себе додаткове визначення ранніх прогностично значущих маркерів реалізації ВУІ з метою своєчасного розродження (індекс амніотичної рідини < 3 см (ВШ 55,20, 95%ДІ 12,50 - 276,57), підвищення рівня С – реактивного білка > ++ (ВШ 110,07, 95%ДІ 18,63 - 865,36), зниження концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л (ВШ 158,7, 95%ДІ 24,56 - 1378,19), порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода (ВШ 77,56, 95%ДІ 13,21 – 599,98)), скорочення тривалості безводного проміжку до 168 годин після 28 тижня вагітності, застосування розробленого профілактичного лікування (комбінація традиційної антибіотикопрофілактики цефалоспоринами II покоління з макролідами, місцева терапія та пробіотики), що дозволило знизити неонатальну смертність серед недоношених дітей у 2,9 рази,

знизити загальну частоту вродженої інфекції у недоношених новонароджених в 2,5 рази, а в термінах гестації після 28 тижня – в 3,9 рази.

Практичне значення роботи.

Для лікарів акушерів – гінекологів запропоновано комбіноване профілактичне лікування та комплекс заходів, спрямованих на попередження вродженої інфекції при ПРПО та недоношеній вагітності, що дозволило знизити неонатальну захворюваність і смертність серед недоношених новонароджених.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб прогнозування внутрішньоутробної інфекції плода при недоношеній вагітності та передчасному розриві плодових оболонок: виражене маловоддя (ІАР < 3 см), підвищення рівня С – реактивного білка > + +, зниження концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л є достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та ПРПО (Патент України № 91252).

Результати дослідження набули впровадження в навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету, в практику Одеського обласного перинатального центру, пологового будинку № 5 м. Одеси, Одеського обласного центру планування сім'ї, жіночої консультації № 14 м. Одеси.

Особистий внесок здобувача

Автором самостійно обрана тема дослідження, сформульовані мета та задачі для її вирішення, проведений огляд літератури та визначена актуальність обраного напрямку дослідження. Розроблені спеціальні карти обліку обстежених пацієнток. Відповідно до мети та задач обрано методи обстеження вагітних, відбір пацієнток та розподіл їх по групах. Автором проведено обстеження вагітних та їх лікування. Визначені прогностичні ознаки реалізації внутрішньоутробного інфікування плода у вагітних з ПРПО. Розроблена схема комплексного профілактичного лікування та

запропоновані оптимальні терміни розродження. На підставі статистичної обробки та узагальнення отриманих результатів дослідження самостійно сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: XXII Європейському конгресі з перинатальної медицини (Гранада, Іспанія, 2010), XIII Світовому конгресі "Контраверсії в акушерстві та гінекології" – COGI (Берлін, Німеччина, 2010), XXIII Європейському конгресі з перинатальної медицини (Париж, Франція, 2012), XX Світовому конгресі Міжнародної Асоціації акушерів-гінекологів – FIGO (Рим, Італія, 2012), XI Світовому конгресі з перинатальної медицини (Москва, Росія, 2013), XVIII Світовому конгресі "Контраверсії в акушерстві та гінекології" – COGI (Відень, Австрія, 2013), XXIII Європейський конгресі акушерів-гінекологів – EBCOG (Глазго, Шотландія, 2014), XIII з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України (Одеса, 2011), науково-практичних конференціях: Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології (Судак, 2010, 2012), обласних науково-практичних конференціях (Одеса, 2012 – 2013).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 11 робіт, у тому числі 6 статей у фахових виданнях, з яких 1 – самостійна, 2 статті у зарубіжних виданнях, 1 патент на винахід, 2 тези доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 178 сторінках (основний текст – 145 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, 3 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 220 джерел, з яких 92 – кирилицею, 128 – латиницею. Роботу ілюстровано 26 таблицями та 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ПЕРЕДЧАСНИЙ РОЗРИВ НАВКОЛОПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ НЕДОНОШЕНІЙ ВАГТІНОСТІ

(огляд літератури та вибір напрямків дослідження)

1.1. Етіологія та патогенез передчасних пологів.

Серед проблем сучасного акушерства невиношування вагітності та передчасне розродження займає одне з провідних місць. Частота передчасних пологів коливається у межах від 4 до 25% і, незважаючи на чисельні та високоефективні методи діагностики та лікування, не має тенденції до зниження [1, 2, 38, 53, 59, 66, 70, 75, 80, 88, 90, 94, 103, 121, 132]. Передчасні пологи (ПР) є найбільш частою причиною перинатальної захворюваності та смертності. Перинатальна смертність недоношених новонароджених в 33 рази вища, ніж у доношених, а мертвонароджуваність має місце в 8-13 разів частіше, порівняно з терміновими пологами [1, 2, 7, 70, 75]. Особливе значення в структурі перинатальної захворюваності та смертності мають передчасні пологи на фоні передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) та тривалого безводного проміжку [1, 2, 4, 9, 11, 12, 14, 29, 35, 38, 48, 54, 55, 58, 69, 88, 121, 132, 171, 191, 213].

Згідно з визначенням ВОЗ, передчасними є пологи з 22 до 37 тижнів вагітності: термін гестації 22 - 27 тижнів – дуже ранні передчасні пологи, 28 -33 тижні – ранні передчасні пологи, 34 - 37 тижнів – передчасні пологи. Такий розподіл має сенс, оскільки причини, що викликають початок пологової діяльності, методи лікування та наслідки для новонароджених відрізняються у ці періоди вагітності. За даними літератури, дуже ранні передчасні пологи частіше за все обумовлені істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН), інфікуванням нижнього полюсу плодового міхура та передчасним його розривом. У цій групі надзвичайно висока перинатальна захворюваність та смертність новонароджених з екстремально низькою масою тіла та незрілими легенями, а наявність інфекції у пологових шляхах виключає можливість тривалого пролонгування такої вагітності [1, 2, 73 – 75].

Передчасні пологи в термінах гестації 28 – 34 тижні обумовлені більш різноманітними причинами. У більшості цих жінок можлива очікувальна тактика та пролонгування вагітності, а наслідки для плода більш сприятливі.

Причини передчасних пологів у 34 – 37 тижнів ще більш мультифакторіальні, процент інфікованості жінок значно менший, ніж у попередніх групах, першовагітних більше 50%, прогноз для плода сприятливий [75].

Передчасні пологи можуть бути спонтанними (70 – 80%) або індукованими (20 – 30%), коли через низку причин (тяжка соматична патологія матері, багатопліддя, гестоз та ін.) проводять дострокове розродження, частіше шляхом кесаревого розтину. Тактика лікування у цих групах також суттєво відрізняється. До загальноприйнятих факторів ризику передчасних пологів відносяться: причини, пов'язані зі станом здоров'я матері – ендокринні порушення, інфекційні захворювання, патологія матки (вади розвитку та порушення функції статевих органів, істміко-цервікальна недостатність, пухлини, рубець на матці, тощо), системні захворювання (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, порушення функції печінки, нирок, тощо), оперативні втручання під час вагітності; причини, пов'язані зі станом здоров'я плода – генетичні захворювання, уроджені аномалії та вади розвитку плода; фактори, спричинені особливостями перебігу вагітності – імунологічні порушення в організмі вагітної, гестоз, плацентарна дисфункція, аномалії прикріплення плаценти та її передчасне відшарування, неправильне положення плода в матці, передчасний розрив плодових оболонок, багатоплідна вагітність, багатоводдя, несумісність за резус-фактором. Інші причини – це низьке соціально-економічне положення родини, невлаштованість подружнього життя, належність вагітної до іншої раси, ніж європеїдна, дефіцит маси тіла у жінки під час вагітності, вік вагітної менше 18 або більше 35 років, куріння, вживання алкоголю, наркотиків, недбалий догляд за вагітною жінкою, важкі умови праці, стреси, травми, передчасні пологи в анамнезі (частота рецидивів 17 – 37%), перенесені раніше аборти, самовільні викидні. Майже 30% передчасних пологів відбувається без визначеної причини [1, 2, 14, 35, 38, 53, 58, 66, 68, 75, 86, 109, 132].

Передчасні пологи – це мультифакторіальна патологія, однак аналіз механізмів її розвитку дозволяє виділити 4 основні причини:

1) Інфекція - гостра, хронічна, системна, висхідна; бактеріальна та/або вірусна.

2) Стрес матері та/або плода, обумовлений екстрагенітальною патологією, ускладненнями вагітності, плацентарною дисфункцією, що призводить до підвищення рівня кортикотропін-релізинг-гормону плодового та/або плацентарного походження.

3) Тромбофілічні порушення, що призводять до відшарування плаценти та утворення тромбозів у ній. Високий рівень тромбіну може спровокувати підвищення продукції простагландинів, активацію протеаз та відшарування плаценти.

4) Перерозтягнення матки внаслідок багатоводдя, багатоплідної вагітності, вад розвитку матки та інфантилізму, що ведуть до активації рецепторів окситоцину, викиду інтегринів, виникненню «щільних» контактів та, як наслідок, до розвитку передчасної пологової діяльності.

В більшості випадків має місце поєднання цих факторів [75].

Основною причиною передчасних пологів (до 40%) більшість авторів називає урогенітальну інфекцію через погіршення екологічної ситуації, зростання частоти імунодефіцитних станів та стресових ситуацій [1, 17, 39, 53, 55, 58, 66, 70, 75, 91, 132]. Висхідна урогенітальна інфекція стимулює розвиток запальної реакції, внаслідок якої вивільнюються біологічно активні речовини – цитокіни, у тому числі інтерлейкіни (ІЛ – 1, ІЛ – 6) і ФНП з клітин ендотелію. В свою чергу, ці цитокіни стимулюють наступне утворення простагландину, який і є головною гуморальною причиною розвитку передчасних пологів. Патологічними збудниками урогенітальних інфекцій є гонококи, хламідії, уреаплазми, трихомонади, мікроорганізми, що викликають бактеріальний вагіноз, бліда трепонема, мікоплазми. Дані літератури щодо ролі конкретних збудників у патогенезі передчасних пологів різняться [1, 8, 19, 21, 36, 48, 55, 101, 106, 135, 137, 139, 152,

166, 219]. Інфекційні захворювання іншої локалізації, у тому числі і вогнища хронічної інфекції, також пов'язують із розвитком передчасних пологів [1, 2, 75].

Серед аутоімунних аспектів передчасних пологів та невиношування вагітності в останні роки надається провідна роль антифосфоліпідному синдрому (АФС), який поєднує клінічні ознаки та лабораторні дані: наявність антифосфоліпідних антитіл у поєднанні з венозним та артеріальним тромбозом, синдромом втрати плода, імунної тромбоцитопенії та/або неврологічних розладів. До інших ускладнень в акушерсько-гінекологічній практиці, пов'язаних із АФС, відносять гестози, плацентарну недостатність та внутрішньоутробну затримку росту плода (ЗРП), передчасне відшарування плаценти, невдалі спроби штучного запліднення. Етіологічні чинники цього синдрому до кінця не з'ясовані [1, 20, 37, 66, 75].

Передчасні пологи настають унаслідок патологічних процесів або ідіопатичної ранньої активації пологової діяльності. Навіть на сучасному етапі патогенез передчасних пологів до кінця не вивчено, механізм початку пологів пояснюється різними теоріями: зниженням рівня прогестерону, окситоцинової стимуляції та децидуальної активації [58, 66, 75, 132].

Факторами ризику перинатальної захворюваності та смертності при передчасних пологах є термін гестації та маса плода, особливості перебігу самих передчасних пологів. Цими факторами є неправильне положення та передлежання плода, тазове передлежання, відшарування нормально та низько розташованої плаценти, швидкі або стрімкі пологи, які у 5 разів збільшують ризик перинатальної смертності при недоношеній вагітності, передчасний розрив плодових оболонок. Висока перинатальна захворюваність та смертність пов'язані не тільки з недоношеністю дитини, але й з тими причинами, що викликали передчасні пологи [75].

Таким чином, за відсутності знання причин розвитку передчасної пологової діяльності не може бути успішного лікування цієї проблеми.

1.2. Основні патогенетичні аспекти передчасного розриву навколоплодових оболонок

Одне з провідних місць у поліетіологічній структурі причин передчасних пологів займає передчасний розрив плодових оболонок та пологи на фоні тривалого безводного проміжку [1, 2, 9, 48, 75, 171]. ПРПО є однією з найбільш частих причин ініціації пологової діяльності. За даними різних досліджень частота передчасного розриву амніона при недоношеній вагітності коливається в широких межах – від 2,7 до 43,9% і навіть 56% [1, 2, 14, 38]. За даними російських авторів (В.М. Сидельнікова, Г.Т. Сухих, 2010) до 30% передчасних пологів пов'язані із ПРПО.

ПРПО має поліетіологічну природу. Загальноприйняті клініко-анамнестичні фактори ризику ПРПО співпадають з факторами ризику передчасних пологів. В деяких дослідженнях вказується на вплив кліматичних факторів та біологічних циркадних ритмів на частоту ПРПО [171, 178, 213]. Ризик ПРПО зростає прямо пропорційно важкості перевтоми на роботі у жінок, що народжують вперше. Несприятливими професіями є ті, що пов'язані з важкою фізичною працею, довготривалим статичним напруженням, розумовою перевтомою [14, 53, 86]. Спричиняти розрив оболонок можуть також набуті та вроджені форми дефіциту колагену, у тому числі і генетично обумовлені синдроми порушення колагенуутворення (синдром Ehler-Danlos), що характеризуються підвищенням еластичності шкіри та суглобів за рахунок різноманітних дефектів синтезу та структури колагену. За даними інших досліджень провідна роль при ПРПО належить глюкокортикоїдам, які виділяються в амніотичних оболонках у відповідь на мікробне інфікування та парадоксально стимулюють секрецію простагландинів із подальшим запуском каскаду патологічних реакцій та ПРПО [55, 75, 107, 116, 126, 151, 162, 164, 166, 171, 189, 210, 211].

Згідно з генетичною теорією ПРПО існує поліморфізм окремих генів, які відповідають за синтез певних металопротеїназ, що можуть сприяти деградації колагену та ПРПО [75, 171].

Також у генезі ПРПО важливе значення має зниження активності антиоксидантної системи та дефіцит вітамінів і мікроелементів. За результатами досліджень L.S. Alger та M.J. Pupkin на процес росту та дозрівання компонентів сполучної тканини у плодових оболонках впливає дефіцит аскорбінової кислоти та

міді, яка є ко-фактором матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів, а також відіграє роль регулятора розщеплення колагену плодових оболонок. Також мідь входить до складу ферменту лізим-оксидази, який продукується амніотичними мезенхімальними клітинами і здатний утворювати перехресні колагенові сполуки, що підвищують міцність фібрилярного колагену [38,75]. Аскорбінова кислота відіграє життєво важливу роль в біології колагену. Вона стабілізує та зміцнює колаген, сприяє формуванню його потрійної структури, збільшує транскрипцію проколагенового гену, знижує активність ендогенних колагеназ та зменшує РКР-опосередковану інактивацію інгібіторів протеаз. Дія вітаміну С пов'язана також із зменшенням кількості сполук, здатних бути донорами електронів для реактивних кисневих радикалів (РКР) [1, 75, 159, 165, 167].

Згідно з гормональною теорією, важливу роль у патогенезі ПРПО відіграють прогестерон та релаксин. Прогестерон пригнічує екстрацелюлярне моделювання матриксу в репродуктивних тканинах за рахунок зменшення концентрації матриксних металопротеїназ (ММП-1 та ММП-3) та збільшення концентрації тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ (TIMMP), недостатня його кількість підвищує продукцію колагеназ. Білковий гормон релаксин регулює ремоделювання сполучних тканин, продукується місцево в децидуальній тканині і плаценті та змінює гальмуючий вплив прогестерону за рахунок збільшення активності матриксних металопротеїназ (ММП-1, ММП-3 та ММП-9) в плодових оболонках, тобто релаксин місцево викликає активацію специфічного каскаду ензимів, що може викликати деградацію та розрив оболонок. Концентрація цього гормону збільшується перед пологами [1, 2, 11, 38, 58, 75, 95, 107, 164, 166, 171, 206].

М. Ogino та співавт. доведено зв'язок активації церулоплазміну в цервікальному слизу в другому та третьому триместрі вагітності із ПРПО. Церулоплазмін – антиоксидант, його рівень збільшується при запаленні, і це ще раз підтверджує роль інфекції в процесі розриву оболонок [21, 58, 75].

В дослідженнях *in vitro* показано, що плодові оболонки при недоношеній вагітності значно товщі та міцніші, ніж при доношеній, що дозволяє вважати їх

розрив у ранні терміни гестації вторинним процесом в результаті локального пошкодження. При прогресуванні вагітності плодові оболонки стоншуються внаслідок апаптозу, а концентрація колагену знижується. Це вказує на важливу роль в патогенезі ПРПО колагенового складу оболонок, збільшення колагенолітичної активності ферментів та активації апаптозу [2, 11,12, 75, 118, 126, 156, 164].

Апаптоз плодових оболонок значно активізується при ПРПО, а також внаслідок маточного інфікування [132]. Найбільша кількість апаптотичних клітин знаходиться у локусах плодових оболонок, що передлежать до істмічної частини шийки матки. Фактори, що ініціюють апаптоз плодових оболонок, точно не ідентифіковані. Однак існують дані щодо впливу на цей процес простагландинів, реактивних кисневих радикалів, глюкокортикоїдів та запальних цитокінів [58, 75, 166, 171, 213].

Деградація колагену відбувається завдяки ендогенним ферментам колагеназам – матриксним металопротеїназам. Нормальні плодові оболонки є джерелом інтерстиціальної колагенази ММП-1, ММП-2, ММП-9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ. Основною є ММП-1, концентрація якої зростає пропорційно терміну гестації [75, 91]. ММП-1 розщеплює колаген 1, 2 та 3 типів, ММП-2, ММП-9 розщеплює 4 тип колагену. Матрилізин (ММП-7) – фізіологічний компонент навколоплодових вод – розщеплює фібронектин та протеоглікани. Концентрація ММП-7 також зростає разом із терміном вагітності. Дія ММП-8 (нейтрофільної колагенази) спрямована на деструкцію колагену 1 типу, який забезпечує міцність плодових оболонок при розтягненні. Міцність та еластичність оболонок знижується при підвищенні рівнів ММП.

Активність ММП контролюється тканинними специфічними інгібіторами ММП (ТІММП), які продукуються локально в амніоні, зв'язують та інгібують деградацію колагену ММП. Оскільки колаген протягом усієї вагітності постійно оновлюється, то порушення балансу між ММП та ТІММП може призвести до зниження міцності колагену та ПРПО [1,11, 75, 164, 189, 211, 215].

Багатьма дослідженнями доведена провідна роль висхідного інфікування плодових оболонок у генезі ПРПО. Мікроорганізми продукують різноманітні

протеази, що можуть порушувати структуру оболонок прямо або викликати активацію фібробластів із збільшенням колагеназної активності [7, 8, 10 – 12, 19, 21, 22, 24, 25, 31, 33, 38, 44, 55, 56, 58, 61, 75, 76, 82, 91, 176, 210]. Також доведений вплив вогнищ хронічної інфекції у вагітних [75, 86, 213].

Безпосередньою причиною висхідного запального процесу у плодових оболонках можуть стати *E.coli*, *Staph.aureus*, *Str.faecalis*, *Str.B*, *Bacteroides fragilis*, *Corinebacter*, *Campylobacter*, *Clebsiella pneumonia*, *Chlamidia trachomatis* [12, 21, 30, 32, 48, 101, 152, 198, 205, 210, 214]. Також часто зустрічаються при висхідному інфікуванні анаеробні бактерії, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* [44, 63, 75, 212].

Особливе місце у генезі ПРПО відводиться бактеріальному вагінозу, наявність якого підвищує ризик розриву оболонок у 2,6 – 3,8 рази [11, 21, 25, 38, 55, 58, 113, 126], оскільки муциназна та силідазна активність достовірно пов'язана із мікроорганізмами, що викликають бактеріальний вагіноз (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*), а також із *Chlamydia trachomatis* та дріжджовими грибами. Лікування бактеріального вагінозу ефективно знижує рівень вагінальних муколітичних ферментів та ризик ПРПО [7, 10, 13, 17, 19, 22, 31, 33, 34, 38, 48, 50, 75, 81, 82, 105, 124, 218].

Вважається, що стрептококи групи В, золотистий стафілокок, трихомонада наряду зі збудниками бактеріального вагінозу секретують протеази, які можуть безпосередньо розірвати плодові оболонки. Деякі види мікроорганізмів здатні продукувати фосфоліпазу А₂, яка вивільняє із фосфоліпідів мембран арахідонову кислоту – попередника простагландинів, а вони, в свою чергу, підвищують ризик ПРПО за рахунок скорочень матки та збільшення деградації колагену у мембранах [126, 139, 152, 176, 181, 198, 200, 205, 210, 214].

Відомо, що ризик ПРПО при недоношеній вагітності зростає при істміко-цервікальній недостатності та пролапсі амніону, коли створені умови для висхідного інфікування нижнього полюсу плодового міхура із нижніх відділів статевих шляхів на фоні порушеної бар'єрної, антимікробної функції вмісту цервікального каналу. Шийковий слиз виконує роль бар'єру для проникнення інфекції в порожнину матки

за рахунок ефективного механізму місцевого імунного захисту та таких антибактеріальних компонентів, як лактоферин, лізосомальні ферменти та імуноглобуліни А [38, 71, 75, 121]. Отже, неповноцінна гравідарна перебудова ендocerвіксу, особливо у поєднанні із ектопією та фоновим хронічним цервіцитом, виступають передумовою для висхідного внутрішньоутробного інфікування. Ці процеси також можуть обумовлювати неспроможність цервікального сфінктеру із подальшим розвитком його функціональної недостатності.

Важливою ланкою в генезі ПРПО є вплив бактеріальних ендотоксинів (ліпополісахаридів), які надходять у амніотичну рідину, на децидуальну тканину та/або амніотичні оболонки, що стимулює експресію ММП та продукцію прозапальних цитокінів – інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12), фактору некрозу пухлини (ФНП) з подальшою активацією нейтрофілів та макрофагів для фагоцитозу [12, 38, 48, 55, 58, 75, 91, 107].

При ПРПО та при інтраамніальній інфекції спостерігається достовірне збільшення продукції більшості ММП в навколоплодових водах із переважним збільшенням ММП-1, ММП-7, ММП-8 та ММП-9. У той же час ПРПО поєднується зі зниженням концентрації тканинного інгібітора ММП-1, що імовірно сприяє розриву оболонок [36, 56, 75, 166, 206].

Механізм бактеріальної дії на плодові оболонки складається з одного боку із стимулюючого впливу мікробних протеїназ та прозапальних цитокінів на активність ММП та локальної деградації колагену плодових оболонок, а з іншого – підвищенням активності метаболізму ліпо- та циклооксигенази і синтезу простагландинів завдяки бактеріальним фосфоліпазам і прозапальним цитокінам. Це призводить до гіпертонуса міометрію та збільшення внутрішньоматкового тиску [36, 38, 56, 91, 166, 206].

Дослідження навколоплодових вод, сироватки крові вагітної та плода при ПРПО показало значне збільшення концентрації пролактину у водах та крові плода, підвищення осмолярності навколоплодових вод і концентрації у них кальцію, натрію та хлоридів, а також значне зниження концентрації калію. Отже, значні електролітні порушення, високі концентрації пролактину призводять до порушення

структури плодових оболонок, а високий вміст кальцію у водах індукує секрецію плодових кальцитропних гормонів, що викликають скорочення міометрію за рахунок викиду простагландину E_2 [75, 151].

Ключовим фактором у виникненні локального пошкодження плодових оболонок є виражений оксидантний стрес, пов'язаний із продукцією реактивних кисневих радикалів – РКР (пероксиду, оксиду азоту, перекису водню, гідроксильного радикалу, хлорнуватистої кислоти, пероксинітрити). РКР також можуть утворюватися із нейтрофілів та макрофагів під час процесу мікробної елімінації. У активованих бактеріями фагоцитах відбувається окислювальний вибух, при якому утворюється перекис водню. Фермент мієлопероксидаза може прискорювати конверсію перекису водню та іонів хлору у хлорнуватисту кислоту. Хлорнуватиста кислота має більш потужний потенціал і здатна руйнувати мікроорганізми та пошкоджувати тканини людського організму, у тому числі і амніон, руйнуючи колаген 1 типу. Субхоріальні гематоми також можуть продукувати значну кількість РКР, та бути одночасно поживним середовищем для мікроорганізмів. Залізо, що вивільняється із гемоглобіну при руйнуванні еритроцитів, здатне пришвидшувати перетворення пероксиду у гідроксильний радикал [159, 164, 167].

Іншим шляхом утворення РКР є реперфузія ішемізованих тканин. Опосередкована інфекцією, відшаруванням плаценти та іншими факторами активація простагландинів може порушувати кровообіг у спіральних артеріях за рахунок спазму судин, що веде до гіпоксії тканин та утворення РКР. Постішемична реперфузія вимиває вільні радикали в загальний кровообіг, викликаючи тим самим оксидантний стрес. Куріння також може підсилити оксидантний стрес, оскільки при палінні однієї цигарки утворюється 1015 радикалів. Деякі інші компоненти тютюнового диму систематично знищують антиоксидантні захисні механізми та сприяють більш частому ПРПО у вагітних, що палять. Кадмій, який входить до складу тютюнового диму, збільшує концентрацію металозв'язуючого білка металотіонеїну у трофобласті, який бере участь у перерозподілі міді [165].

Поліненасичені жирні кислоти ліпідного шару мембран клітин також підлягають руйнівному впливу РКР шляхом ініціації процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). ПОЛ є маркером масштабного оксидантного стресу. Загальновідомо, що вагітність є періодом високого оксидантного стресу, коли багаторазово підвищується рівень окислених ліпідів [75].

Таким чином, ПРПО є результатом дії багатьох факторів, насамперед інфекції, виснаження антиоксидантної системи організму, дефіциту мікроелементів та інших, що призводить до патологічних змін структури та функціональних властивостей амніону.

Незважаючи на числені дослідження, тригерні механізми та фактори ризику ПРПО потребують подальшого вивчення з метою розробки ефективних заходів профілактики даного ускладнення вагітності.

1.3. Клінічний перебіг вагітності та пологів при передчасному розриві навколоплодових оболонок

Перебіг вагітності та пологів на фоні ПРПО має свої особливості. Існує ціла низка проблем, пов'язаних із ПРПО при недоношеній вагітності, як то: випадіння пуповини, компресія пуповини внаслідок відсутності достатньої кількості амніотичної рідини, розвиток гіпоплазії легенів та різноманітної деформації скелету плода, пов'язані з довготривалим його розвитком на фоні олігогідрамніону, розвиток РДС плода, відшарування плаценти [3, 4, 43, 38]. За даними літератури на фоні маловоддя, що супроводжує ПРПО, в 9,8% випадків спостерігається слабкість пологової діяльності, в 10,8% - післяпологові кровотечі, підвищений травматизм м'яких пологових шляхів. У 4,4% дітей, що народилися при вираженому маловодді, виявляється кефалогематома, у 13,1% - порушення гемоліквородинаміки. В середньому, у 35% таких новонароджених розвивається гіпоксично-ішемічна енцефалопатія і виникають внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) [30, 77, 89]. ВШК виявляються на аутопсії у 6% мертвонароджених і у 60 – 80% померлих у неонатальному періоді недоношених новонароджених [89].

Найбільш небезпечним ускладненням при недоношеній вагітності та ПРПО є можливість інфікування порожнини матки, розвиток хоріонамніоніту (ХА) [38, 53, 65, 122, 131, 153, 162, 173, 190, 197, 201, 203], розвиток післяпологових інфекційно-запальних процесів у матері [31, 34, 39, 82, 99, 119], інфікування плода та новонародженого [6, 26, 34, 38, 40, 41, 42, 60, 85, 92, 119, 130, 131, 134, 197, 200, 205]. При цьому небезпека інфекційного ураження тим вища, чим менше гестаційний вік плода, можливо, внаслідок відносної незрілості механізмів антибактеріального захисту плода, а також внаслідок нерозвинених бактеріостатичних властивостей амніотичної рідини при недоношеній вагітності [35, 38, 51, 53, 85, 149].

Необхідно пам'ятати і про можливі біомеханічні проблеми під час пологів внаслідок нерозвиненості нижнього сегменту при маловодді, що часто призводить до необхідності оперативного розродження та створює передумови для виникнення інтранатального механічного травмування. Пологова травма при передчасних пологах зустрічається у 7 разів частіше [16, 27, 38, 85, 89, 92]. Доведено, що при тривалому безводному проміжку та недоношеній вагітності досить часто спостерігаються різноманітні ускладнення пологів, як то швидкі або стрімкі пологи, слабкість або дискоординація маткових скорочень, що погіршує стан плода і в деяких випадках потребує оперативного завершення пологів [4, 5, 77, 83, 84, 88].

Тактика ведення передчасних пологів визначається гестаційним віком плода та залежить від передлежання. Після 32 тижня при головному передлежанні перевага надається пологам через природніпологові шляхи [38, 88, 121]. При ПРПО та недоношеній вагітності в сучасному акушерстві оперативне розродження вважають більш сприятливим для недоношеного плода гестаційним віком менше 32 тижнів. В розвинених країнах в інтересах плода кесарів розтин виконують з 25 тижнів [27, 38]. При тазовому передлежанні більшість вітчизняних та зарубіжних авторів після 26 тижня вагітності надають перевагу оперативному розродженню, яке зменшує частоту тяжких форм ВШК та покращує перинатальні наслідки у глибоко недоношених новонароджених [27, 38, 84]. На думку інших авторів при тазовому передлежанні очікувальна тактика практично неможлива, оскільки води

виливаються повністю. Частіш за все у таких ситуаціях після профілактики РДС рекомендують виконувати кесарів розтин [38, 75].

У літературі немає єдиної думки відносно акушерської тактики ведення жінок із ПРПО та відсутністю пологової діяльності при недоношеній вагітності. У таких випадках лікарям доводиться вибирати між ризиком народження недоношеної незрілої дитини при негайній індукції пологів і ризиком розвитку інфекційних ускладнень у вагітної та плоду при очікувальній тактиці. Спонтанна пологова діяльність (без спроб індукції) за умови доношеної вагітності розвивається у 70% жінок протягом перших 24 годин від моменту констатації розриву оболонок, а у 90% - у перші 48 годин [1, 9, 38, 54]. Імовірність самостійного розвитку пологової діяльності при ПРПО та недоношеній вагітності залежить від терміну гестації – чим він менший, тим довший латентний період. Так, у межах 24 годин при очікувальній масі плоду 500-1000 грамів спонтанні пологи починаються лише у 25% жінок [9,75].

За даними літератури при різних методах розродження вагітних жінок із ПРПО і недоношеною вагітністю спостерігаються відмінності у показниках перинатальної захворюваності новонароджених: при самовільному початку пологів зростає частота розвитку синдрому дихальних розладів та вроджених інфекцій, а при індукції пологів окситоцином зростає частота народження дітей із первинною асфіксією, гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи (ЦНС), ВШК та тяжкими формами кон'югаційної жовтяниці [3, 16, 26, 38, 77, 92, 117, 128]. Тому, на думку деяких авторів, при необхідності розродження в термінах вагітності 26 – 30 тижнів та відсутності біологічної готовності організму до пологів слід рекомендувати кесарів розтин [38].

Ряд авторів не рекомендують використовувати токоліз при ПРПО та недоношеній вагітності [160]. Інші застосовують лише при ризику передчасних пологів, при цьому терапія призначається лише на 48-72 години для проведення профілактики респіраторного дистресу плоду, потім токолітики відмінюють і продовжують спостереження. Якщо пологова діяльність розпочалася, то її не блокують [87, 121, 138]. На думку інших авторів проведення тривалого токолізу позитивно впливає на фето-плацентарну систему та може зменшити швидкість

втрати навколоплодових вод, що певною мірою залежить від тонуусу міометрія. Тривала токолітична терапія β -міметиками показана до 31 тижня вагітності за відсутності показань до екстреного розродження [26, 29, 47]. Однак, β -міметики викликають тахікардію, що може маскувати розвиток інфекції. Доцільно використовувати для токолізу індометацин, оскільки він пригнічує синтез простагландинів та зменшує каскад прозапальних цитокінів, хоча може зменшити об'єм навколоплодових вод [29, 75].

Своєчасна діагностика передчасного вилиття навколоплодових вод є особливо важливою, адже ПРПО істотно впливає на результат та тактику ведення вагітності [9]. За умов збільшення тривалості безводного проміжку точність діагностики вилиття вод навіть при застосуванні декількох тестів знижується, тому сучасні інноваційні методи діагностики ПРПО мають значні переваги [18, 28, 58, 59, 93, 96, 100, 104, 120, 121, 125, 147, 154, 157, 174, 179, 183, 185, 191, 195].

Ургентними показаннями до розродження при ПРПО з боку плода найчастіше являються випадіння або компресія пуповини, виражене маловоддя, дистрес плода, з боку матері – хоріанамніоніт та кровотеча.

Очікувальній тактиці надають перевагу, чим меншим є термін гестації: при збільшенні терміну безводного проміжку пришвидшується дозрівання сурфактанту легенів плода та знижується частота хвороби гіалінових мембран [26, 29, 47, 121].

Залежно від терміну вагітності, супутньої патології, акушерської ситуації, акушерсько-гінекологічного анамнезу обирається індивідуальна тактика ведення недоношеної вагітності на фоні ПРПО. У всіх випадках пацієнтка та її родина мають отримати докладну інформацію про стан вагітної та плода, переваги та можливу небезпеку того чи іншого способу подальшого ведення вагітності із отриманням письмової згоди вагітної.

Якщо ПРПО відбулося у вагітної із наявністю шва на шийці матки у зв'язку із істміко-цервікальною недостатністю, його необхідно зняти, оскільки він може бути причиною тяжких септичних ускладнень у матері та плода [38, 90].

Дуже рідко відбувається склеювання оболонок, припиняється підтікання вод, накопичується амніотична рідина, і вагітність може бути пролонгованою. S. Carroll та співавт. спостерігали таке у 2 – 3% жінок [75].

Грізним ускладненням хоріонамніоніту на фоні ПРПО та недоношеної вагітності може бути септичний шок, що за даними літератури має місце у 0,2% пацієнток [48]. Частота клінічної реалізації хоріонамніоніту прямо пропорційна тривалості безводного проміжку [38, 65]. За даними деяких дослідників [48] існує достовірний зв'язок між тривалістю безводного проміжку та розвитком гнійно-септичних ускладнень після 31 тижня вагітності, що робить доцільним пролонгування вагітності тільки на період проведення профілактики РДС плода. Необхідно підкреслити, що тривалість безводного проміжку при септичному шоку може складати від 8 годин до 6 тижнів. Окрім того, шок може спостерігатися при інтактних плодових оболонках та пролабуванні плодового міхура. В більшості випадків при тривалому пролонгуванні вагітності, ускладненої ПРПО, хоріонамніоніт розвивається на фоні патологічного росту умовно-патогенної мікрофлори, переважно ентеробактерій. Існує достовірний зв'язок вираженого маловоддя при ПРПО в 22-34 тижні та реалізації клінічного хоріонамніоніту, негативних наслідків у недоношених новонароджених. При нормальному об'ємі навколоплодових вод частота реалізації хоріонамніоніту складає 4,9%. В той же час при індексі амніотичної рідини менше 5 см ризик розвитку хоріонамніоніту збільшується в 2 рази [46, 48, 57, 123, 161, 199].

Тактика ведення вагітності при ПРПО та недоношеній вагітності відрізняється в залежності від терміну гестації. При вилитті вод у 22 – 25 тижнів вагітності проводиться спостереження за станом матері та плоду в умовах акушерського стаціонару третього рівня надання медичної допомоги без проведення внутрішнього акушерського дослідження; антибактеріальна терапія з моменту госпіталізації в акушерський стаціонар [9]. За даними літератури, життєздатність глибоко недоношеної дитини сумнівна і при ПРПО до 24 тижнів пролонгувати вагітність недоцільно [11, 12, 38].

У терміні вагітності 26-34 тижні попередні заходи доповнюються проведенням профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода за допомогою внутрішньом'язового введення дексаметазону по 6 мг кожні 12 годин (на курс 24 мг) або бетаметазону по 12 мг кожні 12 годин (на курс 24 мг). Повторні курси профілактики не проводяться, перевага надається бетаметазону [9]. За даними інших досліджень на разі пролонгування вагітності повторні курси глюкокортикоїдів доцільно проводити з інтервалом у 7 діб. Ефективна експозиція глюкокортикоїдів складає не менше 2 діб [38, 48, 98, 121]. Їх дія має позитивний ефект на немовлят, а саме, до 40% зменшується ризик смертності, РДС та ВШК у новонароджених [38]. Однак, застосування глюкокортикоїдів підвищує ризик виникнення ендометриту у матері після пологів, не впливаючи на ризик інфекційних ускладнень у новонароджених [98]. Дискутабельним залишається положення, що при ПРПО спостерігається більш швидке дозрівання легенів плода [11, 12].

Протипоказанням до призначення глюкокортикоїдів можуть бути хоріонамніоніт, туберкульоз, гостра вірусна та бактеріальна інфекція, цукровий діабет, гостра ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, синдром Кушинга, бактеріальний ендокардит, остеопороз, порфірія [48, 87].

Враховуючи особливості перебігу недоношеної вагітності та пологів на фоні ПРПО, вдосконалення тактики ведення з метою покращання перинатальних наслідків залишається актуальним завданням акушерства та перинатології.

1.4. Профілактика внутрішньоутробного інфікування плода при ПРПО та недоношеній вагітності на сучасному етапі.

Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності – одна з найбільш поширених причин інфекційної захворюваності матері та новонародженого. На теперішній час в світі проведено велику кількість досліджень, присвячених застосуванню антибіотиків при передчасних пологах та ПРПО з метою зниження частоти інфекцій у матері та новонародженого, показників неонатальної смертності. Одними із найбільш добре спланованих досліджень по даній проблемі

залишаються рандомізовані багатоцентрові дослідження ORACLE I та ORACLE II [145, 146]. До першого дослідження було включено 4826 вагітних з передчасним розривом плодових оболонок, до другого – 6295 жінок з передчасними пологами та інтактними плодовими оболонками. В обох дослідженнях пацієнток рандомізовано розподіляли на 4 групи: жінкам першої групи призначали еритроміцин по 250 мг 4 рази на добу, у другій групі застосовували амоксициліну клавуланат по 325 мг 4 рази на добу, пацієнтки третьої групи отримували комбінацію двох зазначених антибіотиків, а четвертої групи – плацебо. Препарати призначали на термін до 10 діб, після пологів терапію скасовували. За даними дослідження, антибіотики не покращували результатів з боку новонароджених у жінок з інтактними плодовими оболонками, порівняно з плацебо, однак зменшували частоту виникнення інфекції у матерів [146]. У когорті жінок з ПРПО застосування еритроміцину забезпечувало пролонгацію вагітності, зменшувало потребу в застосуванні сурфактанту та оксигенотерапії у новонароджених, а також зменшувало число випадків бактеріємії [145]. Застосування амоксициліну клавуланату або його комбінації з еритроміцином сприяло пролонгації вагітності, проте не викликало інших сприятливих ефектів, крім того, у новонароджених достовірно частіше реєструвалися випадки некротичного ентероколіту [145]. На підставі отриманих результатів було розроблено рекомендації по застосуванню антибіотиків при ПРПО та передчасних пологах, які були підтверджені даними систематичних оглядів подальших рандомізованих досліджень, виконаних за цією проблемою [141, 142, 220].

У жінок з ПРПО доведено доцільність призначення антибіотиків з метою пролонгації вагітності та попередження інфекційних ускладнень як з боку матері, так і з боку плода [220]. Антибіотикопрофілактику слід починати одразу після ПРПО та продовжувати до пологів (у випадках затримки пологів її терміни можуть обмежуватися 7 – 10 днями) [9, 12, 38, 48, 54, 88, 121, 127, 168, 169, 184, 193, 213, 218, 220]. На теперішній час запропоновано основні схеми призначення антибіотиків: I схема – внутрішньовенне застосування препаратів 4 рази на добу (ампіцилін 2 г + еритроміцин 250 мг) протягом 48 годин, потім перехід на пероральний прийом 3 рази на добу апміциліну (250 мг) з еритроміцином (333 мг)

протягом 5 днів; II схема передбачає призначення еритроміцину перорально по 250 мг 4 рази на добу протягом 10 днів; III схема – еритроміцин перорально по 500 мг 4 рази на добу до 10 діб; IV схема – ампіцилін перорально по 500 мг 4 рази на добу до 10 діб. Призначення амоксициліну клавуланату не рекомендується через високий ризик виникнення некротичного ентероколіту у новонароджених [11, 38, 78, 121].

Таким чином, доказові дані переконливо свідчать про доцільність призначення еритроміцину при ПРПО та недоношеній вагітності для покращення перинатальних наслідків. В той же час у літературі є вказівки на небезпечність застосування еритроміцину під час вагітності, а саме, на можливість виникнення пілоростенозу у новонароджених, матері яких приймали цей препарат під час вагітності, та на слабкий тератогенний ефект еритроміцину (підвищення частоти розвитку аномалій серцево – судинної системи, імовірно пов'язану з його впливом на специфічні калієві канали в серці) [78].

Крім того, при подальшому спостереженні за дітьми, матері яких брали участь в дослідженнях ORACLE I та ORACLE II, було отримано суперечливі результати: у дітей, народжених матерями, що брали участь у дослідженні ORACLE I, не виявлено несприятливих наслідків внутрішньоутробного впливу антибіотиків на стан їх здоров'я в семирічному віці [143], а в групі дітей, матері яких отримували еритроміцин (монотерапія або в комбінації з амоксициліну клавуланатом) в дослідженні ORACLE II виявлено більш високу частоту різних функціональних порушень та дитячого церебрального паралічу, порівняно з групою дітей, матері яких отримували плацебо [144].

Таким чином, на сьогоднішній день залишаються актуальними подальші дослідження з метою розробки та впровадження оптимальних схем профілактики внутрішньоутробної інфекції при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, вивчення віддалених наслідків застосування антибіотиків під час вагітності на розвиток дітей. З огляду на зазначене вище, актуальним та перспективним напрямком досліджень можна вважати вивчення доцільності призначення азитроміцину для поліпшення материнських та перинатальних наслідків при ПРПО та недоношеній вагітності, як ефективної та безпечної альтернативи еритроміцину

[78, 192]. Переваги цього препарату по відношенню до інших антибіотиків із аналогічним спектром антимікробної активності описано у вітчизняних та зарубіжних дослідженнях [13, 67, 78, 192, 204]. Цей антибіотик є єдиним із сучасних макролідів, для якого накопичено та проаналізовано достатню кількість матеріалів щодо використання під час вагітності, що дозволяє обґрунтовано робити висновок про його безпечність та ефективність у даного контингенту. Наявні на даний момент доказові дані щодо використання азитроміцину при вагітності дозволяють розглядати його як безпечний для плода варіант антибактеріальної терапії та такий, що не поступається за ефективністю еритроміцину [78, 186, 192].

Перспективність та актуальність застосування макролідів з метою профілактики інфікування при недоношеній вагітності та ПРПО також зумовлена їх ефективністю щодо атипичних збудників – хламідій, генітальних мікоплазм, уреоплазм, роль яких у патогенезі ПРПО та внутрішньоутробному інфікуванні недоношеного плода визнається у багатьох дослідженнях (ризик інфікування плода хламідіями складає від 20 до 40%, мікоплазмами – від 20 до 50%) [10, 21, 55, 63, 64, 75, 91, 108, 112, 133, 175, 186, 188, 196, 212]. За даними ХХ Європейського конгресу акушерів-гінекологів (2008) ці мікроорганізми можуть бути тригером 1/3 передчасних пологів та ПРПО при недоношеній вагітності. При цьому клінічний або субклінічний хоріонамніоніт присутній в 50% передчасних пологів при терміні вагітності до 30 тижнів [75].

Оскільки останнім часом за даними мікробіологічного моніторингу спостерігається зниження або повна відсутність чутливості до напівсинтетичного антибіотика першого вибору – ампіциліну гідрохлориду, деякі автори вважають препаратами вибору для емпіричної профілактичної антибіотикотерапії цефалоспорини II покоління. Тривалість курсу не більше 7 діб, зміна або повторний курс проводиться з урахуванням характеру мікрофлори та чутливості її до антибіотиків [48, 75].

Беручи до уваги зростання резистентності флори, пов'язаної із широким використанням антибіотиків, а також високий ризик реалізації нозокоміальної інфекції у випадках тривалого стаціонарного лікування, у тому числі і при

продовженні вагітності, ускладненої ПРПО, раціональним підходом можна вважати комбінацію двох та більше антибіотиків з різним спектром дії під мікробіологічним контролем кожні 5-7 днів [48, 78, 124, 204].

З профілактичною метою на фоні застосування антибіотиків доцільним можна вважати призначення пробіотиків, враховуючи їх здатність до відновлення екологічного балансу кишкової мікрофлори, імуномодулюючу дію, існуючі дані про конкурентні відносини між патогенними та молочнокислими мікроорганізмами та посилення останніми антимікробної дії антибіотиків [23, 140].

Враховуючи ключову роль вагінальної інфекції в патогенезі ПРПО, доведений зв'язок між висхідною інфекцією та інфекцією нижніх відділів генітального тракту, підтверджену багатьма дослідженнями роль бактеріального вагінозу, як фактору ризику розвитку внутрішньоутробної інфекції у недоношених новонароджених [10, 21, 55, 63, 64, 75, 91, 108, 112, 133, 186, 188, 196, 212], перспективним та доцільним напрямком, з нашої точки зору, слід вважати вивчення доцільності додаткового застосування, наряду з емпіричною антибіотикопрофілактикою, місцевої санації піхви антимікробними препаратами широкого спектру дії. Перевагу слід надати тим засобам, ефективність та безпечність яких при лікуванні вагінальних інфекцій, в тому числі, і під час вагітності, доведено даними вітчизняної та зарубіжної літератури [7, 12, 22, 50, 81].

Очікувальна тактика (без індукції пологів) згідно з національним протоколом МОЗ України може бути обрана у вагітних з низьким ступенем прогнозованого перинатального і акушерського ризику, при задовільному стані плода, при відсутності клініко-лабораторних ознак хоріонамніоніту (лейкоцитоз, підвищення температури тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$, тахікардія матері > 100 уд./хв., неприємний запах навколоплодових вод, підвищення тонуусу матки, тахікардія плода ≥ 170 уд./хв.; наявність двох або більше симптомів дає підставу для встановлення діагнозу хоріонамніоніту), при відсутності ускладнень після вилиття навколоплодових вод (випадіння петель пуповини, відшарування плаценти та інших показань для ургентного розродження).

Національний протокол МОЗ України передбачає у разі вибору очікувальної тактики в акушерському стаціонарі для контролю за розвитком інфекційного процесу проводити: вимірювання температури тіла вагітної та пульсометрію двічі на добу, визначення кількості лейкоцитів у периферичній крові залежно від клінічного перебігу, але не рідше ніж 1 раз на 3 доби, бактеріоскопічне дослідження виділень із піхви 1 раз на 3 доби (з підрахунком кількості лейкоцитів у мазку), спостереження за станом плода методом аускультативної двічі на добу та, за необхідності, запису КТГ не рідше 1 разу на добу з 32 тижнів вагітності, попередження вагітної про необхідність самостійного проведення тесту рухів плода та звертання до чергового лікаря у разі змін рухової активності плода (дуже повільні або занадто бурхливі), профілактичне введення напівсинтетичних пеніцилінів або цефалоспоринів другої генерації у середніх терапевтичних дозах з моменту госпіталізації протягом 5 – 7 діб за відсутності ознак інфекції у матері [9].

Слід зазначити, що лейкоцитоз та нейтрофільний зсув лейкоцитарної формули мають низьку прогностичну цінність для підтвердження інфекції (ці показники необхідно визначати в динаміці, а також на кількість лейкоцитів чинить вплив застосування глюкокортикоїдів з метою профілактики РДС плода). Лихоманка та тахікардія у матері, тахікардія плода не являються патогномонічними симптомами інфекції, а підвищення тонуусу матки та неприємний запах виділень відносять до пізніх ознак інфекції [11, 12, 48].

Для більш ранньої діагностики інфекційного процесу можуть використовуватися додаткові методи та більш детальний контроль за станом плода та матері: визначення рівнів ІЛ-1 β , TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-10 в крові; ІЛ-6 та ІЛ-10 в амніотичній рідині; рівня фібрoneктину, ІЛ-6 у слизу цервікального каналу; гемостазіограма; доплерометрія плодового, плодово-плацентарного, маточно-плацентарного кровотока; кардіотокографія плода з 32 тижнів вагітності [2, 9, 12, 36, 40, 75, 106, 110, 116, 148, 149, 202]; УЗД з визначенням не лише параметрів плода, а і оцінкою кількості навколоплодових вод. Критерієм несприятливого прогнозу для плода, включаючи його антенатальну загибель, є критичний індекс амніотичної рідини [46, 48, 123, 57, 161, 199].

Чутливими тестами виявлення перших ознак інфекції є: оцінка Т-клітинної ланки імунітету, поява С-реактивного протеїну [1, 2, 12, 21, 38, 75, 97, 102, 115, 116, 129, 170, 182, 207, 208], спонтаний тест з нітросинім тетразолієм, β -хоріонічний гонадотропін [202], прокальцитонін [2, 12, 75, 177], дефенсини [75]. Прогностичну цінність має визначення фібронектину. Ряд авторів припускають, що плодовий фібронектин може виділятися при наявності запалення в ділянці плодової мембрани, оскільки його продукція амніоном стимулюється запальними медіаторами (ІЛ-1, TNF). Якщо при ПРПО у виділеннях із цервікального каналу рівень фібронектину вище 27%, це свідчить про внутрішньоутробне інфікування. Рівень ІЛ-8 корелює з рівнем плодового фібронектину. Утворюючись у проміжку між децидуа та хоріоном, він має сильні хемотаксичні властивості, активує нейтрофіли, що викликає порушення цілісності в просторі хоріон-децидуа. Цей тест у поєднанні з даними УЗД може бути неінвазивним методом для прогнозування ступеню ризику внутрішньоматкової інфекції [75]. Відсутність дихальних рухів та рухової активності плода менше 50 с за 30 хв. дослідження практично завжди пов'язані із розвитком внутрішньоматкової інфекції. Достовірно частіше при ВУІ реєструються зміни на кардіотокограмі (КТГ): зниження варіабельності ритму та поява децелерацій, німий тип КТГ, ареактивний нестресовий тест; при вивченні біофізичного профілю відмічається зниження тонусу плода, але ці показники відносять до пізніх ознак внутрішньоутробної інфекції [49, 52, 61, 76].

В багатьох клініках світу для визначення внутрішньоматкової інфекції отримують води шляхом амніоцентезу. Однак через маловоддя вдалі спроби амніоцентезу можливі тільки у 50% жінок. За даними російських авторів амніоцентез є інвазивною процедурою і може спровокувати пологи. Доцільно досліджувати амніотичну рідину, що підтікає із цервікального каналу, оскільки інфекція у матері та плода ідентична і при висхідному і при гематогенному шляху інфікування [45, 48, 49].

До теперішнього часу відсутня єдина думка щодо значення для діагностики внутрішньоутробної інфекції мінерального складу амніотичної рідини, інформативності вмісту глюкози в амніотичній рідині. За даними літератури

зниження рівня глюкози в амніотичній рідині вказує на внутрішньоутробне інфікування [21, 45, 158]. Чутливість цього методу – 87%, специфічність – 98%. Також визначають лейкоцитарну естеразу (чутливість – 91%, специфічність – 95%) [21, 45, 49]. Відкритим залишається питання про значення для діагностики внутрішньоутробної інфекції групи протеїнів, специфічних для вагітності, що продукуються синцитиотрофобластом та тканинами плода. До них належать протеїн А, трофобластичний β -глобулін, плацентоспецифічний α -мікроглобулін, трофобластичний β -глікопротеїн, α -фетопротеїн, макрофаг запальний протеїн-1 α та інші. Багато досліджень присвячено вивченню активності ряду ферментів в амніотичній рідині, а саме, концентрація лактатдегідрогенази збільшується пропорційно росту кількості мікробних тіл [21, 45, 75, 96, 114, 116, 136, 137, 148, 181]. Але всі зазначені вище отримані дані потребують подальших досліджень.

Виявлення в посіві амніотичних вод етіологічно значущих мікроорганізмів в кількості, що перевищує 5×10^3 КУО/мл, є критерієм мікробіологічної діагностики внутрішньоутробної інфекції [21, 48, 49]. Збільшення кількості гістіоцитів та лейкоцитів в водах свідчить про інфікованість та високий ризик ВУІ. Також доведена діагностична цінність збільшення цитозу та вмісту паличкоядерних лейкоцитів при внутрішньоутробній інфекції. Перспективним в діагностиці ВУІ є вивчення в крові та амніотичній рідині рівня середньомолекулярних пептидів, молекул середньої маси, які відповідають за виникнення багатьох патологічних ефектів ендогенної інтоксикації [21, 45, 49].

Таким чином, пошук нових прогностично значущих, економічно доцільних та доступних у повсякденній клінічній практиці діагностичних тестів для ранньої діагностики інфекційного процесу при недоношеній вагітності та ПРПО з метою своєчасного розродження, залишається актуальним завданням сучасного акушерства та перинатології.

У разі розвитку хоріонамніоніту необхідно використання антибіотиків. За даними літератури можуть використовуватися цефалоспорини III – IV покоління, аугментин, ампіцилін/сульбактам, макроліди, метронідазол, аміноглікозиди. Одночасно із антибіотиками доцільно призначати імуноглобулін (октагам,

пентоглобін, інтраглобін). Може бути призначений імуномодулятор та індуктор інтерферону імунофан [48, 75].

За рекомендаціями національного протоколу МОЗ у разі розвитку хоріонамніоніту показано завершення вагітності. У лікувальному режимі призначають цефалоспорины III – IV генерації і метронідазол (або орнідазол) за 30 хвилин до введення цефалоспоринів. Метод розродження визначається терміном вагітності, станом вагітної та плода, акушерською ситуацією. За сучасними поглядами, хоріонамніоніт не є протипоказанням для оперативного розродження [9, 12, 48, 121]. У випадку оперативного розродження проводиться інтенсивна антибактеріальна терапія (2 антибіотики та метронідазол або орнідазол) у лікувальному режимі не менше 7 діб [9].

За даними зарубіжної літератури, найбільш ефективним під час операції кесаревого розтину визнано застосування розширеного режиму антибіотикопрофілактики, який передбачає введення після перетискання пуповини цефалоспорину в комбінації з внутрішньовенним азитроміцином, що достовірно зменшує частоту післяопераційного ендометриту та ранових інфекцій [204].

Таким чином, перспективними можна вважати подальші дослідження, спрямовані на вивчення ефективності застосування цієї комбінації антимікробних препаратів з профілактичною метою при ПРПО та недоношеній вагітності, а також внутрішньовенне застосування азитроміцину при хоріонамніоніті, оперативному розродженні в якості альтернативи метронідазолу (орнідазолу).

Важливим питанням тактики ведення недоношеної вагітності при ПРПО залишається доцільність та тривалість її пролонгування. Багатьма дослідженнями доведений прямий зв'язок ПРПО із розвитком хоріонамніоніту, а тривалий безводний проміжок визнаний ключовим фактором ризику розвитку цього ускладнення [38, 48, 65]. Не підлягає сумніву негативний вплив хоріонамніоніту на стан здоров'я недоношених новонароджених незалежно від терміну вагітності, передусім, через інфекційні ускладнення та гіпоксично-геморагічні ураження ЦНС, що мають негативні наслідки і по завершенні періоду новонародженості [128, 150, 155, 163, 180, 194]. Загально визнаною в світі є консервативно-очікувальна тактика з

емпіричним призначенням антибіотиків до 34 тижня вагітності, після якого ризику для новонароджених, обумовлені недоношеністю, значно зменшуються [11, 12, 38, 121]. Національний протокол також передбачає при ПРПО очікувальну тактику до 34 тижня вагітності включно, без вказівки на оптимальну тривалість безводного проміжку [9]. За даними інших досліджень цей термін повинен складати 32 тижні [48]. Також з'являються дані, що тривале пролонгування вагітності після ПРПО в 26 тижнів не покращує постнатальні наслідки у недоношених новонароджених [128]. Терміни пролонгування недоношеної вагітності повинні залежати від гестаційного віку плода. Оптимальним слід вважати збереження балансу між ступенем максимальної морфо-функціональної зрілості плода та мінімальним ризиком розвитку інфекційних ускладнень як у матері, так і у недоношеної дитини [11, 12]. При цьому слід пам'ятати, що ризик інфекційного ураження для плода значно більший, ніж для матері, при тривалому безводному проміжку та чим менший гестаційний вік плода, тим більша імовірність його інфікування [35, 38, 51, 53, 85, 149]. Одні автори наполягають на максимальному пролонгуванні недоношеної вагітності після злиття вод та застосуванні профілактичного токолізу з метою досягнення плодом більшої маси при народженні та запобіганню перинатальним втратам, тяжкій церебральній патології [26, 29, 47], інші визначають конкретні терміни тривалості безводного проміжку, застосування токолізу тільки на період проведення профілактики РДС плода [38], або взагалі на його недоцільність у зв'язку із збільшенням інфекційних ускладнень у матері та відсутністю позитивного впливу на перинатальні наслідки [160].

Таким чином, це питання залишається дискутабельним на теперішній час, а визначення оптимальної тривалості безводного проміжку в залежності від гестаційного віку плода, здоров'я матері та постнатальних наслідків у недоношених новонароджених потребує подальшого вивчення. З огляду на вищезазначені дані огляду літератури до актуальних завдань та напрямків дослідження, що мають на меті покращити перинатальні наслідки при ПРПО та недоношеної вагітності, також належить вивчення факторів ризику ПРПО у вагітних, визначення ранніх прогностичних маркерів внутрішньоутробного інфікування плода з метою

своєчасного розродження, розробка та впровадження ефективного, патогенетично обґрунтованого методу профілактичного лікування, удосконалення тактики ведення недоношеної вагітності, ускладненої передчасним розривом плодових оболонок.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 250 вагітних жінок віком від 18 до 45 років. Дисертаційна робота виконана у два етапи.

На першому ретроспективному етапі проведений аналіз медичної документації жінок з передчасними пологами в умовах Одеського обласного перинатального центру за період з 2007 по 2009 роки. Для участі в дослідженні було відібрано 150 жінок з одноплідною вагітністю, що народили живих дітей в термінах гестації 22 – 34 тижні (проаналізовано дані карт амбулаторного спостереження, історій пологів), та вивчено стан здоров'я їх 150 недоношених новонароджених (проаналізовано дані історій розвитку новонародженого). Вагітні були розподілені на дві групи: основну та контрольну. До основної групи (О) увійшло 100 вагітних ($n = 100$), що народили у терміні 22 – 34 тижні з передчасним розривом навколоплових оболонок та тривалим безводним проміжком, яким проводилось традиційне обстеження та лікування зі спонтанним розродженням або розродження при виникненні клінічних ознак хоріонамніоніту згідно клінічного протоколу, затвердженого Наказом МОЗ №782 від 29.12.05 року. В залежності від тривалості безводного проміжку основну групу було розподілено на дві підгрупи. Першу основну підгрупу (ОІ) склали 50 вагітних ($n = 50$) із безводним проміжком 48 – 168 годин, другу основну підгрупу (ОІІ) склали 50 вагітних ($n = 50$) із безводним проміжком тривалістю > 168 годин. Контрольну групу (К) склали 50 вагітних у тих же термінах вагітності ($n = 50$), що народили передчасно без ПРПО (безводний проміжок < 12 годин).

На першому ретроспективному етапі нами було визначено частоту та прогностичні фактори ризику передчасного вилиття навколоплових вод при недоношеній вагітності, вивчений перебіг вагітності та передчасних пологів при

тривалому безводному проміжку, досліджено постнатальні наслідки тривалого безводного проміжку у недоношених новонароджених в залежності від терміну гестації на момент передчасного розриву плодових оболонок.

На другому етапі дисертаційної роботи проведено проспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану здоров'я новонароджених у 100 вагітних жінок, що народили на базі Одеського обласного перинатального центру за період з 2010 по 2013 роки. Першу групу (I) склали 100 вагітних з ПРПО у терміні 22 – 34 тижні, яким додатково до традиційного обстеження визначались прогностичні ознаки внутрішньоутробного інфікування, проводилось розроблене нами комплексне профілактичне лікування та розродження за визначеними показаннями. Безводний проміжок у цій групі не перевищував 168 годин (48 – 168 годин). Другу групу (II) – групу порівняння – склали 50 вагітних з ПРПО у терміні 22 – 34 тижні, яким проводилось традиційне лікування без урахування ранніх прогностичних ознак ВУІ плода зі спонтанним розродженням та безводним проміжком > 168 годин.

На другому етапі дослідження був проведений аналіз інформативності різних методів обстеження у 100 жінок (I група) для оцінки ризику реалізації ВУІ у їх недоношених новонароджених. З цією метою вагітні I групи були розподілені на дві підгрупи, враховуючи постнатальні наслідки: I₁ – ті, що народили дітей з ознаками вродженої інфекції (n=25), та I₂ – ті, що народили дітей без ознак вродженої інфекції (n=75).

У зв'язку з особливостями акушерської тактики та неонатальної адаптації недоношених дітей в залежності від ступеня морфо-функціональної зрілості для коректного аналізу перинатальних наслідків вагітні всіх груп та їх новонароджені були розподілені на 3 підгрупи, враховуючи термін гестації на момент вилиття навколоплодових вод: підгрупа А – вагітні та їх новонароджені у термінах гестації 22 – 27,5 тижнів; підгрупа Б – вагітні та їх новонароджені у термінах гестації 28 – 31,5 тижнів; підгрупа В – вагітні та їх новонароджені у термінах гестації 32 – 34 тижні.

Для виключення впливу акушерських ускладнень та інших факторів на перинатальні наслідки недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, в досліджувані

групи не включалися вагітні з тяжкою супутньою екстрагенітальною патологією (цукровий діабет, токсичний зоб, вроджені та набуті вади серця, гіпертонічна хвороба II – III ст. та інші), ускладненнями вагітності, як то важкими формами пізнього гестозу, ізосенсибілізацією по резус – фактору, багатоплідною вагітністю, вродженими вадами розвитку плода, синдромом затримки росту плода II – III ступеня.

Стан здоров'я недоношених новонароджених вивчався на основі даних історій розвитку новонародженого з моменту народження, в ранньому неонатальному та неонатальному періодах (протягом перебування дитини у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, дитячому відділенні, відділенні патології новонароджених Обласного перинатального центру). При аналізі медичної документації новонароджених вивчались параметри фізичного розвитку, оцінка по Апгар при народженні, особливості перебігу періоду адаптації, захворюваність, особливості лікування в залежності від гестаційного віку та тривалості безводного проміжку. Досліджувались дані загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою, загального аналізу сечі, результати бактеріологічного обстеження, дані рентгенографії органів грудної клітини, нейросонографії. Обстеження проводились на клінічній та лабораторній базі Одеської обласної клінічної лікарні.

2.1. Загальноклінічні методи дослідження

Дані клінічного обстеження вносили в спеціально розроблену нами карту спостереження за вагітними жінками. При загально клінічному обстеженні вивчали скарги вагітних, соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез: спадковість, соціальний статус, умови праці, шкідливі звички, перенесені екстрагенітальні та гінекологічні захворювання, особливості статевої, менструальної та репродуктивної функції. Вивчали перебіг та наслідки попередніх вагітностей, а також перебіг даної вагітності в кожному триместрі.

Дані традиційного об'єктивного обстеження включали загальний огляд, вимірювання маси тіла та зросту. Оцінювали стан нервової, серцево-судинної,

сечостатевої систем, шлунково-кишкової, гепато-біліарної систем. При акушерському дослідженні визначали термін вагітності, вимірювали висоту дна матки над лоном, окружність живота, в III триместрі вагітності встановлювали положення, передлежання, позицію плода, оцінювали характер його серцевого ритму, рухової активності. Після вилиття навколоплодових вод та вступу до пологового будинку, згідно протоколу, внутрішнє акушерське дослідження не проводили, виконували огляд шийки матки в дзеркалах, оцінювали характер та кількість навколоплодової рідини.

Згідно Наказу МОЗ № 782 у разі вибору очікувальної тактики в акушерському стаціонарі проводилося: оцінка загального стану матері – висота дна матки, окружність живота, кількість та якість вод, що підтікають; вимірювання температури тіла вагітної та АД, частоти пульсу двічі на добу; визначення кількості лейкоцитів у периферичній крові залежно від клінічного перебігу, але не рідше ніж 1 раз на три доби; загальний аналіз крові 1 раз на 2-3 дні (із формулою крові); бактеріоскопічне дослідження виділень із піхви 1 раз на три доби (з підрахунком кількості лейкоцитів у мазку); спостереження за станом плода методом аускультативної двічі на добу та, за необхідності, запису КТГ не рідше 1 разу на добу з 32 тижнів вагітності; УЗД; попередження вагітної про необхідність самостійного проведення тесту рухів плода та звертання до чергового лікаря у разі змін рухової активності плода (дуже повільні або занадто бурхливі); профілактичне введення напівсинтетичних пеніцилінів або цефалоспоринів II генерації у середніх терапевтичних дозах з моменту госпіталізації протягом 5 – 7 діб за відсутності ознак інфекції у матері.

Лабораторні методи дослідження в динаміці вагітності включали загальноклінічні аналізи крові та сечі, визначення групи крові, резус-фактора, дослідження антитіл до вірусу імунодефіциту людини, маркери вірусних гепатитів, реакцію Васермана.

Загальний аналіз крові визначався автоматичним гематологічним аналізатором К 1000 (фірма “Sismex” –Японія). При біохімічному аналізі крові вивчали вміст

загального білка, сечовини, креатиніну, рівень глюкози, білірубину, печінкових ферментів. Біохімічні обстеження проводились на автоматичному біохімічному аналізаторі «Рефлотрон». Для вивчення функціонального стану печінки (визначення активності печінкових ферментів) використовували стандартні набори реактивів фірми «Analiticon» (Австрія) та автоматичний біохімічний аналізатор «Ch-100» фірми «Sclavo» (Італія). Гемостазіологічні дослідження виконувались на апараті гемокоагулометр турбодиметричний CGL 2110-E («Солар-Україна»).

C – реактивний білок сироватки крові вагітних визначали за принципом латексної аглютинації, антиген (антитіла проти C – реактивного білка), що адсорбований на нейтральних частинках латексу, вступає в реакцію аглютинації з C – реактивним білком. Інтенсивність аглютинації прямо пропорційна кількості C – реактивного білка. Аглютинацію, яка відбулася після 3 хвилин, розцінюють як неспецифічну. Реакцію вважають позитивною, коли спостерігається аглютинація частин латексу. Величину реакції оцінюють в плюсах: ++++ - всі частини аглютиновані, розчин прозорий; +++ $\frac{3}{4}$ частин аглютиновані, розчин прозорий по краю; ++ - $\frac{1}{2}$ частин аглютиновані, розчин мутнувятий; + слаба аглютинація, розчин мутний. Для виконання дослідження використовували «СРБ-латекс-тест» ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна, м. Харків).

Концентрацію глюкози у навколоплідній рідині визначали ферментативним методом. Глюкоза в присутності глюкозооксидази окислюється до глюконової кислоти і перекису водню, який під час каталізу пероксидазою реагує з фенолом та 4-аміноантипірином, утворюючи забарвлений хінонімін. Інтенсивність рожево-червоного забарвлення пропорційна до концентрації глюкози. Для виконання тесту використовували набір рідких реагентів « ГЛЮКОЗА LIQUID C» (GLU L 500 S) фірми «Erba Lachema s.r.o.» (Чехія).

2.2. Бактеріоскопічні, бактеріологічні, серологічні та молекулярно – генетичні методи дослідження

Проводили бактеріоскопічне вивчення якісного стану мікробіоценозу піхвових та цервікальних віділень у нативному та пофарбованому мазку по Граму.

Забір матеріалу у вагітних проводили при вступі їх у клініку до призначення антибактеріальної терапії, під час огляду у дзеркалах. Перед забором матеріалу для бактеріоскопічних і культуральних досліджень мікробіоценозу шийки матки її обмивали стерильним фізіологічним розчином і просушували стерильним ватним тампоном. Після цього готували мазки з нативного матеріалу цервікального каналу і фарбували їх за Грамом. Наступним етапом було засівання матеріалу з цервікального каналу на аеробні та анаеробні поживні середовища і, на кінець, визначення рН середовища цервікального каналу.

Для діагностики бактеріального вагінозу також використовували критерії Амсела (Spiegel C.A., Amsel R., Holmes K. K., 1983): виявлення «ключових клітин» - епітеліальних клітин піхви, що вкриті масою грамваріюючих, коковидних збудників, білі гомогенні виділення з піхви з неприємним запахом, рН виділень з піхви $\geq 4,5$, позитивний амінний тест з 10 % розчином КОН, присутність аномальних амінів у секреті з піхви.

Для мікробіологічного (культурального) дослідження використовувались транспортні мікробіологічні системи (ТМС), виробництва італійської компанії “Соран Italia S. р. А.”. В якості тест-мікроорганізмів використовуються музейні штами патогених бактерій – аеробів: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та анаеробів: *Bacteroides fragilis*, *Bacterioides levii*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium sporogenes*, *Peptostreptococcus anaerobius* та інші. Для затримки розмноження мікроорганізмів використовували універсальне транспортне середовище «Стюарт», де зберігаються до 24 годин перераховані вище мікроорганізми та трихомонади, сальмонели, шигели. Для забору матеріалу (піхвові, церві кальні виділення, амніотична рідина) використовували дакронові тампони або аплікатори із поліпропілену. Зразки матеріалів разом із тампонами поміщувались до транспортного середовища для культивування та доправлялись до бактеріологічної лабораторії. Через 24 години зразки пересівались в середовище для дослідження.

Посіви матеріалу проводились стерильними мірними петлями об'ємом 10 мкл одноразового використання на 10% кров'яний агар та середовище “Uriselect III”

(Sanofi Diagnostics Pasteur, Франція), після чого їх розміщували у термостаті з температурою 37°C. До складу середовищ “Uriselect III” входять: збагачена поживна основа із пептонами, що прискорюють ріст бактерій, хромогенні субстрати для визначення бактеріальних ферментів (β -глюкуронідази і β -глюкозидази) та триптофан для визначення триптофазної активності (продукції бактеріями індолу) і активності триптофан-дезамінази. Завдяки такій композиції ці середовища дозволяють провести пряму і орієнтовну ідентифікацію бактерій протягом 1 – 4 годин, а також провести їх кількісне визначення.

Для вирощування анаеробних бактерій використовували тіо-гліколеве середовище (“Vecton”, США), залите високим стовпчиком під вазелін, після попередньої його редукції нагріванням і кров’яний агар, поміщений у анаеростат з генеруючими безкисневу суміш речовинами. Кінцеву ідентифікацію бактерій проводили після виділення чистих культур за морфологічними, тинкторіальними і видовими ознаками, протеолітичною і цукролітичною активністю, оксидазними властивостями, антигенною будовою. Чутливість виділених бактерій до антибіотиків визначали методом дифузії в агар із розміщенням паперових дисків на поверхні агару одразу після засівання матеріалу, а також методом серійних розведень у рідких живильних середовищах.

Для кількісної оцінки стану мікробіоценозупологових шляхів підраховували кількість мікробних тіл або колоній утворюючих одиниць (КУО) в 1 мл виділень. Ступінь бактеріального засівання визначали, як нормобіоценоз (не більше 10^4 мікробних тіл), граничний стан біоценозу (10^5 мікробних тіл), дисбіоз (10^6 мікробних тіл в 1 мл). Імуноферментний скринінг на найбільш поширені захворювання, що передаються статевим шляхом та TORCH-інфекцію (хламідіоз, токсоплазмоз, герпес, цитомегаловірус, краснуху) проводили на імуноферментному аналізаторі “Мультискан” фірми Lab Systems (Японія), а також рівні антитіл вірусів і бактерій визначали у сироватці крові пацієнток за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), базуючись на зміні інтенсивності характерного забарвлення за допомогою спектрофотометра АНФР-01 «Уніплан» (Росія). З метою виявлення антитіл до Virus Herpes simplex 1 і 2 типів і CMV застосовували тест-системи

«Herpes-screen», «CMV-screen» виробництва Науково-дослідного інституту вірусних препаратів РАМН (Росія), також Хламібест (Ch.trachomatis IgG, IgA, IgM), УреаплазмаБест (U.urealyticum IgG) виробництва ЗАТ Вектор-Бест (м. Новосибірськ, Росія).

Для діагностики уrogenітальних інфекцій використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), яка дозволяє виявляти генетичний матеріал збудника в досліджуваному матеріалі (соскоби та мазки із слизових оболонок уrogenітального тракту вагітних). Принцип методу ПЛР заключається в багаторазовому повторенні циклів синтезу специфічної області ДНК-мішені в сольовому буфері в присутності термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозидтрифосфатів та пари праймерів, які є «затравками» для синтезу ланцюжків ДНК. Методом ПЛР визначали наявність в пологових шляхах вагітних наступних збудників уrogenітальних інфекцій: *Gardnarella vaginalis*, *Trichomonas vagynalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genytalium*, *Ureaplasma urealyticum*. Для ідентифікації ДНК збудників уrogenітальних інфекцій у біологічному матеріалі методом ПЛР з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації було використано набір реагентів «ПОЛИМИК-Хл» (*Chlamydia trachomatis*), «УРЕАПОЛ- urealyticum» (*Ureaplasma urealyticum*), «ПОЛИМИК 2» (*Mycoplasma genytalium*), «ГАРДПОЛ» (*Gardnarella vaginalis*), «ТРИПОЛ» (*Trichomonas vagynalis*) виробництва ООО НПФ «Литех» (м. Москва, Росія). ПЦР – дослідження складалося з наступних етапів: 1) екстракція ДНК із досліджуваного матеріалу; 2) проведення ампліфікації; 3) електрофоретична детекція продуктів ампліфікації в агарозному гелі. Для екстракції ДНК із біологічного матеріалу використовували комплект реагентів «ДНК-ЭКСПРЕСС» (універсальний для всіх збудників, присутніх у досліджуваному матеріалі). Ампліфікацію проводили у відповідності до інструкції обраного комплекту реагентів. Відбирали необхідну кількість підготовлених пробірок з ПЛР-сумішню та воском для ампліфікації ДНК досліджуваних та контрольних проб. На поверхню воску вносили по 10 мкл ПЛР-суміші, при цьому вона не повинна провалюватися під воск та змішуватися із вмістом пробірки під воском. Зверху

додавали по каплі мінерального масла для ПЛР (приблизно 25 мкл). Під масло або безпосередньо на масло, використовуючи наконечники з фільтрами, вносили по 10 мкл проб ДНК, виділених із досліджуваних або контрольних проб етапу екстракції ДНК. Поставили контрольні реакції ампліфікації. Аналіз продуктів ампліфікації проводили розділенням фрагментів ДНК в агарозному гелі. Інтерпретацію результатів ПЛР проводили за наявністю або відсутністю на електрофореграмі специфічних смужок ампліфікованої ДНК.

2.3. Спеціальні акушерські методи дослідження

Моніторинг серцевої діяльності плода з урахуванням добових ритмів здійснювали шляхом зовнішньої кардіотокографії за допомогою апарату Baby Doplex BD 4000, Huntleigh Diagnostic (Німеччина) та фетального монітору Sonatina, Edan Instruments, inc. (P. R. China), за допомогою якого можна спостерігати за серцевим ритмом плода, скороченням матки, коли термін вагітності перевищує 28 тижнів. Проводили інтерпретацію результатів КТГ починаючи з 32 тижня вагітності. В динаміці проводили нестресовий тест (НСТ). Запис кардіотокограм проводився через однакові проміжки (зразу після вступу вагітної у клініку і далі через кожних 18-24 години тривалості безводного проміжку). Тривалість одноразового запису кардіотокограм (нестресовий тест) продовжувалась не менше 30 хвилин, при швидкості руху стрічки – 20мм/хв. Аналіз кардіотокограм (КТГ) проводили за шкалою W. Fischer et. al. (1976)), яка передбачає оцінку параметрів базальної частоти серцевих скорочень у плода, амплітуди осциляцій і частоти осциляцій, акцелерацій і децелерацій з урахуванням сучасних рекомендацій щодо інтерпретації КТГ.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили на апараті “SIEMENS-SL-250” (Німеччина), “Aloka SSD-680” (Японія) із використанням секторального, конвексного датчика (3,5 МГц). За допомогою ультразвукового дослідження здійснювали динамічне спостереження за внутрішньоутробним розвитком і ростом плоду, локалізацією і структурою плаценти. В II – III триместрах вагітності проводили ультразвукову фетометрію, одержані результати порівнювали з

нормативними та розраховували очікувану масу плода. Ультразвукова плацентографія включала вивчення розташування, товщини та структури плаценти, ступеня її зрілості за P. Grannum et al. (1979), характеристику навколоплодових вод.

Ультрасонографія при підозрі на ПРПО включала ретельну оцінку кількості амніотичної рідини. Для визначення об'єму амніотичної рідини за допомогою УЗД використовували наступні методики: вимір у вертикальному напрямку максимальної кишені амніотичної рідини – висоти стовпчика амніотичної рідини (BCAP) та суми вертикальних розмірів кишень амніотичної рідини у чотирьох квадрантах матки – індекс амніотичної рідини (IAP), запропонований Phelan та співав. (1974). Дослідження проводять датчиком з частотою 3,5 МГц у положенні вагітної на горизонтальній поверхні на спині. Передню черевну стінку умовно поділяють на 4 квадранти прямими, які перетинаються під прямим кутом в ділянці пупка. Сканер розташовують паралельно хребта вагітної і перпендикулярно горизонтальній поверхні, на якій знаходиться вагітна. Вимірюють простір, заповнений амніотичною рідиною у передньо – задньому напрямку. Підсумовують величини чотирьох просторів, заповнених амніотичною рідиною, виражені у сантиметрах. Простори не повинні містити дрібні частини плода або петлі пуповини. Нормальні величини IAP, що повільно змінюються з терміном вагітності, складають, приблизно, 5 – 20 см. В якості критерію маловоддя розглянуто $IAP \leq 5$ см та $BCAP \leq 2$ см.

УЗД із використанням доплерівського датчика проводили на апаратах VOLUSON 730 PRO GE Medical Systems, Logiq book XP (USA- General electric).

Ефект Доплера ґрунтується на зміні частоти звукової хвилі в залежності від швидкості кровотоку в досліджуваних судинах. Зміни частоти відображеного сигналу реєструються як криві швидкостей кровотоку (КШК). Для оцінки кривих швидкостей кровотоку використовували індекси судинного опору (ICO): індекс резистентності (IR, Pourcelot L., 1974), пульсаційний індекс (PI, Gosling R. 1975), систоло – діастолічне співвідношення (S/D, Stuart B., 1980), максимальна систолічна швидкість кровотоку, кінцева діастолічна швидкість кровотоку. IR та S/D відображають відношення максимальної систолічної швидкості кровотоку до

кінцевої діастолічної. При розрахунку PI використовують середнє значення швидкості кровотоку.

На першому етапі дослідження при ретроспективному аналізі порушень матково – плацентарного та плацентарно – плодового кровотоку в досліджуваних групах вагітних користувалися класифікацією, запропонованою А. Н. Стрижаковим та співав. (1989). Згідно цієї класифікації виділяють три ступеня тяжкості гемодинамічних порушень (на основі оцінки КШК у маткових артеріях та артеріях пуповини): Зазначена класифікація характеризує виключно стан артеріальної гемодинаміки плодово – плацентарного комплексу, що має послідовну стадійність порушень.

На другому проспективному етапі дослідження для визначення ступеня впливу порушень матково – плацентарного кровообігу на плід користувалися класифікацією порушень гемодинаміки плода А. Н. Стрижакова та співавт. (1992), що базується на оцінці гемодинаміки артерії пуповини та магістральних судин плода, серцевої гемодинаміки: I ступінь – порушення плодово-плацентарного кровотоку, що не досягає критичних значень і задовільний стан гемодинаміки плода (порушення кровотоку лише в артерії пуповини). II ступінь (нетривала, швидко переходить в III ступінь) – компенсоване порушення гемодинаміки плода (порушення власне гемодинаміки плода, централізація кровообігу плода). Відбувається подальше зниження показника діастолічної функції шлуночків, патологічний спектр кровотоку в аорті і/або внутрішній сонній артерії плода. Зниження опору мікроциркуляторного русла півкуль мозку плода, що у 100% випадків є вторинним стосовно до змін у артеріях пуповини. Первинна зміна кровообігу судин мозку зустрічається значно рідше (не плацентарний тип гіпоксії плода). III ступінь – критичний стан гемодинаміки плода – глибша перебудова серцевої гемодинаміки з централізацією кровообігу [2, 52].

При дослідженні стану плодового кровообігу отримані результати порівнювали з нормальними значеннями показників кровотоку у межах 5 – 95-го перцентилю з урахуванням гестаційного віку плода. При аналізі результатів, визначенні тактики ведення вагітності важливим вважали наявність якісних змін, а

не кількісних нюансів. Змінами вважали відхилення показників ІСО від гестаційної норми на 0,3 та більше.

Вимірювали швидкість кровотоку в судинах пуповини, середній мозковій артерії плода (СМА). Допплерометричний аналіз кровотоку у фетальній середній мозковій артерії проводили після ідентифікації в режимі кольорового доплерівського картирування (КДК) судин артеріального кола великого мозку. Середня мозкова артерія сканувалася на рівні ніжок мозку плода, у ділянці виходу внутрішніх сонних артерій. Серед індексів судинного опору, швидкісних показників та якісних характеристик доплерограм для оцінки стану кровотоку в СМА було обрано значення систоло – діастолічного співвідношення (S/D). Допплерометрію в обох артеріях плода проводили одночасно, у разі отримання різних даних в артеріях пуповини орієнтувалися на найгірші показники. Для дослідження вибирали ділянки судин, достатньо віддалені від місця плацентарного відходження пуповини та пупкового кільця на передній черевній стінці плода.

Для оцінки стану плоду використовували біофізичний профіль за версією А.М. Vintzeleos et al., (1983), починаючи з 30 тижня вагітності. У балах (0 – 2) оцінювали показники: дихальні рухи, рухи, тонус плода, об'єм навколоплодових вод, ступінь зрілості плаценти (за даними УЗД), нестресовий тест (КТГ). Оцінка в 12 – 10 балів – стан плоду нормальний, 9 – 8 – задовільний, 7 – 6 – сумнівний, 5 – 4 – незадовільний, має місце дистрес.

Своєчасна діагностика передчасного вилиття навколоплодових вод є особливо важливою, оскільки істотно впливає на результат та тактику ведення вагітності. Помилкова діагностика ПРПО підвищує ризик ятрогенних ускладнень. Внутрішнє акушерське дослідження за відсутності пологової діяльності та протипоказань до очікувальної тактики ведення вагітної не проводиться. У сумнівних випадках ПРПО підтверджується лабораторними методами, за допомогою УЗД визначається об'єм амніотичної рідини, проводиться бактеріоскопічне дослідження піхвових виділень із фарбуванням мазків по Граму.

Вилиття навколоплідних вод встановлюється візуально за допомогою огляду шийки матки у дзеркалах. Перед оглядом жінка повинна 20-30 хвилин полежати на

спині. Спочатку оглядали задне склепіння піхви. Якщо підтікання навколоплідних вод не було, пропонували жінці натужитися або покашляти.

Для підтвердження діагнозу підтікання вод застосовували декілька лабораторних тестів: нітразиновий тест, визначення рН за допомогою тест-смужки (дають багато хибно позитивних результатів через потрапляння крові, сечі, запального процесу піхви), цитологічний тест, «Амнітест» - якісне одноетапне визначення плацентарного альфа-1-мікроглобуліну (ПАМГ-1) у вагінальному секреті. Тест «Actim™prom» - одноетапний метод діагностики ПРПО, заснований на визначенні інсуліноподібного фактору росту, зв'язуючого протеїн-1 у вагінальному секреті. Перевага надавалась двом останнім тестам через їх високу діагностичну точність, підтверджену у багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідженнях[18, 58, 93, 100, 121, 154, 157, 179, 183, 195].

«Амнітест» застосовується для якісного одномоментного визначення плацентарного альфа-1-мікроглобуліну (ПАМГ-1) у вагінальному секреті. Він заснований на імунохроматографічному зв'язуванні двох високоспецифічних моноклональних антитіл із антигеном ПАМГ-1, який присутній у амніотичній рідині та потрапляє у вагінальний секрет тільки при ПРПО. У клінічних умовах цей тест дає 97% точності. Хибнопозитивні результати спостерігаються лише при значному домішку крові.

Тест «Actim™prom» (Medix Biochemica, Фінляндія) – одномоментний метод діагностики ПРПО, заснований на визначенні інсуліноподібного фактору росту, зв'язуючого протеїн-1 у вагінальному секреті. Концентрація ПЗІФР-1 у навколоплодових водах у 100-1000 разів вища, ніж у сироватці крові вагітної. У виділеннях з піхви у нормі цей білок відсутній, а з'являється там лише у разі потрапляння амніотичної рідини. На достовірність результатів цього тесту не впливала наявність помірних кров'янистих виділень із пологових шляхів та кандидозного кольпіту. Для проведення тесту за допомогою поліефірного тампону забирали пробу вагінального вмісту та екстрагували буферним розчином. При зануренні тестової смужки у розчин результат оцінювали через 5 хвилин.

Мінімальна концентрація ПЗІФР-1, яку можна визначити за допомогою тесту, складає 25 мкг/л.

Ультрасонографія при підозрі на ПРПО включала ретельну оцінку об'єму амніотичної рідини, оскільки при достатній її кількості діагноз ПРПО є сумнівним. Але цей метод вимагає спостереження в динаміці, особливо при відсутності попередніх даних щодо наявності багатоводдя чи маловоддя. За умов збільшення тривалості безводного проміжку точність діагностики вилиття вод навіть при застосуванні декількох тестів знижується, тому сучасні інноваційні методи діагностики ПРПО мають значні переваги.

У разі виявлення маловоддя та за умови хоча б одного позитивного тесту на навколоплідні води встановлювався діагноз ПРПО. Після того, як діагноз ПРПО було встановлено, вирішувалося питання, чи є показання до термінового розродження, і лише потім визначалася подальша тактика ведення вагітності.

2.4. Методи морфологічного дослідження посліду та пуповини.

Було проведено морфологічне дослідження 100 плацент від обстежених жінок на проспективному етапі дослідження. Забір матеріалу для морфологічних досліджень проводився безпосередньо після пологів. Після відділення оболонок визначали масу плаценти з куксою пуповини, довжина якої не перевищувала 1 см, об'єм плаценти по витиснутій нею воді в мірному циліндрі. Робили відбиток материнської та плодової поверхні плаценти на міліметровому папері з наступним визначенням площі нефункціонуючих зон. Обчислювали плацентарно-плодовий індекс (ППІ) – відношення площі плаценти до маси плода.

Гострим ножем робили надрізи через усю товщу органа з інтервалом у 1 см з метою визначення ступеня кровонаповнення та оцінки глибини видимих крововиливів, інфарктів та кіст. У випадковому порядку через усю товщу плаценти вирізали по 2 зразки розміром 1,5 см × 0,8 см із центральної, парацентральної та периферичної зон таким чином, щоб в одному із двох обов'язково були хоральна пластина, прошарок ворсинчастого хоріона і материнської поверхні. Зазначені шматочки фіксували в 10% нейтральному

формаліні протягом 48 годин, після чого зневоднювали у розчинах ізопропанолу зростаючих концентрацій. Далі матеріал проводився по звичайній методиці з наступним заливанням у парафін (за методикою О.М.Грабовіш, 1994). Зрізи товщиною в 5-7 мкм фарбували гематоксиліном та єозіном для вивчення загальної морфології плаценти, пуповини і оболонок. В зрізах оцінювали показники об'ємної щільності запальних інфільтратів, фібриноїду плаценти, васкуляризації ворсин методом точкового рахунку за допомогою окулярної сітки Г. Г. Автандилова.

2.5. Методи лікування і застосована апаратура

На першому ретроспективному етапі при аналізі історій пологів вивчали результати клініко-лабораторного обстеження та бактеріологічного дослідження піхвових, цервікальних виділень та навколоплодових вод. Спостереження за станом плода проводилось шляхом використання кардіотокографії, ультразвукового дослідження, оцінки біофізичного профілю плода. Всі вагітні отримували лікування згідно клінічного протоколу, затвердженого Наказом МОЗ України №782 від 29.12.2005 р. Після вилиття навколоплодових вод жінкам проводили профілактику СДР плода дексаметазоном в сумарній дозі 24 мг. З метою профілактики внутрішньоутробної інфекції призначали антибіотики групи напівсинтетичних пеніцилінів або цефалоспорини II генерації в середніх терапевтичних дозах згідно протоколу при відсутності ознак інфекції у матері. При веденні усіх вагітних із ПРПО була обрана очікувальна тактика із спонтанним розродженням, у разі виникнення симптомів хоріоамніоніту та появи ознак внутрішньоутробної інфекції у плода (підвищення температури тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз, запах навколоплодових вод, серцебиття плода ≥ 170 уд./хв.; наявність двох або більше симптомів було підставою для встановлення діагнозу хоріоамніоніту) проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу або оперативне розродження за показаннями. Метод розродження обирався в залежності від терміна вагітності, стану вагітної та плода, акушерської ситуації. У лікувальному режимі призначались цефалоспорини

III – IV генерації та орнідазол за 30 хвилин до введення цефалоспоринів. У випадках оперативного розродження проводилась інтенсивна антибактеріальна терапія (два антибіотики та орнідазол) у лікувальному режимі не менше 7 діб.

На другому проспективному етапі всім вагітним призначали клініко-лабораторне обстеження та бактеріологічне дослідження піхвових, цервікальних виділень та навколоплодових вод, яке проводили за допомогою бактеріологічного аналізатора одразу після вступу до стаціонару до початку антибіотикопрофілактики. Спостереження за станом плода проводилось шляхом використання кардіотокографії (щоденно), оцінки біофізичного профілю плода та додаткового доплерометричного дослідження гемодинаміки плода: кровотоку в артеріях пуповини та середній мозковій артерії плода (в першу добу після ПРПО, на третю та шосту добу). Перевагу надавали розрахунку індекса S/D, наявності якісних змін, а не кількісним особливостям. Додатково до загально – клінічного обстеження в I групі вагітних досліджували наявність окремих збудників уrogenітальних інфекцій у пологових шляхів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) одразу після вилиття навколоплодових вод та вступу до пологового стаціонару. В динаміці (в першу добу після ПРПО, на третю та шосту добу) визначали C – реактивний білок сироватки крові, концентрацію глюкози у навколоплідних водах та оцінювали кількість амніотичної рідини за допомогою УЗД (індекс амніотичної рідини).

З метою прискорення дозрівання сурфактантної системи плода, профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонародженого всім вагітним призначали дексаметазон за схемою: внутрішньом'язово 6 мг через 12 годин 4 рази протягом 2 діб (сумарна доза 24 мг). В комплексній терапії з метою токолізу за необхідності використовувався один з наступних препаратів: ніфедипін за схемою: 20 мг per os, потім за необхідності, через 30 хв. 20 мг повторно, потім по 20 мг кожні 3 – 8 годин протягом 48 годин за показаннями (максимальна доза 160 мг на добу); Диклоберл (ректальні супозиторії, діюча речовина диклофенак) за схемою: починаючи з 50 мг ректально, потім по 25 мг кожні 6 годин (не більше 48 годин).

З метою профілактики внутрішньоутробної інфекції всі вагітні отримували антибіотики цефалоспорини II генерації в середніх терапевтичних дозах згідно

протоколу (цефуроксим по 750 мг 3 рази на добу протягом 7 днів) за відсутності ознак інфекції у матері. Вагітним I групи додатково призначали макроліди (азитроміцин по 500 мг 1 раз на добу протягом 5 днів) в комбінації з пробіотиками (Лінекс по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів) та санацію піхви антимікробним препаратом широкого спектру дії (хлоргексидин – «Гексикон» по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 7 днів). У разі відсутності спонтанної пологової діяльності протягом 168 годин безводного проміжку, або при появі ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції у плода в I групі проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу (консервативне або оперативне розродження за показаннями). Після 26 тижня вагітності за наявності тазового передлежання плода, незрілій шийці матки та відсутності ефекту від інтравагінального введення препаратів простагландину E₂ (оцінка за шкалою Бішопа < 6 балів) перевага надавалася оперативному розродженню шляхом кесаревого розтину.

2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка результатів дослідження полягала у застосуванні методів параметричної та непараметричної статистики. Математична та статистична оцінка одержаних кількісних і якісних показників проводилася на персональному комп'ютері Intel (R) Celeron (R) CPU 743 @ 1,30 GHz за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 8.0 (Statistica Inc., США).

Для кількісних ознак після розрахунку описових статистичних параметрів у кожній виборці проводили перевірку на характер розподілу ознак. При нормальному (Гаусовському) розподілі у виборці однотипних ознак для їх порівняння використовували t-критерій Ст'юдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

При вивченні факторів ризику ПРПО при недоношеній вагітності та прогностичних маркерів реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношених новонароджених використовували метод логістичної регресії. Цей метод застосовують, коли мають місце бінарні наслідки (наявність/відсутність симптому або суб'єкту, який має/не має захворювання) та ряд предикторів. За

допомогою рівнянь логістичної регресії можна визначити, які з предикторів впливають на наслідки, та, використовуючи їх значення, оцінити ймовірність того чи іншого наслідку. Висновок комп'ютерного результату для аналізу логістичної регресії включає для кожного предиктора оцінку коефіцієнта логістичної регресії з його стандартною похибкою, оцінку відношення шансів (ВШ; англ. Odds ratio, OR) (показову функцію коефіцієнта) з довірчим інтервалом (ДІ) для його істинної величини, статистику Вальда - критерій χ^2 (тестування нульової гіпотези, що коефіцієнт логістичної регресії дорівнює нулю, що еквівалентно тестуванню гіпотези про те, що відношення шансів «захворювання», пов'язане з цією змінною, дорівнює одиниці) та пов'язану з цим P – величину (досягнутий рівень статистичної значущості). Використовували цю інформацію для того, щоб визначити, чи впливає кожна змінна на наявність або відсутність захворювання (вродженої інфекції) та кількісно оцінити ступінь цього впливу.

Для вивчення якісних ознак груп, що спостерігалися, розраховували абсолютну та відносну частоту ознак у групах. Порівняння груп за якісними ознаками проводилося за допомогою розрахунку критерію χ^2 (статистика Вальда) та відношення шансів (ВШ; англ. Odds ratio, OR).

При інтерпретації результатів мають на увазі, що якщо ДІ для ВШ включає одиницю, то різниця між групами відносно бінарної ознаки, що вивчається, статистично не має значення. Якщо усі значення ДІ більше одиниці, то шанс наявності ознаки, що вивчається, статистично достовірно вищий у першій групі, ніж у другій. Якщо усі значення ДІ менше одиниці, то шанс вище в другій групі.

Для аналізу взаємозв'язку двох кількісних або якісних ознак використовували поняття кореляції та асоціації. Коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (r) показує, у якій мірі зміна значення одного показника супроводжується зміною іншої ознаки у групі хворих.

Значущість факторів ризику передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності визначали за допомогою метода «Feature Selection and Variable Filtering» модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining).

Операційні характеристики діагностичних тестів визначали за формулами:

$$\text{Чутливість (Ч)} = a / (a + c) \quad (2.6.1)$$

$$\text{Специфічність (С)} = d / (d + b) \quad (2.6.2)$$

$$\text{Діагностична точність} = (a + d) / (a + b + c + d) \quad (2.6.3)$$

$$\text{Позитивний прогностичний рівень (ППР)} = a / (a + b) \quad (2.6.4)$$

$$\text{Негативний прогностичний рівень (НПР)} = d / (d + c), \quad (2.6.5)$$

де

a – справжні позитивні результати;

b – хибні позитивні результати;

c – хибні негативні результати;

d – справжні негативні результати.

Однак, за результатами діагностичного пошуку можливо тільки припускати правильність діагнозу, а не стверджувати це категорично, тобто аналітичні параметри використовувались з метою розуміння математичної суті діагностичної цінності тестів в конкретних клінічних ситуаціях. В нашому дослідженні, згідно вимог сучасної доказової медицини, впевненість в діагнозі виражалася в розрахунку вірогідності (шанси та ризику).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ
ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК.3.1. Клінічне обстеження вагітних з передчасним розривом навколоплодових
оболонок (ПРПО) у термінах вагітності 22 – 34 тижні

Нами був проведений ретроспективний аналіз історій пологів 150 вагітних жінок, які народили в умовах Одеського обласного перинатального центру передчасно у термінах вагітності 22 – 34 тижні за період з 2007 по 2009 роки. Вони були розподілені на дві групи. До основної групи (О) увійшло 100 вагітних ($n = 100$), що народили у термінах 22 – 34 тижні з передчасним розривом навколоплодових оболонок та тривалим безводним проміжком. В залежності від тривалості безводного проміжку основну групу було розподілено на дві підгрупи. Першу основну підгрупу (О I) склали 50 вагітних ($n = 50$) із безводним проміжком 48 – 168 годин (середня тривалість безводного проміжку $91,16 \pm 5,08$ годин, середній термін вагітності – $30,29 \pm 0,35$ тижнів), другу основну підгрупу (О II) склали 50 вагітних ($n = 50$) із безводним проміжком тривалістю > 168 годин (середня тривалість безводного проміжку $232,8 \pm 9,47$ годин, середній термін вагітності – $30,15 \pm 0,36$ тижнів). Контрольну групу склали 50 вагітних у тих же термінах вагітності ($n = 50$), що народили передчасно без ПРПО (безводний проміжок < 12 годин).

Вагітні проходили стандартне клініко-лабораторне обстеження та бактеріологічне дослідження піхвових, цервікальних виділень та навколоплодових вод. Спостереження за станом плода проводилось шляхом використання кардіотокографії, оцінки біофізичного профілю плода та доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровотоку, кровотоку в артеріях пуповини. Всі вагітні були обстежені та отримували лікування згідно клінічного протоколу, затвердженого Наказом МОЗ України №782 від 29.12.2005р. Після вилиття навколоплодових вод жінкам проводили профілактику СДР плоду дексаметазоном в сумарній дозі 24 мг. З метою профілактики внутрішньоутробної інфекції вагітні

отримували антибіотики групи напівсинтетичних пеніцилінів або цефалоспорини II генерації в середніх терапевтичних дозах згідно протоколу. При веденні усіх вагітних із ПРПО була обрана очікувальна тактика із спонтанним розродженням. У разі виникнення симптомів хоріонамніоніту та появи ознак внутрішньоутробної інфекції у плода (підвищення температури тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз, запах навколоплодових вод, серцебиття плода ≥ 170 уд./ хв.) проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу або оперативне розродження за показаннями.

Розподіл вагітних у досліджуваних групах за терміном вагітності представлено в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Розподіл жінок в досліджуваних групах за терміном вагітності

Термін вагітності, тижні	Основна група n = 100		Контрольна група n = 50	
	абс. чис.	% 95%ДІ	абс. чис.	% 95%ДІ
22 – 27,5	21	21 (13 – 28)	10	20 (0 - 40)
28 – 31,5	47	47 (32 – 61)	24	48 (28 – 67)
32 - 34	32	32 (15 – 48)	16	32 (9 – 54)
Всього	100	100	50	100

За терміном вагітності дві групи були однорідними та достовірної різниці не мали ($p > 0,05$).

Середній вік вагітних в основній групі був $27,41 \pm 0,64$ роки, в контрольній групі – $27,48 \pm 0,78$ роки, тобто суттєвої різниці між групами не було ($p > 0,05$).

Переважає більшість випадків ПРПО в основній групі відбулася в зимовий та весняний періоди (рисунок 3.1.1).

Сезонність ПРПО при недоношеній вагітності

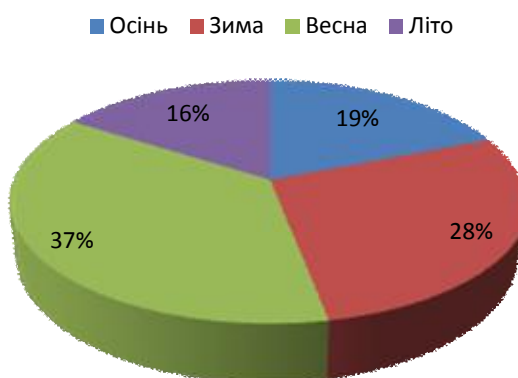


Рисунок 3.1.1

Серед жінок основної та контрольної групи, які народили передчасно, перші пологи були у 32 жінок (32,0%), повторні – у 68 (68,0%) в основній групі та у 20 (40,0%) і 30 (60,0%) відповідно в контрольній групі ($p > 0,05$). Мешканками міста Одеси були 24 жінки основної групи (24,0%), мешканками районів області – 76 (76,0%), в контрольній групі в місті мешкали 15 жінок (30,0%), в районах області – 35 (70,0%) ($p > 0,05$). При вивченні соціального анамнезу було виявлено, що переважна більшість вагітних основної групи (64 – 64,0%) та контрольної групи (31 – 62,0%) не працювали, були домогосподарками ($p > 0,05$). Досить великий відсоток жінок основної та контрольної груп (48 – 48,0% та 19 – 38,0% відповідно) були самотніми або перебували у незареєстрованому шлюбі ($p > 0,05$). Дані щодо куріння під час вагітності були у кожній четвертій вагітній основної групи (25 – 25,0%) та у кожній десятій вагітній контрольної групи (6 – 12,0%) ($p < 0,05$), тобто куріння можна вважати фактором ризику ПРПО при недоношеній вагітності. Небажану вагітність мали 2 – 2,0% жінок основної групи. Наведені несприятливі

соціально-економічні умови, нестійкий психоемоційний стан та шкідливі звички можуть впливати на частоту передчасних пологів.

При аналізі медичної документації вагітних основної групи виявлено, що пік частоти передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності припадає на нічні (1 - 3) та ранні ранкові (5 - 6) години (рисунок 3.1.2).



Рисунок 3.1.2

Обтяжений акушерський анамнез мали 56 вагітних з основної групи (56,0%) та 21 вагітна (42,0%) з контрольної групи ($p > 0,05$). В основній групі передчасні пологи в анамнезі були у 8 (8,0%), викидні – у 51 (51,0%), серед яких 14 (14,0%) жінок мали самовільні викидні, мертвонародження – 2 (2,0%), медичні аборти в

анамнезі – 35 (35,0%), патологічні пологи – 5 (5,0%), кесарів розтин – 3 (3,0%), позаматкову вагітність – 1 (1,0%), ранню дитячу смерть – 3 (3,0%).

Обтяжений гінекологічний анамнез мали 61 вагітна основної групи (61,0%) та 14 вагітних з контрольної групи (28,0%) ($p < 0,05$). В цілому, гінекологічні захворювання зустрічалися у 161 випадку (100%) в основній групі, що свідчить про поєднання декількох захворювань у однієї вагітної. Безпліддя первинне та вторинне зустрічалося в 6 випадках (6,0%), міома матки – в 6 (6,0%), операції на яєчниках – в 5(5,0%). Достовірно частіше в основній групі вагітних порівняно з контрольною зустрічався хронічний аднексит – в 34 (34,0%), запальні захворювання шийки матки – в 43 (43,0%), ЗПСШ (трихомоніаз, хламідіоз, генітальний герпес, венеричні захворювання, тощо) – в 33 (33,0%) ($p < 0,05$). Вагініт було діагностовано в 21 випадку (21,0%), бактеріальний вагіноз – в 35 випадках (35,0%), гінекологічний перитоніт в анамнезі – в 1 (1,0%). В таблиці 3.1.2 показано прогностичне значення супутньої гінекологічної патології як фактора ризику передчасного вилиття навколоплодових вод при передчасних пологах. Таким чином, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез з наявністю переважно запальних захворювань у вагітних основної групи робить урогенітальну інфекцію важливим фактором ризику передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності.

Важливе значення для виношування вагітності має супутня екстрагенітальна патологія, частота якої в обстежених групах вагітних наведена у таблиці 3.1.3. В основній групі супутня екстрагенітальна патологія була у 114 (100 %) випадках, що вірогідно частіше порівняно з контрольною групою. Такий відсоток свідчить, що у деяких вагітних було сполучення кількох захворювань. Переважали захворювання інфекційного характеру, як хронічний та гестаційний пієлонефрит у 27 (27,0%), бронхіальна астма та хронічний бронхіт із загостреннями під час вагітності – 8 (8,0%), хронічний гайморит та тонзиліт – 14 (14,0%), гострі респіраторні вірусні інфекції під час вагітності – 13 (13,0%), частота яких вірогідно більша порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1.2

Гінекологічна патологія як фактор ризику ПРПО при передчасних пологах

Гінекологічна патологія	Основна група n = 100		Контрольна група n = 50	
	абс. ч.	% 95%ДІ	абс. ч.	% 95%ДІ
Запальні захворювання шийки матки	43	43* (33-52)	9	18 (7-28)
Хронічний аднексит	34	34* (24-43)	6	12 (3-21)
Міома матки	6	6 (1-10)	2	4 (0-9)
Операції на яєчниках	5	5 (0-9)	1	2 (0-5)
Гінекологічний перитоніт	1	1 (0-3)	0	0
Безпліддя I та II	6	6 (1-10)	2	4 (0-9)
Порушення ОмЦ	12	12 (5-18)	5	10 (1-18)
ЗПСШ	33	33* (23-42)	7	14 (4-23)
Вагініт	21	21 (13-29)	5	10 (1-18)
Всього	161	100	37	74

Примітка: 1.n - кількість спостережень;

2.* - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

Таблиця 3.1.3

Екстрагенітальна патологія у обстежених вагітних

Екстрагенітальна патологія	Основна група		Контрольна група	
	n = 100		n = 50	
	абс. ч.	% 95%ДІ	абс. ч.	% 95%ДІ
1	2	3	4	5
Гострий або гестаційний пієлонефрит	10	10 (4-15)	2	4 (0-9)
Хронічний пієлонефрит із загостренням	17	17* (9-24)	1	2 (0-5)
Хронічний гайморит та тонзиліт із загостренням	14	14* (7-20)	0	0
Хронічний бронхіт із загостренням	6	6 (1-10)	1	2 (0-5)
Бронхіальна астма	2	2 (0-4)	0	0
Гострі респіраторні вірусні інфекції	13	13* (6-19)	2	4 (0-9)
Захворювання серцево-судинної системи	3	3 (0-6)	1	2 (0-5)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	3	3 (0-6)	1	2 (0-5)
Холестатичний гепатоз	1	1 (0-3)	0	0
Анемія	25	25* (16-33)	6	12 (3-21)

Продовження таблиці 3.1.3

1	2	3	4	5
Захворювання щитоподібної залози	3	3 (0-6)	1	2 (0-5)
Ожиріння	4	4 (0-7)	2	4 (0-9)
Хірургічні втручання під час вагітності	3	3 (0-6)	0	0
ВІЛ-інфекція	3	3 (0-6)	1	2 (0-5)
Сифіліс	2	2 (0-4)	0	0
Хронічний вірусний гепатит «С»	2	2 (0-4)	0	0
Варикозна хвороба	3	3 (0-6)	1	2 (0-5)
Всього	114	100	19	38

Примітка: 1.n - кількість спостережень;

2. * - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

Серцево-судинні захворювання були у 3 (3,0%) жінок, захворювання шлунково-кишкового тракту – 3 (3,0%), вузловий зоб І ст. – 1 (1,0%), порушення жирового обміну – 4 (4,0%). Кожна четверта вагітна основної групи мала анемію легкого та середнього ступеню, що вірогідно частіше порівняно з контрольною групою. Тобто, майже у кожній другій вагітній основної групи була екстрагенітальна патологія інфекційного характеру, яка при загостренні могла призвести до передчасного розриву плодових оболонок, внутрішньоутробного інфікування плода та передчасних пологів.

3. 2. Перебіг вагітності та пологів у обстежених жінок з ПРПО

Перебіг вагітності у жінок основної групи з ПРПО мав наступні особливості: у 42 (42,0%) була загроза викидню та/або передчасних пологів в 1 та/або 2 триместрі, що вірогідно частіше порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), але лікування проводилось лише $\frac{2}{3}$ жінок за різними обставинами. Ранній гестоз був у 13 (13,0%) жінок, пізній гестоз - у 7 (7,0%) вагітних. Гостру респіраторну вірусну інфекцію перенесли 13 (13,0%), сифіліс під час вагітності був у 2 жінок (2,0%), що могло бути одним із факторів ПРПО, внутрішньоутробного інфікування плода та передчасних пологів. Багатоводдя було у 8 (8,0%) вагітних, маловоддя – 18 (18,0%), плацентарна дисфункція та синдром затримки росту плода I ступеня спостерігався у 14 (14,0%) вагітних в основній групі, що вірогідно не відрізнялося з контрольною групою ($p > 0,05$). Істміко-цервікальна недостатність (12,0%) та шов на шийці матки (5,0%) вірогідно частіше зустрічалися у вагітних основної групи ($p < 0,05$). Частота ускладнень вагітності в досліджуваних групах відображена в таблиці 3.2.1.

Таким чином, загальна частота ускладненого перебігу вагітності у жінок з передчасним вилиттям навколоплодових вод була у 119 (100 %) випадках порівняно із 33 випадками (66,0%) в контрольній групі, що є несприятливим прогностичним фактором ризику для виношування вагітності, а також свідчить про доволі часте поєднання кількох ускладнень перебігу вагітності у жінок із самовільною амніотомією при недоношеній вагітності.

Перебіг пологів в основній групі жінок мав наступні особливості: аномалії пологової діяльності (слабкість пологової діяльності, дискоординувана пологова діяльність) мали 10 жінок (10,0%) порівняно із 2 (4,0%) в контрольній групі ($p < 0,05$), неправильне положення плода, патологічне передлежання на момент початку пологової діяльності мали 19 жінок (19,0%) з основної групи та 4 (8,0%) з контрольної групи ($p < 0,05$). Дистрес плода було діагностовано у 12 жінок основної групи (12,0%) та у 2 (4,0%) контрольної групи ($p < 0,05$), клініка хоріонамніоніту була у 29 жінок (29,0%) в основній групі та лише у 3 (6,0%) в контрольній ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2.1

Перебіг вагітності у обстежених жінок

Ускладнення вагітності	Основна група (n = 100)		Контрольна група (n = 50)	
	абс. ч.	% 95%ДІ	абс. ч.	% 95%ДІ
Загроза переривання вагітності у I та II триместрі	42	42* (32-51)	9	18 (7-28)
Ранні гестоз	13	13 (6-19)	5	10 (1-18)
Пізній гестоз	7	7 (2-12)	3	6 (0-12)
Багатоводдя	8	8 (2-13)	4	8 (0-15)
Маловоддя	18	18 (10-25)	5	10 (1-18)
Істміко-цервікальна недостатність	12	12* (5-18)	0	0
Шов на шийці матки	5	5 (0-9)	1	2 (0-6)
СЗРП I ст.	14	14 (7-20)	6	12 (3-21)
Всього випадків	119	100	33	66

Примітка: 1.n - кількість спостережень;

2.*- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

За даними аналізу перебігу пологів в досліджуваних групах III період ускладнився дефектом посліду, частковим щільним прикріпленням плаценти з проведенням ручного відділення та виділення посліду у 11 жінок (11,0%) основної групи та не спостерігалось у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Передчасне відшарування плаценти спостерігалось у 2 жінок (2,0%) основної групи та у 1 жінки контрольної групи (2,0%) ($p > 0,05$). Оперативне розродження було проведене 19 жінкам з основної групи (19,0%), показаннями до операції кесаревого розтину у 10 випадках визначено неправильне положення та/або патологічне передлежання плоду, в 5 випадках - дистрес плода, у 2 – аномалії пологової діяльності, що не піддавалися медикаментозній корекції, у 2 – передчасне відшарування плаценти. В контрольній групі операція кесаревого розтину була проведена 5 жінкам (10,0%), показаннями до оперативного розродження в 1 випадку стало передчасне відшарування плаценти, в 3 – неправильне положення та/або патологічне передлежання плоду, в 1 – неспроможність рубця на матці.

Особливості перебігу пологів при недоношеній вагітності та ПРПО, а також вплив тривалості безводного проміжку на виникнення ускладнень в пологах показано в таблиці 3.2.2.

Таким чином, ускладнений перебіг пологів мав місце в 102 випадках (100 %) в основній групі, та в 16 випадках (32,0%) в контрольній групі ($p < 0,05$), що несприятливо впливає на стан новонародженого та жінки після передчасних пологів з тривалим безводним проміжком.

ПРПО при недоношеній вагітності підвищує ризик ускладнень перебігу пологів. Також має значення тривалість безводного проміжку. За результатами нашого дослідження безводний проміжок > 168 годин достовірно підвищував кількість ускладнень у пологах, а також збільшував частоту оперативного розродження порівняно із безводним проміжком від 48 до 168 годин та передчасними пологами на тлі непорушеного амніону.

Таблиця 3.2.2

Перебіг пологів у обстежених жінок

Ускладнення пологів	О I (n = 50)		О II (n = 50)		К (n = 50)	
	абс. ч.	% 95%ДІ	абс. ч.	% 95%ДІ	абс. ч.	% 95%ДІ
Аномалії пологової діяльності	3	6 (0-12)	7	14** (4-23)	2	4 (0-9)
Неправильне положення, патологічне передлежання ¹	5	10 (1-18)	14	28*,** (16-40)	4	8 (0-15)
Дистрес плода	4	8 (0-15)	8	16** (6-26)	2	4 (0-9)
Ускладнення III періоду пологів ²	3	6** (0-12)	8	16*,** (6-26)	0	0
Хоріонамніоніт	10	20** (11-33)	19	38** (26-53)	3	6 (0-12)
Оперативне розродження	6	12 (3-21)	13	26*,** (14-38)	5	10 (1-18)
Всього випадків	31	62**	69	100*,**	16	32

Примітка: 1.n – кількість спостережень;

2.*- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з О I;

3.** - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К;

4.¹ – поперечне, косе положення, тазові передлежання;

5.² – дефект посліду, часткове щільне прикріплення посліду, ручне відділення та виділення посліду.

Також проведено аналіз післяпологових гнійно – септичних ускладнень у жінок досліджуваних груп. В основній групі (n = 100) та в контрольній групі (n = 50) випадків післяпологового ендометриту не було. В основній групі субінволюція матки мала місце у 12 жінок (12,0%), часткове розходження швів на передній черевній стінці після кесаревого розтину(інфільтрація, серома шву) – у 6 жінок з 19 прооперованих (31,58%), часткове розходження швів промежини – у 5 жінок (5,0%). В контрольній групі ці нозології не зустрічалися. Таким чином, безводний проміжок є фактором ризику малих форм післяпологових інфекційних ускладнень у породіль. Післяпологовий ендометрит (в т. ч. після кесаревого розтину) не зустрічався навіть на фоні тривалого безводного проміжку та хоріонамніоніту в пологах завдяки застосуванню антибіотиків широкого спектру дії, сучасного шовного матеріалу, вдосконаленій оперативній техніці.

Важливе прогностичне значення для виношування вагітності має мікробіоценоз статевих шляхів вагітних. Серед виділеної мікрофлори піхви та цервікального каналу у вагітних обстежених груп переважала умовно-патогенна грам-негативна мікрофлора у 73 (73,0%) випадках в основній групі та в 32 (64,0%) випадках в контрольній групі ($p > 0,05$), а саме: *E. Coli* – 28 (28%) та 12 (24%) відповідно, *Enterococcus spp.* – 25 (25%) та 10 (20%), *Klebsiella pneumoniae* – 5 (5%) та 3 (6%), *Proteus vulgaris* - 5 (5%) та 2 (4%), *Enterobakter chloacae* – 3 (3%) та 1 (2%), *Enterobacter aerogenes* – 3 (3%) та 1 (2%), *Proteus mirabilis* – 2 (2%) та 2 (4%), *Providencia alcalifac* – 2 (2%) та 1 (2%). Грам-позитивна флора мала місце у 44 випадках (44,0%) в основній групі та в 16 (32,0%) випадках в контрольній групі ($p > 0,05$), а саме: *St. epidermidis* – 21 (21%) та 8 (16%) відповідно, *St. saprophyticus* – 15 (15%) та 5 (10%), *St. aureus* – 6 (6%) та 2 (4%), *St. haemolyticus* - 2 (2%) та 1 (2%). *Candida albicans* зустрічалася у 31 випадку (31,0%) в основній групі та в 14 (28,0%) – в контрольній групі ($p > 0,05$), *Gardnerella vaginalis* – у 33 (33,0%) в основній групі та у 7 (14,0%) в контрольній групі ($p < 0,05$), *Trichomonas vaginalis* – у 11 (11,0%) в основній групі та у 2 (4,0%) в контрольній групі ($p < 0,05$). Всього патологічна та/або умовно-патогенна мікрофлора була у 192 (100 %) випадках в основній групі

та у 71 випадку (100 %) в контрольній групі ($p > 0,05$), що свідчить про сполучення декількох видів мікроорганізмів у мікробіоценозіпологових шляхів вагітних жінок. Відомо, що висока концентрація мікроорганізмів призводить до висхідного інфікування навколоплодових оболонок, що є основною причиною їх передчасного розриву та вилиття навколоплодових вод. Так, при кількісному аналізі в нашому дослідженні умовно-патогенна мікрофлора в концентрації 10^{6-7} КУО/мл була в 155 із 192 випадків (80,7%) в основній групі та в 23 із 71 випадків (32,4%) в контрольній групі ($p < 0,05$) (рисунок 3.2.1). Таким чином, висока концентрація мікроорганізмів впологових шляхах вагітних жінок призводить до висхідного інфікування плодових оболонок, передчасного вилиття навколоплодових вод, інфікування плода та новонародженого, обумовлює необхідність профілактичного призначення антибактеріальної терапії при пролонгуванні вагітності, ускладненої ПРПО.

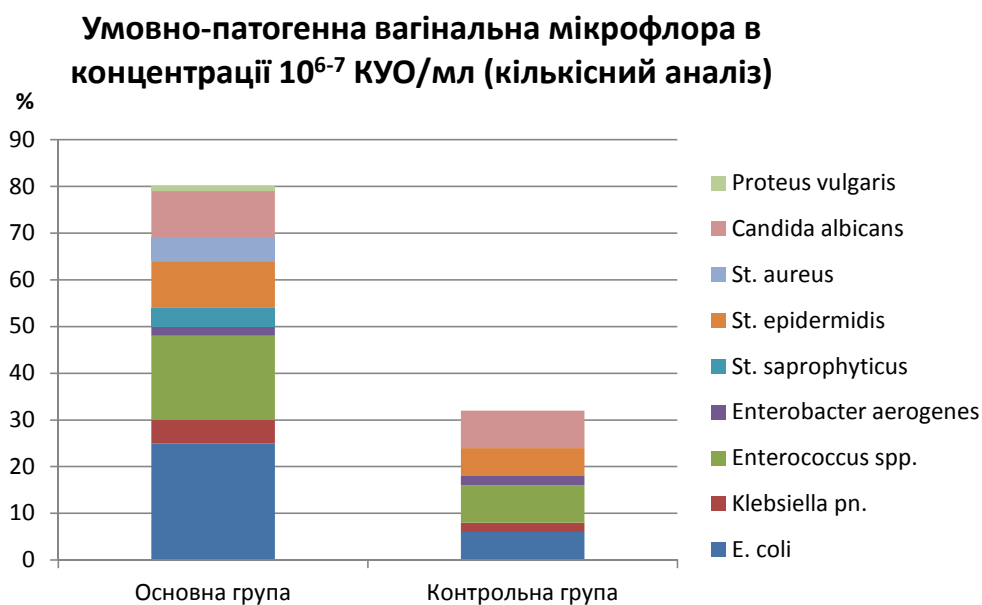


Рисунок 3.2.1

Беручи до уваги важливу роль мікробіоценозупологових шляхів у патогенезі ПРПО при недоношеній вагітності та ряд серйозних недоліків культурального методу (необхідність збереження життєздатності мікроорганізмів до моменту надходження матеріалу до лабораторії, спеціальне високовартісне обладнання, селективні поживні середовища, тривалі терміни культивування, тощо), постає

необхідність у застосуванні більш чутливих методів для визначення якісного та кількісного складу мікрофлори пологових шляхів, ніж бактеріологічні посіви, а також у дослідженні ролі деяких окремих патогенів та їх асоціацій при реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношених новонароджених з метою покращання перинатальних наслідків при передчасних пологах на фоні ПРПО.

Крім того, із 100 вагітних основної групи 72 жінки були обстежені на інфекції групи TORCH на амбулаторному етапі, серед них носіями були 46 – 63,89% вагітних. 28 жінок за різними причинами на інфекції групи TORCH не обстежувались. В контрольній групі із 50 вагітних на інфекції TORCH групи було обстежено 41 жінку, носіями були 27 – 65,85% ($p > 0,05$).

3.3. Антенатальна оцінка стану фето – плацентарного комплексу та стану внутрішньоутробного плода у обстежених вагітних.

При оцінці параметрів КТГ у обстежених вагітних нами було виявлено достовірне погіршення показників в групі з тривалим безводним проміжком більше 168 годин, що може свідчити про зміну реактивності серцево-судинної системи плода на фоні вираженого маловоддя, а також бути ознакою внутрішньоутробної інфекції у плода (таблиця 3.3.1).

При тривалому безводному проміжку (більше 168 годин) достовірно частіше за даними кардіотокограм погіршується стан внутрішньоутробних плодів за рахунок зменшення амплітуди осциляцій, частоти акцелерацій, збільшення кількості децелерацій, зниження загальної оцінки КТГ в балах.

При ретроспективному аналізі порушень матково – плацентарного та плацентарно – плодового кровотоку (оцінка кривих швидкостей кровотоку у маткових артеріях та артеріях пуповини) методом доплерометрії (порівняння індексів судинного опору, діастолічного компоненту) достовірних відмінностей між контрольною та О I групами не виявлено. Має місце збільшення кількості випадків порушення кровотоку в артеріях пуповини ІБ та ІІ ступеню в групі О II порівняно з

контрольною та О І групами (у 10 жінок – 20,0% порівняно з 3 – 6,0% та 4 – 8,0% відповідно) ($p < 0,05$). Критичних порушень кровотоку ІІІ ступеня не було виявлено.

Таблиця 3.3.1

Параметри КТГ у обстежених жінок

Показник КТГ	Контрольна група (n=50) б/п < 12 год. M±m	Основна група	
		О І підгрупа (n=50) б/п 48 – 168 год. M±m	О ІІ підгрупа (n=50) б/п > 168 год. M±m
БЧСС, уд/хв.	138,80±1,79	138,10±2,28	140,80±2,67
Частота осциляцій за 1 хв.	7,40±0,36	7,53±0,38	8,15±0,42
Амплітуда осциляцій, уд/хв	11,90±1,18	10,41±0,89	6,94±0,80* **
Частота акцелерацій за 30 хв.	2,26±0,29	2,75±0,35	1,79±0,25* **
Число децелерацій за 30 хв.	0,23±0,08	0,31±0,10	0,94±0,15* **
Загальна оцінка КТГ в балах	8,19±0,19	8,22±0,17	6,46±0,21* **

Примітка: 1. n – кількість спостережень;

2.*- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з О І;

3.** - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

Виражені зміни на кардіотокограмах та порушення за даними доплерометрії у плодів з тривалим безводним проміжком (б/п > 168 годин), очевидно, пов'язані з тим, що прогресування матково-плацентарно-плодової дисфункції на тлі запальних змін у плаценті, які призводять до зниження її захисних механізмів та реалізації ВУІ

у плода, супроводжується прогресуванням змін з боку серцево-судинної системи плода. Таким чином, вищевказані зміни на кардіотокограмах являються досить пізніми ознаками плодового неблагополуччя, пов'язаного, передусім, із внутрішньоутробною інфекцією при недоношеній вагітності та ПРПО.

Також стан плодів після 30 тижнів гестації оцінювали за допомогою шкали біофізичного профілю за А. М. Vintzeleos et al., 1983. (таблиця 3.3.2). Нормальний стан плода достовірно рідше діагностувався при тривалому безводному проміжку (більше 168 годин), також при цьому безводному проміжку достовірно частіше виникав дистрес плода. Таким чином, необґрунтовано тривалий безводний проміжок, виражене маловоддя погіршують стан плода при недоношеній вагітності та ПРПО.

Таблиця 3. 3. 2

Біофізичний профіль плода

Стан плода(бали)	ОІ(б/п48-168 год) (n = 32)	ОІІ(б/п>168 год) (n = 33)	К (б/п<12 год) (n = 31)
10 – 12 (нормальний)	6/32 (18,8%)	0/33 (0%)* **	11/31 (35,5%)
8 – 9 (задовільний)	13/32 (40,6%)	7/33 (21,2%)**	16/31 (51,6%)
6 – 7 (сумнівний)	12/32 (37,5%)**	18/33 (54,5%)**	4/31 (12,9%)
4 – 5 (незадовільний)	1/32 (3,1%)	8/33 (24,2%) * **	0/31 (0%)

Примітка: 1. n – кількість спостережень;

2. *- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з О І;

3. ** - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

3.4. Стан здоров'я недоношених новонароджених

Для прогнозування перинатальних наслідків важливе значення має тривалість безводного проміжку та гестаційний вік плода.

Серед 100 вагітних основної групи ПРПО було діагностовано у терміні вагітності 22 – 27,5 тижнів в 21 (21,0%), 28 – 31,5 тиждень – 47 (47,0%), 32 – 34 тижні – 32 (32,0%). Тобто, найчастіше ПРПО відбувалось у терміні 28 – 31,5 тиждень, всього з 28 до 32 тижнів ПРПО було у 79 (79,0%) вагітних.

Ретроспективно була проведена комплексна оцінка стану здоров'я 150 недоношених дітей різного гестаційного віку (22 – 34 тижня). Основну групу склали 100 дітей, народжених від матерів із ПРПО та тривалим безводним проміжком. З метою аналізу залежності перинатальних наслідків від тривалості безводного проміжку всі діти основної групи були розподілені на дві підгрупи. До першої підгрупи (О I) увійшло 50 недоношених (середній гестаційний вік – $30,29 \pm 0,35$ тижнів) з тривалістю безводного проміжку від 48 до 168 годин (середня тривалість $91,16 \pm 5,08$ год.), до другої (О II) – 50 дітей (середній гестаційний вік – $30,15 \pm 0,36$ тижнів) з тривалістю безводного проміжку > 168 годин (середня тривалість $232,8 \pm 9,47$ год.). До контрольної групи (К) увійшли 50 недоношених дітей того ж гестаційного віку, народжених від жінок без ПРПО (безводний проміжок < 12 годин).

Враховуючи особливості неонатальної адаптації недоношених дітей в залежності від гестаційного віку та ступеню морфо-функціональної зрілості для коректного аналізу постнатальних наслідків всі діти були розділені на 3 категорії в залежності від терміну гестації на момент вилиття навколоплодових вод: категорія А – термін гестації 22 – 27,5 тижнів, категорія Б – 28 – 31,5 тижнів, категорія В – 32 – 34 тижні.

Всі діти отримували лікування у відділенні реанімації і інтенсивної терапії новонароджених та у дитячому відділенні Одеського обласного перинатального центру. Для виключення впливу акушерських ускладнень та інших факторів у

постнатальному періоді в досліджувані групи не включалися діти, народжені від матерів із важкими формами гестозу та важкими екстрагенітальними захворюваннями, багатоплідною вагітністю, новонароджені з вродженими вадами розвитку та хромосомними аномаліями, гемолітичною хворобою, затримкою росту II – III ступеня. Всі вагітні з ПРПО отримували лікування згідно клінічного протоколу, затвердженого Наказом МОЗ України №782 від 29.12.2005р. При веденні усіх вагітних із ПРПО була обрана очікувальна тактика із спонтанним розродженням, у разі виникнення симптомів хоріонамніоніту (підвищення температури тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$, запах навколоплодових вод, серцебиття плода ≥ 170 уд./хв.) проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу.

Діагностика захворювань новонароджених базувалася на анамнезі, результатах клінічного обстеження, даних лабораторних досліджень, рентгендіагностиці та нейросонографії, яка проводилася в перші 2 години життя та на 5-7 день після народження.

Сучасна перинатальна медицина вважає неонатальну захворюваність основною складовою, що визначає перинатальні наслідки. Захворюваність новонароджених аналізувалася по наступним основним нозологіям: вроджена інфекція, а саме, її найбільш поширена клінічна форма на фоні передчасних пологів, ускладнених ПРПО – вроджена пневмонія, що супроводжувалась дихальною недостатністю, СДР I типу тяжкого ступеню, що потребував проведення інвазивної ШВЛ, гіпоксично – геморагічні ураження ЦНС (ВШК).

Стан недоношених дітей при народженні (маса тіла та оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині) у відповідних підгрупах не мали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) (таблиця 3.4.1). Тактика лікування у дітей основної та контрольної груп у відповідних підгрупах в перші години життя кардинально не відрізнялась та залежала від гестаційного віку плода (таблиця 3.4.2).

В пологовій залі первинні реанімаційні заходи (санація верхніх дихальних шляхів, масочна ШВЛ 100% O_2 , тактильна стимуляція, інгаляція 100% O_2)

проводилися майже всім новонародженим в віковій категорії А (22 – 27,5 тижнів) незалежно від тривалості безводного проміжку ($p > 0,05$), в подальшому всі діти потребували лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених. Також всі діти цієї вікової категорії, незалежно від тривалості безводного проміжку, враховуючи високий ризик розвитку внутрішньоутробної інфекції, отримували з перших годин життя комбіновану антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії та протигрибкові засоби системної дії.

У віковій категорії Б первинних реанімаційних заходів у пологовій залі потребувало майже вдвічі менша кількість новонароджених у порівнянні з категорією А, майже всі діти потребували лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії та проведення комбінованої антибактеріальної терапії ($p > 0,05$).

У віковій категорії В пролонгування вагітності на термін > 7 діб (168 годин) достовірно збільшувало відсоток немовлят, що потребували первинної реанімації з подальшим лікуванням у відділенні інтенсивної терапії, проведення масивної комбінованої антибактеріальної терапії у порівнянні з тими новонародженими, у яких вагітність після вилиття навколоплодових вод пролонгувалась на термін до 168 годин ($p < 0,05$) (таблиця 3.4.2).

Неонатальна смертність в досліджуваних групах склала 126,67%. Частота смертельних випадків залежала від гестаційного віку (таблиця 3.4.2). В контрольній групі зареєстровано 3 смертельні випадки (60 %) у віковій категорії А (22 – 27,5 тижнів), основною причиною смерті недоношених новонароджених визначені гіпоксично – геморагічні ураження ЦНС (ВШК 3 – 4 ступеня). В основній групі зареєстровано 16 випадків неонатальної смертності (160 %), що в 2,6 рази більше порівняно з контрольною групою: у віковій категорії А (22 – 27,5 тижнів) – 9 випадків (56,3%) (в 5 випадках основною причиною смерті визначена генералізована вроджена інфекція, в 3 – поєднання ВШК 3 – 4 ступеня та вродженої інфекції, в 1 випадку – ВШК 4 ступеня з лейкомаляцією); у віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) – 5 випадків (31,2%) (в 3 випадках основна причина смерті –

генералізована вроджена інфекція, в 2 – поєднання ВШК 3 – 4 ступеня та вродженої інфекції); у віковій категорії В – 2 випадки (12,5%) (причиною смерті новонароджених були крововиливи в наднирники, асфіксія, поліорганна недостатність на фоні тотального відшарування плаценти). Нами проведено аналіз впливу тривалості безводного проміжку на частоту летальних випадків в різних вікових категоріях (таблиця 3.4.3).

Таблиця 3.4.3

Аналіз летальних випадків у різних вікових категоріях на тлі тривалого безводного проміжку (n = 100)

Термін вагітності, тижні	Кількість народжених дітей		Кількість померлих дітей		Середня тривалість безводного проміжку, год.	Середня тривалість безводного проміжку у разі летальних випадків, год.
	Абс. ч.	% 95%ДІ	Абс. ч.	% 95%ДІ	М ± m	М ± m
А (22 – 27,5)	21	21 (13-28)	9	42,86 (33-53)	196,3 ± 19,9	214,1 ± 19,85
Б (28 – 31,5)	47	47 (37-56)	5	10,64 (5-17)	170,3 ± 13,51	295,0 ± 20,56
В (32 – 34)	32	32 (23-41)	2	6,25 (1-10)	127,2 ± 12,57	72,0 ± 4,0

Таблиця 3.4.1

Розподіл недоношених дітей в підгрупах в залежності від маси тіла при народженні та оцінки за шкалою Апгар

Параметр	О І А (n=10)	О ІІ А (n=11)	К А (n=10)	О І Б (n=23)	О ІІ Б (n=24)	К Б (n=24)	О І В (n=17)	О ІІ В (n=15)	К В (n=16)
Середня маса тіла при народжен ні, г	974,00 ± 55,82	994,55 ± 30,55	953,00 ± 32,76	1479,13 ± 39,23	1522,50 ± 42,63	1428,33 ± 38,89	2009,41 ± 57,58	1937,67 ± 74,53	1969,38 ± 54,95
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв.	5,60 ± 0,27	5,00 ± 0,45	5,50 ± 0,27	6,09 ± 0,26	6,13 ± 0,22	6,13 ± 0,24	6,94 ± 0,31	6,27 ± 0,15	6,75 ± 0,19
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв.	6,50 ± 0,22	6,55 ± 0,25	6,60 ± 0,16	7,39 ± 0,15	7,33 ± 0,13	7,38 ± 0,12	7,76 ± 0,14	7,47 ± 0,13	7,81 ± 0,1

Таблиця 3.4.2

Лікування дітей різного гестаційного віку в залежності від тривалості безводного проміжку

Особливості лікування	О ІА (n=10)	О ІІА (n=11)	К А (n=10)	О ІБ (n=23)	О ІІБ (n=24)	К Б (n=24)	О ІВ (n=17)	О ІІВ (n=15)	К В (n=16)
Необхідність лікування у відділенні реанімації	10 (100%)	11 (100%)	10 (100%)	21 (91,3%)	24 (100%)	24 (100%)	10 (58,82%)	15 (100%)	9 (56,25%)
Середня тривалість лікування у відділенні реанімації, дні (M±m)	22,29 ± 2,8	18,4 ± 1,99	18,43 ± 2,26	8,14 ± 0,85**	9,29 ± 0,57	11,29 ± 1,06	3,75 ± 0,7** *	8,13 ± 0,87	6,11 ± 0,72
Потреба в ШВЛ	10 (100%)	10 (90,9%)	10 (100%)	10 (43,48%)	20 (83,33%)	20 (83,33%)	0** *	7 (46,67%)	7 (46,67%)
Середня тривалість ШВЛ, дні (M±m)	5,8 ± 0,59	6,73 ± 0,96	7,2 ± 0,51	3,3 ± 0,54**	4,6 ± 0,37	5,2 ± 0,45	0	3,71 ± 0,84	3,0 ± 0,58
Потреба в сурфактанті	6 (60%)	9 (81,8%)	10 (100%)	9 (39,13%)	12 (50%)	17 (70,83%)	0**	1 (6,67%)**	5 (31,25%)
Первинна реанімація в пологовій залі	10 (100%)	10 (90,9%)	10 (100%)	12 (52,17%)	14 (58,33%)	15 (62,5%)	5 (29,41%)*	12 (80%)	7 (43,75%)
Комбінована антибактеріальна терапія	10 (100%)	11 (100%)	10 (100%)	21 (91,3%)	24 (100%)	20 (83,33%)	6 (35,3%)*	12 (80%)**	4 (25%)
Неонатальна смертність (‰)	3 (300‰)	6 (545,5‰)	3 (300‰)	0	5 (208,3‰)	0	0	2 (133,3‰)	0

Примітка: 1. **-p < 0,05 вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою

2.*-p < 0,05 вірогідність відмінностей порівняно з О ІІ групою

Достовірної різниці між масами народжених дітей та дітей, що померли, у відповідних вікових категоріях не виявлено ($p > 0,05$).

У віковій категорії Б (28 – 31,5 тижень) виявлена залежність летальних випадків від тривалості безводного проміжку, його необґрунтоване подовження призводить до підвищення дитячої смертності ($p < 0,05$).

Нами було проаналізовано захворюваність новонароджених обстежених груп на вроджену пневмонію в залежності від терміну гестації та тривалості безводного проміжку (рисунок 3.4.1).

Частота вродженої пневмонії залежить також від гестаційного віку плода. У віковій категорії з 22 по 27,5 тижнів (категорія А) відсоток дітей із вродженою пневмонією досить високий незалежно від тривалості безводного проміжку: у 8 з 10 в групі ОІ (80,0%), у 10 з 11 – в ОІІ (90,9%) та у 5 з 10 (50,0%) в контрольній групі ($p > 0,05$).

Частота вродженої пневмонії

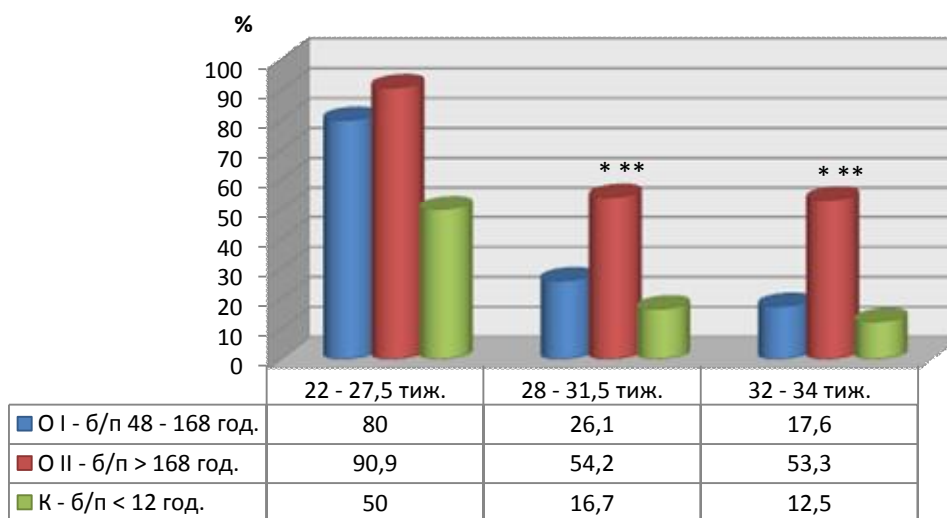


Рисунок 3.4.1. Примітка: 1. ** - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з ОІ;

2. * - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

У віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) частота пневмонії зростає прямо пропорційно тривалості безводного проміжку: у 6 з 23 в групі ОІ (26,1%), у 13 з 24 – в ОІІ (54,2%) та у 4 з 24 (16,7%) в контрольній групі ($p_{K p O I} < 0,05$, $p_{O I p O I I} < 0,05$). В категорії В (32 – 34 тижнів) спостерігається найменший відсоток дітей із вродженою пневмонією (у 3 з 17 в групі ОІ (17,6%), у 8 з 15 – в ОІІ (53,3%) та у 2 з 16 (12,5%) в контрольній групі), але частота її значно зростає при подовженні безводного проміжку більше 168 годин ($p_{K p O I} < 0,05$, $p_{O I p O I I} < 0,05$, $p_{K p O I} > 0,05$).

Одночасно було проаналізовано частоту випадків клінічно маніфестованого хоріонамніоніту у матерів в досліджуваних групах (рисунок 3.4.2).

Сам факт наявності безводного проміжку є фактором ризику розвитку хоріонамніоніту, а не його тривалість ($p_{K p O I} < 0,05$, $p_{O I p O I I} > 0,05$).

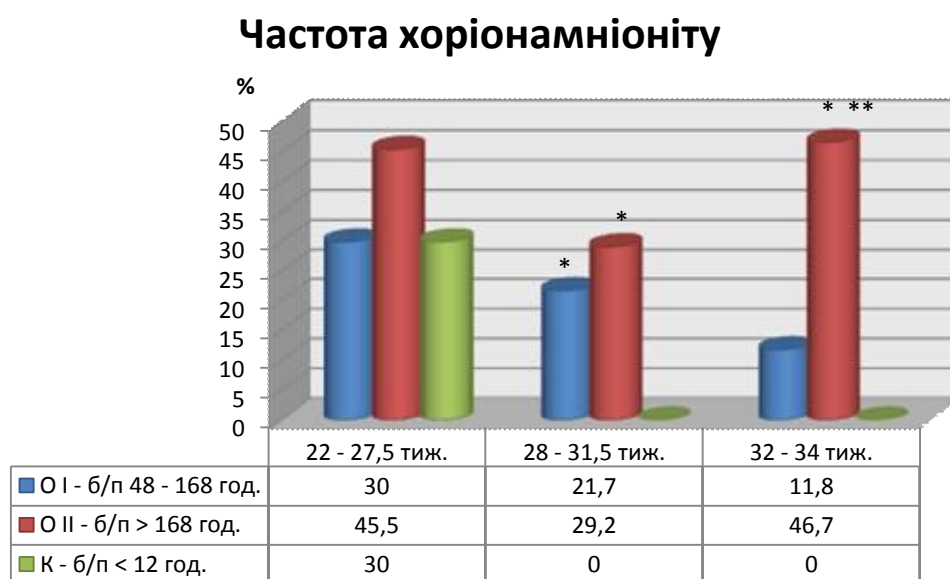


Рисунок 3.4.2. Примітка: 1.**- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з О I;

2.* - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

При детальному аналізі впливу тривалості безводного проміжку на частоту розвитку клінічних симптомів хоріонамніоніту в залежності від терміну гестації

виявлено, що в категорії А клініка хоріонамніоніту зустрічається досить часто, незалежно від тривалості безводного проміжку, в категорії Б та В безводний проміжок був фактором ризику розвитку хоріонамніоніту ($p_{K \text{ p } O \text{ I}} < 0,05$), однак при тривалому пролонгуванні вагітності (> 168 годин) частота хоріонамніоніту достовірно збільшувалась лише в категорії В ($p_{O \text{ I} \text{ p } O \text{ II}} < 0,05$), а в термінах гестації 28 – 31,5 тижень (категорія Б) такої закономірності не було виявлено ($p_{O \text{ I} \text{ p } O \text{ II}} > 0,05$). Зважаючи на те, що безводний проміжок > 168 годин достовірно збільшував частоту вродженої інфекції, а саме вродженої пневмонії (рисунок 3.4.1) у віковій категорії Б, постає необхідність пошуку більш чутливих та ранніх маркерів внутрішньоутробної інфекції, ніж клінічні ознаки хоріонамніоніту, з метою попередження важких форм вродженої інфекції та покращання перинатальних наслідків.

Порівняльний аналіз частоти СДР І типу в досліджуваних групах представлено на рисунку 3.4.3.

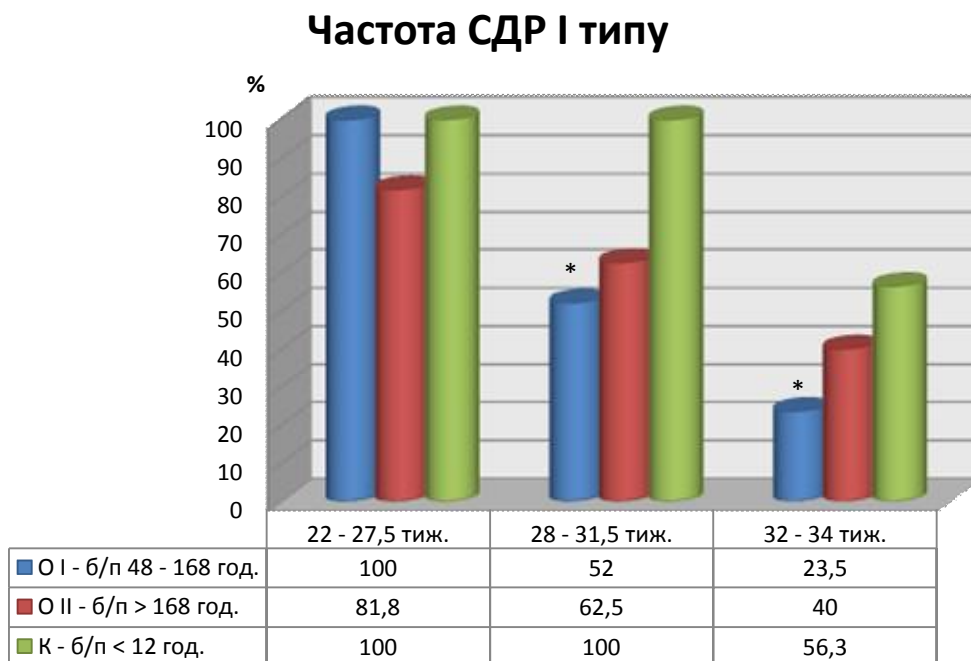


Рисунок 3.4.3. Примітка: 1.**- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з О I;

2.* - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

Частота СДР І типу залежить від гестаційного віку плода. В категорії А (22 – 27,5 тижнів) відзначається дуже високий відсоток дітей із даною патологією незалежно від тривалості безводного проміжку, що свідчить про недостатню ефективність профілактики СДР глюкокортикоїдами та пролонгуванням вагітності в термінах до 28 тижнів.

В категорії Б (28 – 31,5 тиж.) пролонгування вагітності до 7 діб після вилиття вод майже вдвічі знижує відсоток недоношених новонароджених з тяжкими проявами СДР І типу ($p < 0,05$), але подальше пролонгування вагітності більше 7 діб не покращує цей показник ($p > 0,05$), що може свідчити про недоцільність повторних курсів глюкокортикоїдів та тривалого пролонгування вагітності з метою попередження синдрому дихальних розладів при ПРПО та недоношеній вагітності.

У категорії В також спостерігається зменшення СДР І типу на фоні пролонгування вагітності до 168 годин після вилиття вод ($p < 0,05$), однак при більш тривалому безводному проміжку відсоток дітей із СДР не зменшується, і, навіть, дещо зростає. Очевидно, цей факт можна пояснити складністю диференційної діагностики між дихальною недостатністю, спричиненою морфо - функціональною незрілістю легеневої тканини, та дихальною недостатністю на фоні вродженої пневмонії, частота якої значно зростає при тривалому (більше 168 годин) безводному проміжку.

Пролонгування вагітності на термін до 168 годин у віковій категорії Б та В зменшує потребу недоношених дітей у ШВЛ та екзогенному сурфактанті, середню тривалість ШВЛ ($p < 0,05$), що, в свою чергу, зменшує тривалість перебування дітей у відділенні реанімації ($p < 0,05$). Подальше пролонгування вагітності більше 168 годин погіршує ці показники (таблиця 3.4.2).

Частота виявлення ВШК у недоношених дітей та ступінь їх важкості залежала від гестаційного віку, значно зменшуючись після 31,5 тижнів (рисунок 3.4.4). Так, в категорії А (22 – 27,5 тижнів) ВШК було діагностовано у 6 з 10 новонароджених

(60,0%) в О I підгрупі, у 10 з 11 (90,9%) – в О II підгрупі та у 8 з 10 (80,0%) – в контрольній групі ($p > 0,05$). В категорії Б (28 – 31,5 тиждень) ВШК було діагностовано у 14 з 23 (61,0%) новонароджених в О I підгрупі, у 12 з 24 (50,0%) – в О II підгрупі та у 14 з 24 (58,3%) – в контрольній групі ($p > 0,05$). В категорії В спостерігався найменший відсоток новонароджених з цією патологією, так, в підгрупі О I ВШК діагностовано у 5 з 17 новонароджених (29,4%), в підгрупі О II – у 9 з 15 (60,0%), в контрольній групі – у 2 з 16 (12,5%). Однак у даній віковій категорії відмічено негативний вплив тривалого безводного проміжку (> 168 годин) на частоту виявлення цієї патології у недоношених дітей в основному за рахунок збільшення ВШК I ступеня (у 3 з 17 – 17,7% в О I підгрупі, у 8 з 15 – 53,3% в О II підгрупі та у 2 з 16 – 12,5% в контрольній групі) ($p_{K p O I} < 0,05$, $p_{O I p O II} < 0,05$).

Частота та структура ВШК у недоношених дітей різного гестаційного віку в залежності від тривалості безводного проміжку

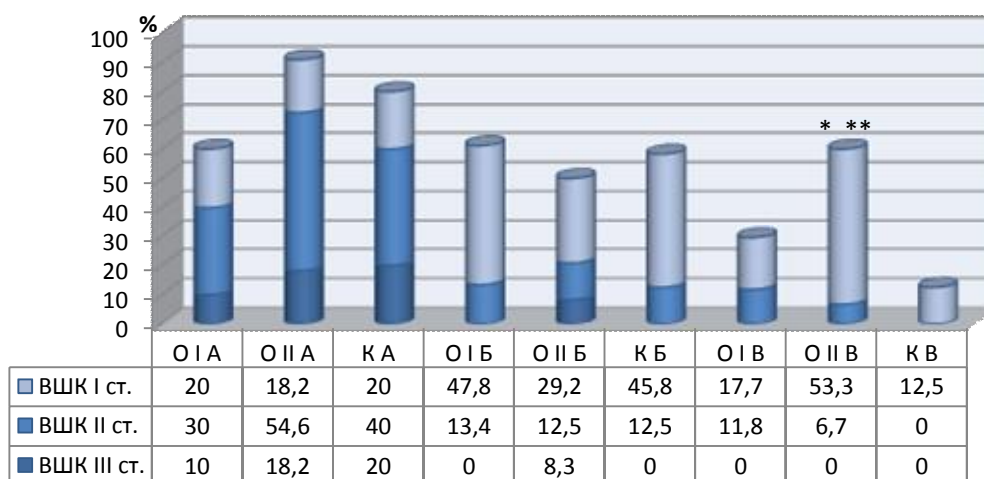


Рисунок 3.4.4. Примітка: 1. ** - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з О I;

2.* - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з К.

Таким чином, у разі передчасного розриву навколоплодових оболонок, термін пролонгування вагітності повинен залежати від терміну вагітності, передбачуваної

ваги новонароджених, клінічного стану матері та плода, появи симптомів інфекції. Але дане питання залишається не до кінця вирішеним на сучасному етапі.

Висновки 3 розділу.

Несприятливі соціально-економічні умови, нестійкий психоемоційний стан та шкідливі звички можуть впливати на частоту передчасних пологів. Куріння можна вважати фактором ризику ПРПО при недоношеній вагітності ($\chi^2=10,815$, $p=0,0044$).

Переважає більшість випадків ПРПО відбулася в зимовий та весняний періоди. Пік частоти ПРПО при недоношеній вагітності припадає на нічні (1 - 3) та ранні ранкові (5 - 6) години.

Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез з наявністю переважно запальних захворювань у вагітних основної групи робить уrogenітальну інфекцію важливим фактором ризику передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності.

До груп ризику щодо передчасних пологів на тлі передчасного розриву навколоплових оболонок можливо віднести вагітних із супутньою екстрагенітальною патологією, переважно із захворюваннями інфекційного характеру, як гестаційний пієлонефрит або загострення хронічного з високою температурою (27,0%), ГРВІ під час вагітності (13,0%), хронічний бронхіт із загостренням (8,0%), хронічний гайморит та тонзиліт (14,0%), анемія (25,0%) та ускладненим перебігом вагітності загрозою викидня та/або передчасних пологів у першому та/або другому триместрі (42,0%). Майже у кожній другій вагітній основної групи була екстрагенітальна патологія інфекційного характеру, яка при загостренні могла призвести до передчасного розриву плодових оболонок, внутрішньоутробного інфікування плода та передчасних пологів.

Загальна частота ускладненого перебігу вагітності у жінок з передчасним вилиттям навколоплових вод була у 119 (100 %) випадках порівняно із 33 випадками (66%) в контрольній групі, що є несприятливим прогностичним

фактором ризику для виношування вагітності, а також свідчить про доволі часте поєднання кількох ускладнень перебігу вагітності у жінок із самовільною амніотомією при недоношеній вагітності.

Достовірно частіше в основній групі мав місце хоріонамніоніт (29,0%), дистрес плода (12,0%) та часткове щільне прикріплення плаценти (11,0%), порівняно з контрольною групою, що несприятливо впливає на стан новонародженої дитини та породіллі.

Передчасному розриву навколоплодових оболонок сприяло інфікування патогенною або умовно-патогенною мікрофлорою, яка була у 192 (100 %) випадках в основній групі та у 71 випадках (100%) в контрольній групі ($p > 0,05$), що свідчить про сполучення декількох видів мікроорганізмів у мікробіоценозі пологових шляхів вагітних жінок. При кількісному аналізі в нашому дослідженні умовно-патогенна мікрофлора в концентрації 10^{6-7} КУО/мл була в 155 із 192 випадків (80,7 %) в основній групі та в 23 із 71 випадків (32,4%) в контрольній групі ($p < 0,05$).

Таким чином, висока концентрація мікроорганізмів у пологових шляхах вагітних жінок призводить до висхідного інфікування плодових оболонок, передчасного вилиття навколоплодових вод, інфікування плода та новонародженого, обумовлює необхідність профілактичного призначення антибактеріальної терапії при пролонгуванні вагітності, ускладненої ПРПО.

Передчасний розрив навколоплодових оболонок мав місце у терміні вагітності 22 – 27,5 тижнів у 21,0%, 28 – 31,5 тиждень – 47,0%, 32 – 34 тижні – 32,0%. Всього з 28 до 34 тижнів ПРПО було у 79,0% випадках, що є фактором ризику перинатального інфікування недоношеного плода.

Тривалий безводний проміжок (більше 168 годин) погіршує стан внутрішньоутробного плода за даними КТГ та біофізичного профілю.

Дитяча захворюваність та смертність при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, залежала від гестаційного віку плода на момент вилиття навколоплодових вод, значно зменшуючись при збільшенні терміну гестації.

Тривалий безводний проміжок є фактором ризику дитячої смертності від інфекційних причин та гіпоксично – геморагічних уражень ЦНС, необґрунтовано тривале подовження безводного проміжку в термінах гестації 28 – 31,5 тижнів достовірно призводило до підвищення летальності новонароджених від вродженої інфекції.

Частота вродженої пневмонії залежала від гестаційного віку плода і була високою в термінах гестації 22 – 27,5 тижнів незалежно від тривалості безводного проміжку, в 28 – 31,5 тижня зростала прямо пропорційно тривалості безводного проміжку, в термінах гестації 32 – 34 тижні тривалий безводний проміжок (> 168 годин) достовірно збільшував відсоток немовлят із вродженою пневмонією. З метою зменшення частоти вродженої інфекції та покращення перинатальних наслідків постає необхідність вдосконалення існуючих заходів профілактики внутрішньоутробної інфекції та пошуку більш чутливих та ранніх маркерів внутрішньоутробної інфекції, ніж клінічні ознаки хоріоамніоніту.

Пролонгування вагітності на термін 48 – 168 годин після вилиття вод з 28 тижня вагітності достовірно зменшує частоту СДР І типу у недоношених дітей, таким чином зменшуючи потребу недоношених дітей у ШВЛ та екзогенному сурфактанті, середню тривалість ШВЛ та тривалість перебування дітей у відділенні реанімації та інтенсивної терапії; подальше пролонгування вагітності > 168 годин погіршувало ці показники.

В термінах гестації 32 – 34 тижня тривале пролонгування вагітності після вилиття вод (> 168 годин) достовірно збільшувало частоту хоріоамніоніту у матерів, а також відсоток дітей, що потребували первинної реанімації в пологовій залі з подальшим лікуванням у відділенні інтенсивної терапії, проведення масивної комбінованої антибактеріальної терапії у порівнянні з тими дітьми, безводний проміжок у яких тривав від 48 до 168 годин ($p < 0,05$). Безводний проміжок > 168 годин в цій віковій категорії немовлят збільшував частоту гіпоксично – геморагічних уражень ЦНС (в основному за рахунок ВШК легких ступенів).

Враховуючи вищезазначені факти, тривале пролонгування вагітності більше 7 діб (168 годин) після ПРПО в термінах гестації 32 – 34 тижні можна вважати недоцільним.

Пролонгування вагітності у разі ПРПО мало несприятливі перинатальні наслідки у віковій категорії новонароджених 22 – 27,5 тижнів, незадовільні наслідки у віковій категорії 28 – 31,5 тижнів, насамперед, через високу частоту вродженої інфекції, що потребує подальшого вивчення відносно терміну розродження даних вікових категорій та удосконалення методів ранньої діагностики і профілактики внутрішньоутробної інфекції.

Таким чином, у разі передчасного розриву навколоплодових оболонок, термін пролонгування вагітності повинен залежати від терміну вагітності, передбачуваної ваги новонароджених, клінічного стану матері та плода, появи симптомів інфекції. Але дане питання залишається не до кінця вирішеним на сучасному етапі.

Тривалий безводний проміжок (більше 168 годин) достовірно є прогностично значущим критерієм реалізації ВУІ у недоношених дітей після пологів, в той же час клінічна картина хоріоамніоніту у матері не надає гарантованого прогнозу та є пізньою ознакою інфекційного процесу. Таким чином, пошук ранніх прогностичних критеріїв реалізації ВУІ під час недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, з метою своєчасного розродження та покращання перинатальних наслідків залишається актуальним питанням акушерства і перинатології.

У зазначеному вище розділі розв'язана частина завдань дослідження, а саме, визначено частоту та прогностичні фактори ризику передчасного вилиття навколоплодових вод при недоношеній вагітності, вивчено перинатальні наслідки у жінок та недоношених дітей різного гестаційного віку в залежності від тривалості безводного проміжку, досліджено стан мікробіоценозу пологових шляхів та його зв'язок із передчасним розривом навколоплодових оболонок при недоношеній вагітності.

Результати даного розділу опубліковані в роботах:

1. Ніточко К.О. Перинатальні наслідки невиношування вагітності при передчасному розриві навколоплодових оболонок / С.П. Посохова, К.О. Ніточко, О.М. Каланжова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2008. – № 1. – С. 66 – 70.
2. Ніточко К.О. Передумови та причини передчасного розриву амніотичних оболонок при недоношеній вагітності / К.О. Ніточко, С.П. Посохова // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2010. – № 4(52). – С. 128 – 132.
3. Ніточко К.О. Перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки у разі передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності / С.П. Посохова, К.О. Ніточко // Здоровье женщины. – 2011. – № 2(58). – С. 150 – 155.
4. Ніточко К.О. Аналіз захворюваності недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку / К.О. Ніточко // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2012. – № 2, ч.1(58). – С. 227 – 232.
5. Nitochko E.A. The role of infectious factors at preterm premature rupture of membranes before 30 weeks of gestation / S.P. Posokhova, E.A. Nitochko // Monduzzi Editore / Proceedings. – 2010. – P. 435 – 438.
6. Nitochko E.A. The influence duration of latency preterm premature rupture of membranes for the neonatal outcomes / K.O. Nitochko, S.P. Posokhova // XXIII European congress of perinatal medicine, 13-16 june 2012. The Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine. – 2012. – Vol. 25, suppl. 2. – Abstract 79. – Paris, 2012.

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ В ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ.

4.1. Особливості перебігу вагітності у обстежених вагітних.

Під нашим наглядом на проспективному етапі перебувало 100 жінок з одноплідною вагітністю, які народили живих дітей у термінах 22 – 34 тижні на фоні передчасного розриву навколоплодових оболонок та безводного проміжку – І група (n = 100) на базі Одеського обласного перинатального центру за період з 2010 по 2013 роки. Вони отримали розроблене нами обстеження, лікування та термінове розродження при появі ранніх прогностичних ознак ВІ плода. Безводний проміжок у цій групі не перевищував 168 годин (48 – 168 годин). ІІ групу (групу порівняння) склали 50 жінок з одноплідною вагітністю (n = 50), які народили живих дітей у термінах 22 – 34 тижні з передчасним розривом навколоплодових оболонок та тривалим безводним проміжком. Їм проводилось традиційне лікування без урахування ранніх прогностичних ознак ВІ плода та спонтанне розродження. Безводний проміжок в цій групі перевищував 168 годин (> 168 годин).

Всім вагітним призначали клініко-лабораторне обстеження та бактеріологічне дослідження піхвових, цервікальних виділень та навколоплодових вод, яке проводили одразу після вступу в стаціонар до початку антибіотикопрофілактики. Спостереження за станом плода проводилось шляхом використання кардіотокографії, оцінки біофізичного профілю плода та доплерометричного дослідження кровотоку в артеріях пуповини. Додатково до загальноклінічного обстеження в І групі досліджували спектр супутньої урогенітальної інфекції за допомогою ПЛР одразу після вилиття навколоплодових вод та вступу до пологового стаціонару, визначали С – реактивний білок сироватки крові, концентрацію глюкози у амніотичній рідині, індекс амніотичної рідини за допомогою УЗД та досліджували кровоток в середній мозковій артерії плода. Також проводився аналіз інформативності зазначених вище методів обстеження для оцінки ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношених новонароджених.

Всі вагітні отримували лікування згідно клінічного протоколу, затвердженого Наказом МОЗ України № 782 від 29.12.2005р. У вагітних I групи додатково застосовували макроліди (азитроміцин) в комбінації з пробіотиками (лінекс) та санацію піхви антимікробними препаратами широкого спектру дії (хлоргексидин). У разі відсутності спонтанної пологової діяльності протягом 168 годин безводного проміжку, а також при появі ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції у плода в I групі проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу або оперативне розродження за показаннями. При веденні вагітних II групи була обрана очікувальна тактика із спонтанним розродженням без урахування тривалості безводного проміжку. У разі виникнення симптомів хоріоамніоніту проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу або оперативне розродження за показаннями.

Середній вік вагітних в I групі був $27,49 \pm 0,54$ роки, в II групі – $27,46 \pm 0,74$ роки, тобто суттєвої різниці між групами не було ($p > 0,05$).

Розподіл жінок досліджуваних груп за терміном вагітності представлено в таблиці 4.1.1. За терміном вагітності дві групи були однорідними та не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

В I групі мешканками області були 83 жінки (83,0%), проживали в місті Одеса 17 жінок (17,0%), відповідно в II групі в області мешкало 36 жінки (72,0%), в місті – 14 (28,0%). Групи були однорідними та не мали достовірної різниці ($p > 0,05$).

В I групі перебували у законному шлюбі 57 вагітних (57,0%), не зареєстрований шлюб був у 43 жінок (43,0%), в II групі – не зареєстрований шлюб мали 19 жінок (36,0%) ($p > 0,05$). Працювало 26 жінок (26,0%), були домогосподарками 74 (74,0%) вагітні I групи. Достовірної різниці між групами не було виявлено.

На шкідливі звички під час вагітності (куріння) вказували 38 вагітних (38,0%) I групи, 21 (42,0%) в II групі ($p > 0,05$). Таким чином, куріння можна вважати важливим фактором ризику ПРПО та передчасних пологів.

Таблиця 4.1.1

Розподіл жінок в досліджуваних групах за терміном вагітності

Термін вагітності, тижні	I група (б/п 48 – 168 год.) n = 100		II група (б/п > 168 год.) n = 50	
	абс. чис.	% 95% ДІ	абс. чис.	% 95% ДІ
A (22 – 27,5)	20	20 (12 – 27)	11	22 (10 – 33)
Б (28 – 31,5)	48	48 (38 – 57)	24	48 (34 – 62)
В (32 – 34)	32	32 (22 – 41)	15	30 (17 – 42)
Всього	100	100	50	100

При вивченні гінекологічного анамнезу жінок виявлено, що запальні захворювання шийки матки мали місце у 44 жінок (44,0%) I групи, у 25 жінок (50,0%) II групи ($p > 0,05$); хронічний аднексит – у 37 жінок (37,0%) I групи, у 15 (30,0%) II групи; міома матки – у 10 жінок (10,0%) I групи, у 3 (6,0%) II групи; операцію на яєчниках перенесли 4 жінки (4,0%) I групи, не мали в анамнезі в II групі; порушення оваріально – менструального циклу були у 6 жінок (6,0%) I групи, у 4 (8,0%) II групи; на безпліддя страждало 6 (6,0%) I групи, 3 (6,0%) II групи; захворювання, що передаються статевим шляхом, були у 26 жінок (26,0%) I групи, у

15 (30,0%) II групи; вагініт був діагностований у 35 вагітних (35,0%) I групи, у 16 (32,0%) в II групі. Таким чином, достовірних відмінностей в гінекологічному анамнезі між I та II групами не виявлено ($p > 0,05$). Присутність в анамнезі I та II груп гінекологічної патології переважно інфекційного генезу (запальні захворювання шийки матки, хронічне запалення придатків, захворювання, що передаються статевим шляхом) доводить важливу роль інфекції в організмі вагітної жінки при виникненні у неї передчасних пологів на фоні ПРПО.

Супутня екстрагенітальна патологія у вагітних відображена в таблиці 4.1.2.

Таблиця 4.1.2

Екстрагенітальна патологія у обстежених вагітних

Екстрагенітальна патологія	I група n = 100		II група n = 50	
	абс. ч.	% 95% ДІ	абс. ч.	% 95% ДІ
1	2	3	4	5
Гострий або гестаційний пієлонефрит	10	10 (4 – 16)	3	6 (0 – 12)
Хронічний пієлонефрит із загостренням	16	16 (9 – 23)	7	14 (4 – 24)
Хронічний гайморит та тонзиліт із загостренням	8	8 (3 – 13)	8	16 (6 – 26)
Хронічний бронхіт із загостренням	7	7 (2 – 12)	4	8 (1 – 15)
Бронхіальна астма	0	0	2	4 (0 – 9)
Гострі респіраторні вірусні інфекції	10	10 (4 – 16)	7	14 (4 – 24)

Продовження таблиці 4.1.2

1	2	3	4	5
Захворювання серцево-судинної системи	6	6 (1 – 10)	2	4 (0 – 9)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	6	6 (1 – 10)	2	4 (0 – 9)
Холестатичний гепатоз	1	1 (0 – 3)	1	2 (0 – 6)
Анемія	30	30 (22 – 41)	8	16 (6 – 26)
Захворювання щитоподібної залози	1	1 (0 – 3)	3	6 (0 – 12)
Ожиріння	7	7 (2 – 12)	2	4 (0 – 9)
Хірургічні втручання під час вагітності	0	0	3	6 (0 – 12)
ВІЛ-інфекція	2	2 (0 – 5)	2	4 (0 – 9)
Сифіліс	1	1 (0 – 3)	2	4 (0 – 9)
Хронічний вірусний гепатит «С»	2	2 (0 – 5)	2	4 (0 – 9)
Варикозна хвороба	7	7 (2 – 12)	3	6 (0 – 12)
Всього	114	100	61	100

Перебіг вагітності в досліджуваних групах представлено в таблиці 4.1.3.

Таблиця 4.1.3

Перебіг вагітності у обстежених жінок

Ускладнення Вагітності	I група (n = 100) б/п 48 – 168 годин		II група (n = 50) б/п > 168 годин	
	абс. ч.	% 95% ДІ	абс. ч.	% 95% ДІ
Загроза переривання вагітності у I та II триместрі	48	48 (38 – 57)	15	30 (17 – 42)
Ранні гестоз	13	13 (6 – 19)	6	12 (3 – 21)
Пізній гестоз	6	6 (1 – 10)	2	4 (0 – 9)
Багатоводдя	7	7 (2 – 12)	4	8 (0 – 15)
Маловоддя	25	25 (16 – 33)	12	24 (12 – 36)
Істміко-цервікальна недостатність	6	6 (1 – 10)	5	10 (1 – 18)
Шов на шийці матки	6	6 (1 – 10)	5	10 (1 – 18)
СЗРП I ст.	6	6 (1 – 10)	4	8 (0 – 15)
Всього випадків	118	100	79	100

Варто зазначити, що достовірних відмінностей між I та II групами не було виявлено ($p > 0,05$).

При оцінці параметрів КТГ у обстежених вагітних нами було виявлено достовірне погіршення показників в II групі з тривалим безводним проміжком більше 168 годин, що може свідчити про зміну реактивності серцево-судинної системи плода на фоні вираженого маловоддя, а також бути ознакою внутрішньоутробної інфекції у плода. При тривалому безводному проміжку (більше 168 годин) в II групі, у порівнянні з I групою, достовірно частіше за даними кардіотокограм погіршується стан внутрішньоутробних плодів за рахунок зменшення амплітуди осциляцій, частоти акцелерацій, збільшення кількості децелерацій, зниження загальної оцінки КТГ в балах (таблиця 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

Параметри КТГ у обстежених жінок

Параметр КТГ	I група (n=100) б/п 48 – 168 год. M±m	II група (n=50) б/п > 168 год. M±m
БЧСС, уд/хв.	141,74±1,41	140,8±2,67
Частота осциляцій за 1 хв.	8,01±0,36	8,15±0,42
Амплітуда осциляцій, уд/хв.	9,67±0,40	6,94±0,80*
Частота акцелерацій за 30 хв.	2,75±0,35	1,79±0,25*
Число децелерацій за 30 хв.	0,21±0,05	0,94±0,15*
Загальна оцінка КТГ в балах	7,75±0,12	6,46±0,21*

Примітка: 1. n – кількість спостережень;

2. * $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з I групою.

Також стан плодів після 30 тижнів гестації оцінювали за допомогою шкали біофізичного профілю за А. М. Vintzeleos et al., 1983. За даними біофізичного профілю, нормальний стан плода при ПРПО та недоношеній вагітності не спостерігався, найчастіше в I та II групах діагностувався сумнівний стан плода, також в II групі достовірно частіше виникав дистрес плода у порівнянні з I групою. Таким чином, необгрунтовано тривалий безводний проміжок, виражене маловоддя достовірно погіршують стан плода при недоношеній вагітності та ПРПО (таблиця 4.1.5).

Таблиця 4. 1. 5

Біофізичний профіль плода

Стан плода (бали)	I (б/п 48 – 168 год.) n = 70	II (б/п > 168 год.) n = 39
10–12 (нормальний)	0	0
8 – 9 (задовільний)	33 (47,1%)	10 (25,6 %)
6 – 7 (сумнівний)	37 (52,9%)	15 (38,5 %)
4 – 5 (незадовільний)	0	14 (35,9 %)*

Примітка: 1. n – кількість спостережень;

2. * $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з I групою.

При оцінці плодово – плацентарного кровотока методом доплерометрії в I групі порушення кровотоку I ступеня було діагностовано у 20 випадках (20,0%), в II групі відповідно в 8 випадках (16,0%), також в II групі в 2 випадках (4,0%) було

зафіксовано порушення кровотоку II ступеня. Достовірних відмінностей між I та II групами не було виявлено ($p > 0,05$). При оцінці стану гемодинаміки плода та додатковому дослідженні артеріального кровообігу, а саме, кровотоку в середній мозковій артерії порушення II ступеня були зафіксовані ще у 18 вагітних (18,0%) I групи. Критичних порушень кровотоку III ступеня у плодів обох груп не було виявлено.

Як відомо, важливе місце в структурі причин передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів займає інфекційний фактор. В дослідженні нами було вивчено стан мікробіоценозу пологових шляхів у вагітних I групи. Також жінки були обстежені на наявність TORCH – інфекції методом ІФА. За допомогою ПЛР у пологових шляхах вагітних жінок I групи ідентифіковані окремі збудники урогенітальних інфекцій (дослідження проводили одразу після ПРПО до початку антибіотикопрофілактики).

Серед виділеної мікрофлори піхви та цервікального каналу у вагітних I групи переважала умовно-патогенна грам-негативна мікрофлора у 107 (100%) випадках, а саме: *E. Coli* – 41 (41,0%), *Enterococcus spp.* – 22 (22,0%), *Klebsiella pneumoniae* – 10 (10,0%), *Proteus vulgaris* – 8 (8,0%), *Enterobakter chloacae* – 4 (4,0%), *Enterobacter aerogenes* – 15 (15,0%), *Proteus mirabilis* – 5 (5,0%), *Providencia alcalifac* – 2 (2,0%). Грам-позитивна флора мала місце у 76 випадках (76,0%), а саме: *St. epidermidis* – 40 (40,0%), *St. saprophyticus* – 8 (8,0%), *St. aureus* – 15 (15,0%), *St. haemolyticus* – 13 (13,0%). *Candida albicans* зустрічалася у 54 випадках (54,0%). Всього умовно-патогенна мікрофлора була у 183 (100%) випадках в I групі, що свідчить про сполучення декількох видів мікроорганізмів у мікробіоценозі пологових шляхів вагітних жінок.

Також у нашому дослідженні за допомогою бактеріологічного аналізатору визначали концентрацію умовно-патогенної мікрофлори пологових шляхів в досліджуваній групі вагітних. Отримано такі дані: концентрація умовно-патогенної мікрофлори 10^{6-7} КУО/мл і вище була більш, ніж у половині випадків в I групі – 96

із 183 випадків (52,46%). Таким чином, як і при ретроспективному аналізі в попередньому розділі, доведено важливу роль високої концентрації мікроорганізмів, що ймовірно призводить до висхідного інфікування навколоплодових оболонок, їх передчасного розриву та передчасним пологам.

За допомогою ПЛР ідентифіковано у пологових шляхах вагітних I групи збудників урогенітальних інфекцій, що, ймовірно, можуть відігравати роль етіологічного чинника ПРПО, передчасних пологів та вродженої інфекції новонароджених. *Gardnarella vaginalis* виявлена у 30 випадках (30,0%), *Trichomonas vaginalis* – у 13 (13,0%), *Chlamydia trachomatis* – у 28 (28,0%) (наявність хламідіозу також підтверджена методом ІФА), *Mycoplasma genitalium* – в 19 (19,0%), *Ureaplasma urealyticum* – в 29 (29,0%).

Крім того, із 100 вагітних I групи 75 жінок були обстежені на інфекції групи TORCH на амбулаторному етапі, серед них носіями були 55 – 73,33% вагітних. 25 жінок за різними причинами на інфекції групи TORCH не обстежувались.

4.2. Прогностичні ознаки внутрішньоутробного інфікування плода

Нами було проведено аналіз інформативності різних методів обстеження у 100 вагітних жінок (I група) в термінах гестації 22 – 34 тижні на фоні тривалого безводного проміжку (48 – 168 годин) для оцінки ризику реалізації ВУІ у їх недоношених новонароджених. В залежності від наслідків вагітності було виділено дві групи. I₁ групу склали 25 жінок (n=25), що народили дітей з ознаками вродженої інфекції (ВІ), в тому числі 9 летальних випадків вродженої інфекції. I₂ групу – 75 вагітних (n=75), діти яких не мали ознак вродженої інфекції після пологів та у ранньому неонатальному періоді (без ВІ).

В якості ранніх прогностично значущих маркерів внутрішньоутробного інфікування досліджено роль концентрації глюкози у амніотичній рідині, С – реактивного протеїну сироватки крові матері. Оскільки пролонгування недоношеної

вагітності на фоні ПРПО супроводжується вираженим маловоддям, що, за даними літератури, є фактором високого ризику щодо несприятливих перинатальних наслідків, нами за допомогою УЗД була проведена оцінка прогностичної цінності індекса амніотичної рідини при реалізації ВУІ у недоношених дітей, народжених матерями, вагітність яких ускладнилась передчасним розривом навколоплодових оболонок та тривалим безводним проміжком. Розподіл зазначених ознак по групах представлений в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

Розподіл прогностичних ознак по групах

Прогностичні показники	I ₁ (ВІ), n=25	I ₂ (без ВІ), n=75
СРБ негат - ++	1 – 4,0%	68 – 90,67%
СРБ > ++	24 – 96,0%	7 – 9,33%
Глюкоза у навколоплідній рідині > 2 ммоль/л	0 – 0	56 – 74,67%
Глюкоза у навколоплідній рідині 1 – 2 ммоль/л	2 – 8,0%	17 – 22,67%
Глюкоза у навколоплідній рідині < 1 ммоль/л	23 – 92,0%	2 – 2,67%
ІАР < 3 см	20 – 80,0%	5 – 6,67%
ІАР 3 – 5 см	5 – 20,0%	13 – 17,33%
ІАР > 5 см	0 – 0	57 – 76%

Зменшення концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л (ВШ 158,7, 95%ДІ 24,56 – 1378,19), С – реактивний протеїн сироватки крові вагітної > ++ (ВШ 110,07, 95%ДІ 18,63 – 865,36), індекс амніотичної рідини < 3 см за даними УЗД (ВШ 55,20, 95%ДІ 12,50 – 276,57), можна вважати достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношеного новонародженого при недоношеній вагітності на фоні ПРПО та рекомендувати до

використання в клінічній практиці з метою своєчасного розродження вагітних (таблиця 4.2.2). До переваг запропонованого методу, окрім високої достовірності, також можна віднести простоту та швидкість виконання, невисоку собівартість.

Також проаналізовано прогностичну значимість доплерометрії в артеріях пуповини та оцінки стану гемодинаміки плода, а саме, дослідження кровотоку в середній мозковій артерії. Оцінено прогностичне значення результатів гістологічного дослідження плаценти після пологів.

Таблиця 4.2.2

Шанси та ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування при ПРПО та недоношеній вагітності в залежності від досліджених показників

Показники	ВШ	95% ДІ	χ^2	p	ВР	95% ДІ
Глюкоза навколоплодових вод < 1 ммоль/л	158,7	24,56 - 1378,19	62,80	0,0005	13,61	6,46 - 21,60
С-реактивний білок > ++	110,07	18,63 - 865,36	56,43	0,0005	9,72	5,17 - 13,59
IAP < 3 см	55,20	12,50 - 276,57	49,30	0,0005	11,84	5,18 - 27,64

В групі I₁ порушення фето – плацентарного кровообігу та гемодинаміки плода (II ступінь) були зафіксовані у 20 вагітних (80,0%), при чому порушення лише в артеріях пуповини спостерігалися тільки у 4 (16,0%), а у решти 16 жінок (64,0%) приєднувались вторинні порушення кровотоку в СМА плода, а саме, зниження S/D співвідношення (мозок – зберігаючий ефект) в 10 випадках (62,5%), підвищення S/D, нульовий або ретроградний компонент КШК – в 6 випадках (37,5%). В групі I₂ порушення фето – плацентарного кровообігу та гемодинаміки плода (II ступінь) були зафіксовані у 18 вагітних (24,0%), що достовірно менше, порівняно з I₁ групою (p<0,05). Порушення в артеріях пуповини спостерігалися у 16 (21,33%) та лише у 2

жінок (2,67%) приєднувались вторинні порушення кровотоку в СМА плода, а саме, зниження S/D співвідношення (мозок – зберігаючий ефект).

При гістологічному дослідженні послідів після пологів в групі I₁ у 16 жінок спостерігалось гнійне запалення, у 7 – ознаки як серозного, так і гнійного запалення в плаценті, у 2 – серозне запалення. Отже, в I₁ групі гнійне запалення мало місце в 23 випадках (92,0%), серозне запалення – в 9 (36,0%). В групі I₂ у 37 жінок при морфологічному дослідженні не було виявлено ознак запального процесу в посліді, у 33 – діагностовано серозне запалення, у 3 – ознаки як серозного, так і гнійного процесу, у 2 – гнійне запалення в тканих посліду. Таким чином, в групі I₂ ознаки гнійного запалення в плаценті були присутні в 5 випадках (6,67%), серозного – в 36 випадках (48,0%). Загалом, морфологічні зміни запального характеру достовірно частіше спостерігалися в групі жінок, що народили дітей з ознаками вродженої інфекції (p<0,05). Результати розподілу прогностичних показників по групах представлено в таблиці 4.2.3., аналіз – в таблиці 4.2.4.

Таблиця 4.2.3

Розподіл прогностичних показників по групах

Прогностичні показники	I ₁ (ВІ), n=25	I ₂ (без ВІ), n=75
Гнійне запалення в плаценті	23 – 92,00 %	5 – 6,67 %
Серозне запалення в плаценті	9 – 36,00 %	36 – 48,00 %
Порушення в артеріях пуповини	4 – 16,00 %	16 – 21,33 %
Порушення в середній мозковій артерії	16 – 64,00 %	2 – 2,67 %

Таким чином, виражені морфологічні зміни в плаценті запального характеру є достовірним та найбільш точним критерієм вродженої інфекції (ВШ 420,00, 95% ДІ

39,82 – 10790,58, $\chi^2 = 71,21$, $p = 0,0001$), але, на жаль, цей метод може бути використаний тільки після пологів, оскільки пренатальна біопсія плаценти з наступним гістологічним дослідженням з метою діагностики ВУІ плода є дуже трудомістким та не може використовуватися у повсякденній практиці. Але на антенатальному етапі, за даними нашого дослідження, для прогнозування реалізації ВУІ у недоношеної дитини та своєчасного розродження з успіхом можуть використовуватись дані доплерометричного дослідження в середній мозковій артерії плода (ВШ 77,56, 95%ДІ 13,21 – 599,98) в комбінації з вище запропонованими методами, заснованими на визначенні концентрації глюкози у навколоплідних водах, С – реактивного протеїну сироватки крові вагітних, індексу амніотичної рідини. Без сумніву, ранньою ознакою неблагополуччя плода слід вважати саме зниження S/D співвідношення, хоча мозок – зберігаючий ефект і вважається захисним протигіпоксичним механізмом.

Таблиця 4.2.4

Шанси і ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування при ПРПО та недоношеній вагітності в залежності від досліджених показників

Показники	ВШ	95% ДІ	χ^2	p	ВР	95% ДІ
Гнійне запалення в плаценті	420,00	39,82 – 10790,58	71,21	0,0001	17,76	8,04 – 24,18
Порушення кровотоку в середній мозковій артерії	77,56	13,21 – 599,98	47,84	0,0006	25,50	6,77 – 153,48

Нами вивчено прогностичну значущість даних бактеріологічного дослідження піхвового вмісту. За допомогою ПЛР досліджено роль окремих збудників урогенітальних інфекцій у реалізації внутрішньоутробного інфікування при

передчасних пологах та ПРПО. Результати розподілу мікрофлори по групах представлено в таблиці 4.2.5 нижче. Аналіз результатів дослідження впливу вагінальної мікрофлори на ризик реалізації ВУІ у недоношених новонароджених при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, представлено в таблиці 4.2.6.

Таблиця 4.2.5

Розподіл мікрофлорипологових шляхів по групах

Мікрофлора	I ₁ (ВІ), n=25	I ₂ (без ВІ), n=75
<i>E. Coli</i>	15 – 60,0 %	26 – 34,67 %
<i>Enterococcus spp.</i>	9 – 36,0 %	13 – 17,33 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 – 20,0 %	5 – 6,67 %
<i>Proteus vulgaris</i>	3 – 12,0 %	5 – 6,67 %
<i>Enterobacter chlocae</i>	2 – 8,0 %	2 – 2,67 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 – 12,0 %	12 – 16,0 %
<i>Proteus mirabilis</i>	2 – 8,0 %	3 – 4,0 %
<i>Providencia alcalifac</i>	0 – 0	2 – 2,67 %
<i>St. epidermidis</i>	6 – 24,0 %	34 – 45,33 %
<i>St. saprophiticus</i>	1 – 4,0 %	7 – 9,33 %
<i>St. aureus</i>	6 – 24,0 %	9 – 12,0 %
<i>St. haemoliticus</i>	2 – 8,0 %	11 – 14,67 %
<i>C. albicans</i>	13 – 52,0 %	41 – 54,67 %

Таблиця 4.2.6

Мікрофлора	ВШ	95% ДІ	χ^2	p	ВР	95% ДІ
St. aureus	4,40	1,14 - 17,34	4,85	0,02	3,45	1,12 - 10,69
E. Coli	2,94	1,05 - 8,32	4,30	0,038	1,77	1,03 - 2,71
St. epidermidis	0,29	0,08 - 0,95	4,23	0,03	0,43	0,15 - 0,97
Enterococcus spp.	2,61	0,86 - 8,16	2,68	0,10	2,04	0,88 - 4,39
Klebsiella pneumoniae	3,45	0,76 - 15,6	2,29	0,12	2,96	0,78 - 11,06
Proteus vulgaris	3,33	0,62 - 17,79	1,57	0,20	2,96	0,64 - 13,39
Enterobacter chlocae	3,13	0,29 - 33,59	0,33	0,56	2,96	0,30 - 28,80
Enterobacter aerogenes	0,72	0,14 - 3,16	0,01	0,89	0,76	0,17 - 2,56
Proteus mirabilis	2,05	0,22 - 16,57	0,06	0,80	1,97	0,23-14,00
Providencia alcalifac	1,50	0,05 - 22,68	0,01	0,99	1,48	0,05 - 20,41
St. saprophiticus	0,39	0,01 - 3,55	0,19	0,65	0,42	0,01 - 3,13
St. haemoliticus	2,00	0,37 - 14,24	0,28	0,59	1,85	0,43 - 11,98
C. albicans	0,92	0,33 - 2,50	0,005	0,98	0,96	0,56 - 1,45

Присутність у пологових шляхах вагітної жінки *St. aureus* (ВШ 4,40, 95%ДІ 1,14 – 17,34), *E. Coli* (ВШ 2,94, 95% ДІ 1,05 – 8,23) у високих концентраціях на момент ПРПО достовірно підвищує ризик вродженої інфекції у недоношеної дитини та виправдовує профілактичне застосування антибіотиків. В той же час *St. epidermidis*, за даними нашого дослідження, зменшує ризик народження дитини з вродженою інфекцією при ПРПО та недоношеній вагітності (ВШ 0,29, 95% ДІ 0,08 – 0,95).

Нами досліджено вплив окремих збудників урогенітальних інфекцій та TORCH – інфекцій на ризик народження дітей з вродженою інфекцією при недоношеній вагітності на фоні ПРПО. Результати наведені в таблицях нижче.

Таблиця 4.2.7

Розподіл збудників урогенітальних інфекцій по групах

Мікрофлора	I ₁ (ВІ), n=25	I ₂ (без ВІ), n=75
<i>Mycoplasma genytalium</i>	13 – 52,00 %	6 – 8,00 %
<i>Trichomonas vaginalis</i>	9 – 36,00 %	4 – 5,33 %
<i>Chlamydia trachomatis</i>	15 – 60,00 %	13 – 17,33 %
<i>Gardnerella vaginalis</i>	14 – 56,00 %	16 – 21,33 %
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	11 – 44,00 %	18 – 24,00 %
ВПГ	18 – 72,00 %	46 – 61,33 %
ЦМВ	16 – 64,00 %	43 – 57,33 %

Результати аналізу представлено в таблиці 4.3.8. Таким чином, присутність у пологових шляхах вагітних маркерів урогенітальної інфекції, а саме, *Mycoplasma genytalium* (ВШ 17,56, 95%ді 4,64 – 71,01), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77, 95%ДІ

3,39 – 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95%ДІ 2,72 – 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,90, 95%ДІ 2,00 – 17,79), достовірно підвищує ризик народження дитини з вродженою інфекцією при ПРПО та недоношеній вагітності та патогенетично обґрунтовує запропонований нами метод профілактичного лікування з додатковим використанням антибіотиків групи макролідів, місцевою санацією піхви. Цей факт можна пояснити тим, що у вагітних з уrogenітальною інфекцією має місце імунодефіцит та, відповідно, висока вірогідність переходу до плода існуючих в організмі матері збудників інфекцій [76].

Таблиця 4.2.8

Шанси та ризик реалізації вродженої пневмонії в залежності від спектра мікрофлори пологових шляхів (результати ПЛР)

Показники	ВШ	95% ДІ	χ^2	p	ВР	95% ДІ
<i>Mycoplasma genyतालium</i>	17,56	4,64 - 71,01	26,12	0,0005	8,28	3,20 - 23,72
<i>Trichomonas vaginalis</i>	15,77	3,39 - 83,64	18,13	0,0005	9,86	2,78 - 43,41
<i>Chlamydia trachomatis</i>	8,34	2,72 - 26,29	17,27	0,0006	3,64	1,93 - 6,31
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5,90	2,00 - 17,79	12,14	0,0012	2,96	1,58 - 5,07
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	2,44	0,85 - 7,03	2,60	0,10	1,80	0,89 - 3,33

В літературі мають місце вказівки на те, що всі представники класу Mollicutes (хламідії, мікоплазми, уреаплазми) при хронічному варіанті інфекції, змінюючи структуру плазматичної мембрани клітини-хазяїна, здатні стимулювати вироблення аутоантитіл проти власних тканин і клітин, у тому числі тканин плаценти і

навколоплодових оболонки, порушуючи тим самим їх бар'єрну функцію та сприяючи ВУІ плода [15].

4.3. Термін та методи розродження обстежених вагітних

У разі відсутності спонтанної пологової діяльності протягом 168 годин безводного проміжку, а також при появі ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції у плода (концентрація глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л, С – реактивний білок сироватки крові вагітних $> ++$, ІАР < 3 см за даними УЗД) в комбінації із порушенням кровообігу в СМА за даними доплерометричного дослідження в І групі вагітних проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу або оперативне розродження за показаннями. При веденні вагітних ІІ групи була обрана очікувальна тактика із спонтанним розродженням без урахування тривалості безводного проміжку. У разі виникнення симптомів хоріонамніоніту проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу або оперативне розродження за показаннями.

Особливості перебігу пологів в групах представлено в таблиці 4.3.1. При тривалому безводному проміжку (більше 168 годин) та спонтанному розродженні в ІІ групі, порівняно з І групою, перебіг пологів достовірно частіше ускладнювався аномаліями пологової діяльності, хоріонамніонітом, дистресом плода, дефектом посліду, щільним прикріпленням посліду, що потребувало операції ручного відділення плаценти та виділення посліду.

Завдяки застосуванню сучасних синтетичних шовних матеріалів, профілактичному призначенні раціональної антибактеріальної терапії у післяпологовому періоді у жінок І групи не зустрічалися такі грізні ускладнення, як післяпологовий ендометрит, перитоніт, сепсис, субінволюція матки, інфільтрація та розходження швів на промежині та передній черевній стінці. В ІІ групі субінволюція матки мала місце у 8 жінок (16,0%), часткове розходження швів на передній черевній стінці після кесаревого розтину (інфільтрація, серома шву) – у 4 жінок з 13 прооперованих (38,5%), часткове розходження швів промежини – у 3 жінок (6,0%).

Таблиця 4.3.1

Перебіг пологів у обстежених жінок

Ускладнення пологів	I (n = 100) б/п 48 – 168 годин		II (n = 50) б/п > 168 годин	
	абс. числа	% 95% ДІ	абс. числа	% 95% ДІ
Аномалії пологової діяльності	1	1 (0 – 3)	7	14* (4 – 23)
Неправильне положення, патологічне передлежання ¹	20	20 (12 – 27)	14	28 (15 – 40)
Дистрес плода	6	6 (1 – 10)	8	16* (6 – 26)
Ускладнення III періоду пологів ²	3	3 (0 – 6)	8	16* (6 – 26)
Хоріонамніоніт	13	13 (6 – 19)	19	38* (24 – 50)
Оперативне розродження	21	21 (13 – 28)	13	26 (14 – 38)
Всього випадків	74	74	70	100

Примітка: 1.n – кількість спостережень;

2.*- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з I групою;

3.¹ – поперечне, косе положення, тазові передлежання;

4.² – дефект посліду, часткове щільне прикріплення посліду, ручне відділення та виділення посліду.

Таким чином, тривалий безводний проміжок (більше 168 годин) є фактором ризику малих форм післяпологових інфекційних ускладнень у породіль.

Операцію кесаревого розтину було проведено 21 жінці в I групі. Показанням до оперативного розродження у 15 випадках було неправильне положення або патологічне передлежання (тазове) плода, у 6 випадках – дистрес плода, підтверджений об'єктивними методами дослідження. В II групі пологи шляхом операції кесаревого розтину завершилися у 13 жінок. Показанням до операції в 5 випадках стало неправильне положення або патологічне (тазове) передлежання плода, в 3 – дистрес плода, в 3 – аномалії пологової діяльності, що не піддавались медикаментозній корекції, в 2 – передчасне відшарування плаценти.

Післяпологовий ендометрит (в т. ч. після кесаревого розтину) не зустрічався навіть на фоні тривалого безводного проміжку та хоріоамніоніту в пологах завдяки застосуванню антибіотиків широкого спектру дії, сучасного шовного матеріалу, вдосконаленій оперативній техніці.

При гістологічному дослідженні плацент в I групі гнійне запалення було виявлено у 18 жінок (18,0 %), серозне запалення – у 35 жінок (35,0 %), у 10 жінок (10,0%) в послідах були ознаки як серозного, так і гнійного запалення. При цьому в I групі превалювало ураження децидуальної оболонки в 38 випадках (60,3%), в решті випадків – ураження двох або всіх оболонок. У 37 жінок I групи запальних процесів в посліді не було діагностовано. В II групі гнійне запалення було в 28 випадках (56,0 %) – переважно хоріоамніоніт та його поєднання з базальним децидуїтом, дифузною лейкоцитарною інфільтрацією міжворсинчатого простору та оболонок, в деяких випадках – пласти некротизованого амніального епітелію, наявністю фібринових мікротромбів в судинах посліду, серозне запалення – в 12 (24,0%) випадках. Серед інших морфологічно – структурних змін в плацентарній тканині виявлялись порушення процесів дозрівання та васкуляризації ворсин, інволютивно – дистрофічні зміни, частота яких вірогідно не відрізнялась в досліджуваних групах.

Таким чином, застосування розроблених прогностичних критеріїв реалізації ВУІ з метою своєчасного розродження, скорочення тривалості безводного проміжку та застосування комбінованої антибіотикопрофілактики дозволили в I групі жінок достовірно зменшити відсоток важкого гнійного процесу в плаценті у порівнянні з II

групою ($p < 0,05$), що, в свою чергу, покращує прогноз для новонароджених та породіль, зменшує у них ймовірність вродженої інфекції та гнійно – септичних ускладнень відповідно.

4.4. Стан здоров'я недоношених новонароджених при передчасних пологах та ПРПО

Як доведено у попередніх розділах, для прогнозування перинатальних наслідків важливе значення має термін вагітності на момент передчасного розриву навколоплодових оболонок та тривалість безводного проміжку. Серед 100 вагітних I групи ПРПО було діагностовано у термінах вагітності 22 – 27,5 тижнів в 20 випадках (20,0%), 28 – 31,5 тижнів – в 48 (48,0%), 32 – 34 тижнів – в 32 (32,0%).

Нами проспективно була проведена комплексна оцінка стану здоров'я 100 недоношених дітей різного гестаційного віку (22 – 34 тижня), які склали I групи ($n = 100$). Всі діти цієї групи були народжені від матерів із ПРПО та безводним проміжком 48 – 168 годин, які отримали розроблене нами лікування, обстеження та термінове розродження при появі ранніх прогностичних ознак ВУІ плода. До II групи (групи порівняння) увійшло 50 дітей, народжених від матерів, що отримували традиційне лікування із спонтанним розродженням та тривалістю безводного проміжку > 168 годин. Розподіл на категорії в залежності від терміну гестації на момент вилиття навколоплодових вод, критерії виключення та захворюваність новонароджених, що підлягала аналізу, були аналогічними ретроспективному етапу. Всі діти отримували лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, у дитячому відділенні Одеського обласного перинатального центру.

Діагностика захворювань новонароджених базувалася на анамнезі, результатах клінічного обстеження, даних лабораторних досліджень, рентгендіагностиці та нейросонографії, яка проводилася в перші 2 години життя та на 5-7 день після народження.

Маса тіла недоношених новонароджених та оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині представлені у таблиці 4.4.1.

У відповідних вікових категоріях досліджуваних груп не виявлено статистично значущих відмінностей між масою тіла недоношених дітей ($p > 0,05$). Оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині у новонароджених вікової категорії А (22 – 27,5 тижнів) I та II груп також не мала статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Новонароджені I групи вікової категорії Б (28 – 31,5 тижнів), порівняно з II групою відповідного гестаційного віку, достовірно мали вищу оцінку за шкалою

Таблиця 4.4.1

Розподіл недоношених дітей в групах в залежності від маси тіла при народженні та оцінки за шкалою Апгар

Параметри	I А(n=20)	II А(n=11)	I Б(n=48)	II Б(n=24)	I В (n=32)	IIВ(n=15)
Середня маса тіла при народженні, г (M±m)	924,50 ± 27,30	994,55 ± 30,55	1490,93 ± 35,86	1522,50 ± 42,63	1860,00 ± 27,08	1937,67 ± 74,53
Оцінка за шкалою Апгар на 1' (M±m)	5,65 ± 0,28	5,0 ± 0,45	6,87 ± 0,16*	6,13 ± 0,22	6,94 ± 0,18*	6,27 ± 0,15
Оцінка за шкалою Апгар на 5' (M±m)	6,85 ± 0,12	6,55 ± 0,25	7,92 ± 0,18*	7,33 ± 0,13	7,96 ± 0,07*	7,47 ± 0,13

Примітка: *- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з II групою

Апгар на 1 хвилині ($6,87 \pm 0,16$ та $6,13 \pm 0,22$, $p = 0,009$) та на 5 хвилині ($7,92 \pm 0,18$ та $7,33 \pm 0,13$, $p = 0,033$). У віковій категорії В (32 – 34 тижні) спостерігалась аналогічна тенденція: недоношені діти I групи мали достовірно вищу оцінку за шкалою Апгар на 1 хвилині ($6,94 \pm 0,18$ та $6,27 \pm 0,15$, $p = 0,022$) та на 5 хвилині ($7,96 \pm 0,07$ та $7,47 \pm 0,13$, $p = 0,027$), порівняно з II групою.

Тактика лікування у дітей I та II груп у відповідних категоріях в перші години життя відображена в таблиці 4.4.2.

В пологовій залі первинні реанімаційні заходи (санація верхніх дихальних шляхів, маскова ШВЛ 100% O₂, тактильна стимуляція, інгаляція 100% O₂) проводилися майже всім новонародженим в віковій категорії А (22 – 27,5 тижнів) незалежно від тривалості безводного проміжку ($p > 0,05$), в подальшому всі діти потребували лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, однак середня тривалість лікування у відділенні реанімації у дітей II групи в цій віковій категорії була достовірно тривалішою, ніж в I групі ($p < 0,05$). Також всі діти цієї вікової категорії, незалежно від тривалості безводного проміжку, враховуючи високий ризик розвитку внутрішньоутробної інфекції, отримували з перших годин життя комбіновану антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії, потребували проведення інвазивної ШВЛ, введення екзогенного сурфактанту. Неонатальна смертність в цій віковій категорії залишилась вкрай високою незалежно від тривалості безводного проміжку та вдосконаленої тактики ведення вагітності.

У віковій категорії Б первинних реанімаційних заходів у пологовій залі потребувала менша кількість новонароджених у порівнянні з категорією А, але між I та II групами достовірної різниці не спостерігалось, майже всі діти потребували лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії та проведення комбінованої антибактеріальної терапії, однак статистично значущих відмінностей між підгрупами в залежності від тривалості безводного проміжку не виявлено ($p > 0,05$). Однак в даній віковій категорії в I групі вдосконалена тактика ведення вагітності та

скорочення тривалості безводного проміжку достовірно знизили летальність недоношених новонароджених, скоротили тривалість лікування у відділенні реанімації, зменшили кількість новонароджених, що потребували введення екзогенного сурфактанту та проведення інвазивної ШВЛ, вкоротили її тривалість ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4.2

Лікування недоношених дітей різного гестаційного віку в залежності від тривалості безводного проміжку

Особливості лікування	ІА (n=20)	ІІА (n=11)	ІБ (n=48)	ІІБ (n=24)	ІВ (n=32)	ІІВ (n=15)
Середня тривалість лікування у відділенні реанімації, дні (M±m)	15,3±1,17*	18,4 ± 1,99	8,03±0,52*	9,29 ± 0,57	3,15±0,32*	8,13 ± 0,87
Потреба в ШВЛ	14 (70,0%)	10 (90,9%)	13(27,0%)*	20(83,33%)	0*	7 (46,67%)
Середня тривалість ШВЛ, дні (M±m)	4,14 ± 0,67	6,73 ± 0,96	3,03±0,79*	4,6 ± 0,37	0*	3,71 ± 0,84
Потреба в сурфактанті	12 (60,0%)	9 (81,8%)	11(22,9%)*	12 (50,0%)	0	1 (6,67%)
Первинна реанімація в пологовій залі	17 (85,0%)	10 (90,9%)	24 (50,0%)	14(58,33%)	8 (25,0%)*	12 (80,0 %)
Комбінована антибактеріальна терапія	20 (100%)	11 (100%)	29 (60,4%)	24 (100%)	6 (18,8%)*	12 (80,0%)
Неонатальна смертність (‰)	8 (400,0‰)	6 (545,5‰)	1 (20,8‰)*	5 (208,3‰)	0	2 (133,3‰)

Примітка: *- $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з ІІ групою

Таким чином, запропонована нами тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку в I групі дозволила достовірно знизити неонатальну смертність серед недоношених новонароджених після 28 тижня вагітності порівняно з II групою, та не вплинула на цей показник в категорії А (22 – 27,5 тижнів).

Захворюваність новонароджених на вроджену пневмонію в залежності від терміну вагітності та обраної тактики відображено на рисунку 4.5.1.

За даними аналізу вроджену пневмонію в I групі було діагностовано в 25 випадках (25,0%): у 14 з 20 новонароджених в категорії А (70,0%), у 9 з 48 (18,7%) – в категорії Б та у 2 з 32 (6,2%) – в категорії В. Частота вродженої пневмонії в II групі склала 31 випадок (62,0%): у 10 з 11 новонароджених в категорії А (90,9%), у 13 з 24 (54,0%) – в категорії Б та у 8 з 15 (53,3%) – в категорії В.



Рисунок 4.5.1. Примітка: * - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з II групою

Отже, частота вродженої пневмонії залежала від гестаційного віку плода, тактики ведення вагітності та термінів розродження. У віковій категорії з 22 по 27,5 тижнів (категорія А) відсоток дітей із вродженою пневмонією досить високий незалежно від обраної тактики та тривалості безводного проміжку. У віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) частота пневмонії зростає прямо пропорційно

тривалості безводного проміжку ($p < 0,05$). В категорії В (32 – 34 тижні) спостерігається найменший відсоток дітей із вродженою пневмонією, але частота її значно зростає при подовженні безводного проміжку більше 168 годин ($p < 0,05$).

Таким чином, тривалий безводний проміжок (> 168 годин) у II групі є фактором ризику розвитку вродженої пневмонії ($p < 0,05$). Скорочення безводного проміжку та вдосконалення тактики ведення вагітності в I групі дозволило достовірно знизити захворюваність на вроджену пневмонію серед немовлят починаючи з 28 тижня вагітності порівняно з II групою в 3,9 рази ($p < 0,05$).

Одночасно було проаналізовано частоту випадків клінічно маніфестованого хоріонамніоніту у матерів в досліджуваних групах. Результати відображено на рисунку 4.5.2. В I групі було зареєстровано 13 випадків хоріонамніоніту (13,0%): в категорії А – у 5 з 20 жінок (25,0%), в категорії Б – у 6 з 48 (12,5%), в категорії В – у 2 з 32 (6,3%). В II групі частота хоріонамніоніту склала 19 випадків (38,0%): в категорії А – у 5 жінок з 11 (45,5%), в категорії Б – у 7 з 24 (29,2%), в категорії В – у 7 з 15 (46,7%).



Рисунок 4.5.2. Примітка: * - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з II групою

При детальному аналізі впливу тривалості безводного проміжку на частоту розвитку клінічних симптомів хоріонамніоніту в залежності від терміну гестації виявлено, що в усіх категоріях безводний проміжок був фактором ризику розвитку хоріонамніоніту, однак вдосконалена нами тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку в I групі достовірно знижувала частоту хоріонамніоніту в категоріях Б та В ($p < 0,05$), а в термінах гестації 22 – 27,5 тижнів (категорія А) такої закономірності не було виявлено ($p > 0,05$).

Зважаючи на те, що саме у вікових категоріях Б та В у I групі нами також було досягнуто достовірне зменшення захворюваності на вроджену пневмонію (рисунок 4.5.1) можна вважати доцільним впровадження запропонованих нами ранніх маркерів внутрішньоутробної інфекції з метою своєчасного розродження та комбінованої антибіотикопрофілактики, що попереджує важкі форми вродженої інфекції та покращує перинатальні наслідки у недоношених дітей.

Порівняльний аналіз частоти СДР I типу представлено на рисунку 4.5.3.

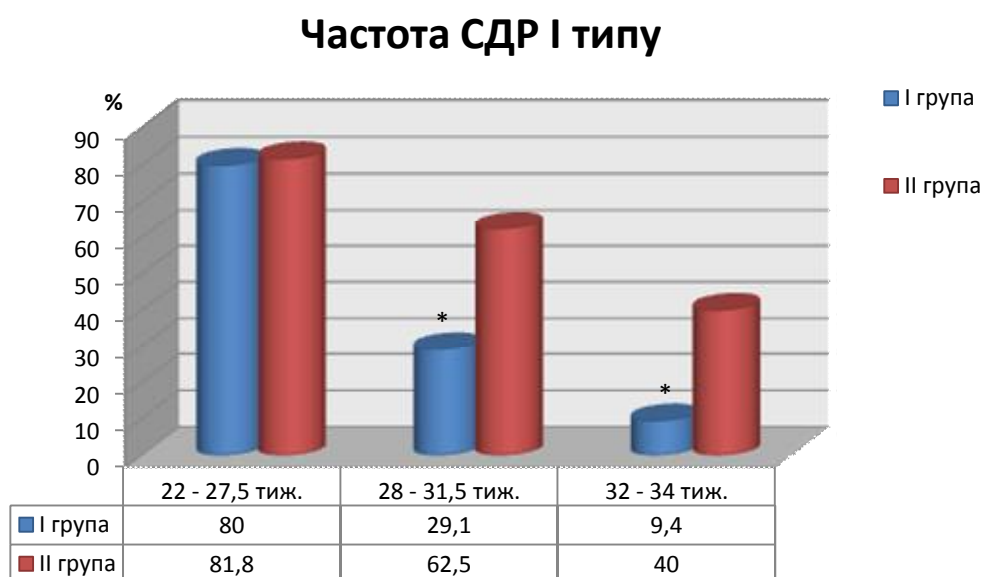


Рисунок 4.5.3. Примітка: * - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з II групою

Нами було проаналізовано частоту випадків СДР І типу в досліджуваних групах новонароджених. Частота цієї патології у дітей І групи склала 33 випадки (33,0%): в категорії А СДР І типу було діагностовано у 16 новонароджених з 20 (80,0%), в категорії Б – у 14 з 48 (29,1%), в категорії В – у 3 з 32 (9,4%). В ІІ групі СДР І типу було зареєстровано в 30 випадках (60,0%): в категорії А – у 9 новонароджених з 11 (81,8%), в категорії Б – у 15 з 24 (62,5%), в категорії В – у 6 з 15 (40,0%).

Частота СДР І типу залежала від гестаційного віку плода. В категорії А (22 – 27,5 тижнів) відзначається дуже високий відсоток дітей із даною патологією незалежно від тривалості безводного проміжку та обраної тактики ведення вагітності, що свідчить про недостатню ефективність профілактики СДР глюкокортикоїдами та пролонгуванням вагітності в термінах до 28 тижнів.

В категорії Б (28 – 31,5 тижнів) пролонгування вагітності до 7 діб (168 годин) після вилиття вод на фоні застосування комбінованої антибіотикопрфілактики та проведення профілактики СДР глюкокортикоїдами в І групі майже вдвічі знижує відсоток недоношених новонароджених з тяжкими проявами СДР І типу порівняно з ІІ групою ($p < 0,05$).

У категорії В також спостерігається достовірне зменшення СДР І типу в І групі немовлят ($p < 0,05$). В ІІ групі немовлят у цій віковій категорії спостерігався досить високий відсоток СДР І типу. Цей факт можна пояснити складністю диференційної діагностики між дихальною недостатністю, спричиненою морфофункціональною незрілістю легеневої тканини, та дихальною недостатністю на фоні вродженої пневмонії, частота якої значно зменшується при скороченні безводного проміжку та вдосконаленні тактики ведення вагітності в І групі, починаючи з 28 тижня вагітності, порівняно з ІІ групою (рисунок 4.5.1).

Гіпоксично-геморагічні ураження ЦНС у недоношених новонароджених І групи були зареєстровані в 9 випадках (9,0%): у 6 з 20 дітей категорії А, при цьому ВШК І ст. були у 3 новонароджених (15,0%), ВШК ІІ ст. – у 2 (10,0%), ВШК ІІІ ст. –

у 1 дитини (5,0%). В категорії Б у 3 дітей з 48 було діагностовано цю патологію, а саме, у 2 (4,2%) – ВШК I ст., у 1 (2,0%) – ВШК II ст., важкі форми ВШК в цій віковій категорії не зустрічалися. У дітей I групи вікової категорії В (32 – 34 тижні) гіпоксично – геморагічних уражень ЦНС не було зареєстровано.

В II групі ВШК у недоношених новонароджених були у 31 випадку (62,0%), що достовірно частіше порівняно з I групою ($p < 0,05$). При цьому в категорії А у 2 новонароджених (18,2%) зареєстровано ВШК I ст., у 6 (54,6%) – ВШК II ст. та у 2 (18,2%) – ВШК III ст. У віковій категорії Б у 7 дітей (29,2%) були ВШК I ст., у 3 (12,5%) – ВШК II ст. та у 2 (8,3%) – ВШК III ст. У віковій категорії В 8 новонароджених (53,3%) мали ВШК I ст., 1 дитина (6,7%) – ВШК II ст., важких випадків ВШК не було.

Порівняльний аналіз частоти та структури гіпоксично – геморагічних уражень ЦНС серед недоношених новонароджених у досліджуваних групах представлено на рисунку 4.5.4.



Рисунок 4.5.4. Примітка: * - $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей порівняно з II групою

Таким чином, частота виявлення ВШК у недоношених дітей та ступінь їх важкості залежала від гестаційного віку плода, обраної тактики ведення вагітності та термінів розродження. Запропонована нами тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку в I групі немовлят дозволила достовірно знизити частоту ВШК в усіх вікових категоріях ($p < 0,05$).

Вдосконалені нами існуючі заходи профілактики внутрішньоутробної інфекції при недоношеній вагітності та ПРПО, а також використання більш чутливих і ранніх маркерів внутрішньоутробної інфекції для своєчасного розродження, ніж клінічні ознаки хоріоамніоніту, дозволили в I групі достовірно знизити захворюваність на вроджену пневмонію серед немовлят починаючи з 28 тижня вагітності порівняно з II групою ($p < 0,05$), знизити летальність серед недоношених новонароджених у найбільш чисельній віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) порівняно з II групою ($p < 0,05$), майже вдвічі знизити відсоток недоношених новонароджених з тяжкими проявами СДР I типу у віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) порівняно з II групою ($p < 0,05$). В категорії В також спостерігається достовірне зменшення СДР I типу в I групі немовлят порівняно з II ($p < 0,05$). Після 28 тижня вагітності немовлята I групи народжувались із достовірно вищою оцінкою за шкалою Апгар, порівняно з II групою ($p < 0,05$).

Висновки 4 розділу.

Вагітні I та II груп не мали достовірних відмінностей за віком, місцем проживання, соціальним статусом, сімейним станом ($p > 0,05$). За терміном вагітності, супутньою гінекологічною патологією, екстрагенітальними захворюваннями, ускладненнями перебігу періоду гестації, факторами ризику ПРПО дві групи були однорідними ($p > 0,05$).

На проспективному етапі при оцінці стану гемодинаміки плода та додатковому дослідженні артеріального кровообігу, а саме, кровотоку в середній мозковій артерії порушення I ступеня були зафіксовані у 20 жінок (20,0%), II ступеня – ще у 18 вагітних (18,0%) I групи.

При тривалому безводному проміжку (більше 168 годин) та спонтанному розродженні в II групі, порівняно з I групою, перебіг пологів достовірно частіше ускладнювався аномаліями пологової діяльності, хоріонамніонітом, дистресом плода, дефектом посліду, щільним прикріпленням посліду, що потребувало операції ручного відділення плаценти та виділення посліду ($p < 0,05$).

За допомогою ПЛР ідентифіковано у пологових шляхах вагітних I групи збудників урогенітальних інфекцій, що, ймовірно, можуть відігравати роль етіологічного чинника ПРПО, передчасних пологів та вродженої інфекції новонароджених. *Gardnarella vaginalis* виявлена у 30 випадках (30,0%), *Trichomonas vaginalis* – у 13 (13,0%), *Chlamydia trachomatis* – у 28 (28,0%) (наявність хламідіозу також підтверджена методом ІФА), *Mycoplasma genytalium* – в 19 (19,0%), *Ureaplasma urealyticum* – в 29 (29,0%).

Присутність у пологових шляхах вагітної жінки *St. aureus* (ВШ 4,40, 95%ДІ 1,14 – 17,34), *E. Coli* (ВШ 2,94, 95% ДІ 1,05 – 8,23) у високих концентраціях на момент ПРПО достовірно підвищує ризик вродженої інфекції у недоношеної дитини та виправдовує профілактичне застосування антибіотиків.

Присутність у пологових шляхах вагітних маркерів урогенітальної інфекції, а саме, *Mycoplasma genytalium* (ВШ 17,56, 95%ді 4,64 – 71,01), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77, 95%ДІ 3,39 – 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95%ДІ 2,72 – 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,90, 95%ДІ 2,00 – 17,79), достовірно підвищує ризик народження дитини з вродженою інфекцією при ПРПО та недоношеній вагітності та патогенетично обґрунтовує запропонований нами метод профілактичного лікування з додатковим використанням антибіотиків групи макролідів, місцевою санацією піхви.

Виражені морфологічні зміни в плаценті запального характеру є достовірним та найбільш точним критерієм вродженої інфекції (ВШ 420,00, 95% ДІ 39,82 – 10790,58, $\chi^2 = 71,21$, $p = 0,0001$), але, на жаль, цей метод може бути використаний тільки після пологів, оскільки пренатальна біопсія плаценти з наступним

гістологічним дослідженням з метою діагностики ВУІ плода є дуже трудомістким та не може використовуватися у повсякденній практиці.

Такі показники, як зменшення концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л (ВШ 158,7, 95%ДІ 24,56 – 1378,19), С – реактивний протеїн сироватки крові вагітної $> ++$ (ВШ 110,07, 95%ДІ 18,63 – 865,36), індекс амніотичної рідини < 3 см за даними УЗД (ВШ 55,20, 95%ДІ 12,50 – 276,57), можна вважати достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношеного новонародженого при недоношеній вагітності на фоні ПРПО та рекомендувати до використання в клінічній практиці з метою своєчасного розродження вагітних.

Для прогнозування реалізації ВУІ у недоношеної дитини та своєчасного розродження з успіхом можуть використовуватись дані доплерометричного дослідження в середній мозковій артерії плода (ВШ 77,56, 95%ДІ 13,21 – 599,98) в комбінації з вище запропонованими методами, ранньою ознакою неблагополуччя плода слід вважати зниження S/D співвідношення в динаміці (мозок – зберігаючий ефект).

Застосування розроблених прогностичних критеріїв реалізації ВУІ з метою своєчасного розродження, скорочення тривалості безводного проміжку та комбінована антибіотикопрфілактика дозволили в I групі жінок достовірно зменшити відсоток тяжкого гнійного запального процесу в плаценті, порівняно з II групою ($p < 0,05$), що, в свою чергу, покращує прогноз для новонароджених та породіль, зменшує у них ймовірність вродженої інфекції та гнійно – септичних ускладнень відповідно.

Вдосконалена нами тактика ведення недоношеній вагітності при ПРПО дозволила в I групі достовірно знизити неонатальну смертність та захворюваність на вроджену пневмонію серед немовлят починаючи з 28 тижня вагітності порівняно з II групою ($p < 0,05$), знизити летальність серед недоношених новонароджених у найбільш чисельній віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) порівняно з II групою ($p <$

0,05), майже вдвічі знизити відсоток недоношених новонароджених з тяжкими проявами СДР І типу у віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів), знизити частоту ВШК в усіх вікових категоріях, порівняно з ІІ групою ($p < 0,05$). У категорії В також спостерігалось достовірне зменшення СДР І типу в І групі немовлят порівняно з ІІ ($p < 0,05$). Після 28 тижня вагітності немовлята І групи народжувались із достовірно вищою оцінкою за шкалою Апгар, порівняно з ІІ групою ($p < 0,05$).

Враховуючи зазначене вище, запропонована вдосконалена, патогенетично обґрунтована тактика ведення вагітності (комбінація традиційної антибіотикопрофілактики з макролідами, застосування місцевої терапії та пробіотиків), скорочення тривалості безводного проміжку до 168 годин (7 діб) та застосування ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції (С – реактивний білок сироватки крові вагітних $> ++$, концентрація глюкози у навколоплідній рідині < 1 ммоль/л, індекс амніотичної рідини за даними УЗД < 3 см, порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода за даними доплерометрії) з метою своєчасного розродження можуть бути рекомендовані для використання в клініці починаючи з 28 тижня вагітності з метою зниження дитячої захворюваності і смертності, насамперед, від вродженої інфекції при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО.

У зазначеному вище розділі розв'язана частина завдань дослідження, а саме, визначено прогностичні маркери та фактори внутрішньоутробного інфікування плода при передчасному розриві навколоплодових оболонок та недоношеній з метою своєчасного розродження, патогенетично обґрунтовано метод профілактичного лікування з метою попередження внутрішньоутробного інфікування плода при ПРПО та недоношеній вагітності (комбінація традиційної антибіотикопрофілактики з макролідами, застосування місцевої терапії та пробіотиків), узагальнено та оцінено ефективність запропонованого методу профілактичного лікування та терміну розродження при ПРПО та недоношеній вагітності. Розроблені рекомендації для практичного застосування при ПРПО та недоношеній вагітності.

Результати даного розділу опубліковані у роботах:

1. Ниточко Е. А. Прогностические критерии реализации внутриутробного инфицирования плода при недоношенной беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек / С.П. Посохова, Е.А. Ниточко // Здоровье женщины. – 2012. – № 8 (74). – С. 117 – 120.
2. Ніточко К. О. Частота внутрішньоутробного інфікування плода у разі передчасного розриву плодових оболонок в терміні гестації 22-34 тижні / С.П. Посохова, К.О. Ніточко, В.Г. Фісун // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 231 – 234.
3. Nitochko E. A. Maternal risk factors associated with infection – related stillbirths / S. Posokhova, K. Nitochko // XI world congress of perinatal medicine, 19-22 june 2013: abstract collection. – Poster 248. – Moscow, 2013.
4. Пат. № 91252 Україна, МПК (2014.01): А61В10/00. Спосіб прогнозування внутрішньоутробної інфекції плода при недоношеній вагітності та передчасному розриві плодових оболонок / Ніточко К. О., Посохова С. П.; заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет. – № u201401069; заявл. 05.02.2014; опубл. 25.06.2014, бюл. № 12.
5. Ниточко Е. А. Ведение недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод / Посохова С. П., Ниточко Е. А. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (34). – С. 23 – 32.

РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ (аналіз та узагальнення результатів дослідження)

5.1. Антенатальний нагляд за вагітними – важливий фактор для попередження ПРПО та передчасних пологів

В нашому дослідженні для оцінки комплексного підходу до прогнозування та зниження частоти внутрішньоутробного інфікування при передчасному розриві навколоплодових оболонок та недоношеній вагітності всі обстежені вагітні розглядались окремо в підгрупах в залежності від терміну гестації на момент вилиття навколоплодових вод, тривалості безводного проміжку, стану здоров'я народжених ними дітей, застосованого комплексного профілактичного лікування. Найбільш значущими маркерами неонатальної захворюваності при вагітності, ускладненій ПРПО, вважали неонатальну інфекцію та її найбільш поширену клінічну форму – вроджену пневмонію, синдром дихальних розладів I типу, а також гіпоксично - геморагічні ураження ЦНС (внутрішньошлуночкові крововиливи).

У попередніх розділах ми довели, що на частоту вродженої інфекції у недоношених новонароджених при ПРПО впливають такі фактори, як гестаційний вік плода на момент вилиття навколоплодових вод, терміни розродження та тривалість безводного проміжку. За даними літератури захворюваність та смертність недоношених дітей у 40 разів вища, ніж у доношених, 60 – 70% випадків ранньої неонатальної смертності припадає на долю недоношених дітей. Особливе місце в структурі перинатальної захворюваності та смертності недоношених займають пологи на тлі передчасного розриву плодових оболонок, який передуює розвитку пологової діяльності в 18 – 50% усіх передчасних пологів і має поліетіологічну природу. Найбільша кількість досліджень вказує на пріоритетну роль інфекцій уrogenітального тракту та пов'язану з нею мікробну інвазію амніотичної порожнини. Також доведений вплив вогнищ хронічної інфекції у матері на виникнення інтраамніотичного інфікування та передчасний розрив плодових

оболонок. Вивчення антенатальних факторів ризику, що формують передумови для передчасного розриву навколоплодових оболонок та передчасних пологів у обстежених вагітних, є важливим моментом для покращання перинатальних наслідків у недоношених новонароджених, зменшення дитячої захворюваності та смертності, насамперед, через вроджену інфекцію.

На ретроспективному етапі дослідження при вивченні даних медичної документації нами був проведений аналіз соціального, акушерського, гінекологічного, соматичного анамнезу 150 вагітних жінок, що народили передчасно в термінах гестації 22 – 34 тижні, та визначені фактори ризику передчасного вилиття вод при недоношеній вагітності. Вагітні були розподілені на дві групи в залежності від тривалості безводного проміжку. До основної групи увійшло 100 вагітних, які народили передчасно на фоні ПРПО та тривалого безводного проміжку більше 48 годин, до контрольної – 50 вагітних, що народили передчасно без ПРПО (безводний проміжок менше 12 годин). За віком вагітних та терміном вагітності дві групи були однорідними та достовірної різниці не мали ($p > 0,05$).

Несприятливі соціально-економічні умови, нестійкий психоемоційний стан, частота яких була високою в обох досліджуваних групах, можуть впливати на частоту передчасних пологів. Достовірно вищим в основній групі був відсоток жінок, що курили під час вагітності (25,0%). Отже, куріння є фактором ризику ПРПО при недоношеній вагітності.

При вивченні гінекологічного анамнезу достовірно частіше, порівняно з контрольною групою, в основній групі зустрічався хронічний аднексит (34,0%), запальні захворювання шийки матки (43,0%), ЗПСШ (трихомоніаз, хламідіоз, генітальний герпес, венеричні захворювання, тощо) (33,0%). Таким чином, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез з наявністю переважно запальних захворювань у вагітних основної групи робить урогенітальну інфекцію важливим фактором ризику передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності.

В основній групі переважала супутня екстрагенітальна патологія інфекційного характеру, як хронічний або гестаційний пієлонефрит (27,0%), бронхіальна астма та хронічний бронхіт із загостреннями під час вагітності (8,0%), хронічний гайморит та тонзиліт(14,0%), гострі респіраторні вірусні інфекції (13,0%), частота яких була вірогідно більшою, порівняно з контрольною групою. Кожна четверта вагітна основної групи мала анемію легкого та середнього ступеню. Майже у кожній другій вагітній основної групи була екстрагенітальна патологія інфекційного характеру, яка при загостренні могла призвести до передчасного розриву плодових оболонок, внутрішньоутробного інфікування плода та передчасних пологів.

Перебіг вагітності у жінок основної групи з ПРПО мав наступні особливості: у 42,0% була загроза абортів та/або передчасних пологів в 1 та/або 2 триместрі, гостру респіраторну вірусну інфекцію перенесли 13,0% жінок, сифіліс під час вагітності був у 2,0%, що могло бути одним із факторів ПРПО, внутрішньоутробного інфікування плода та передчасних пологів. Істміко-цервікальна недостатність (12,0%) та шов на шийці матки (5,0%) вірогідно частіше зустрічалися у вагітних основної групи. Загальна частота ускладненого перебігу вагітності у жінок з передчасним вилиттям навколоплодових вод була у 119 (100 %) випадках порівняно із 33 випадками (66,0%) в контрольній групі, що є несприятливим прогностичним фактором ризику для виношування вагітності, а також свідчить про доволі часте поєднання кількох ускладнень перебігу вагітності у жінок із самовільною амніотомією при недоношеній вагітності.

У нашому дослідженні умовно-патогенна мікрофлора в концентрації 10^{6-7} КУО/мл була в 155 із 192 випадків (80,7 %) в основній групі та в 23 із 71 випадків (32,4%) в контрольній групі, отже, висока концентрація мікроорганізмів в пологових шляхах вагітних жінок призводить до висхідного інфікування плодових оболонок, передчасного вилиття навколоплодових вод, інфікування плода та новонародженого, обумовлює необхідність профілактичного місцевого лікування, призначення антибактеріальної терапії при пролонгуванні вагітності, ускладненої ПРПО.

Значущість факторів ризику ПРПО при недоношеній вагітності представлено на рисунку 5.1.1.

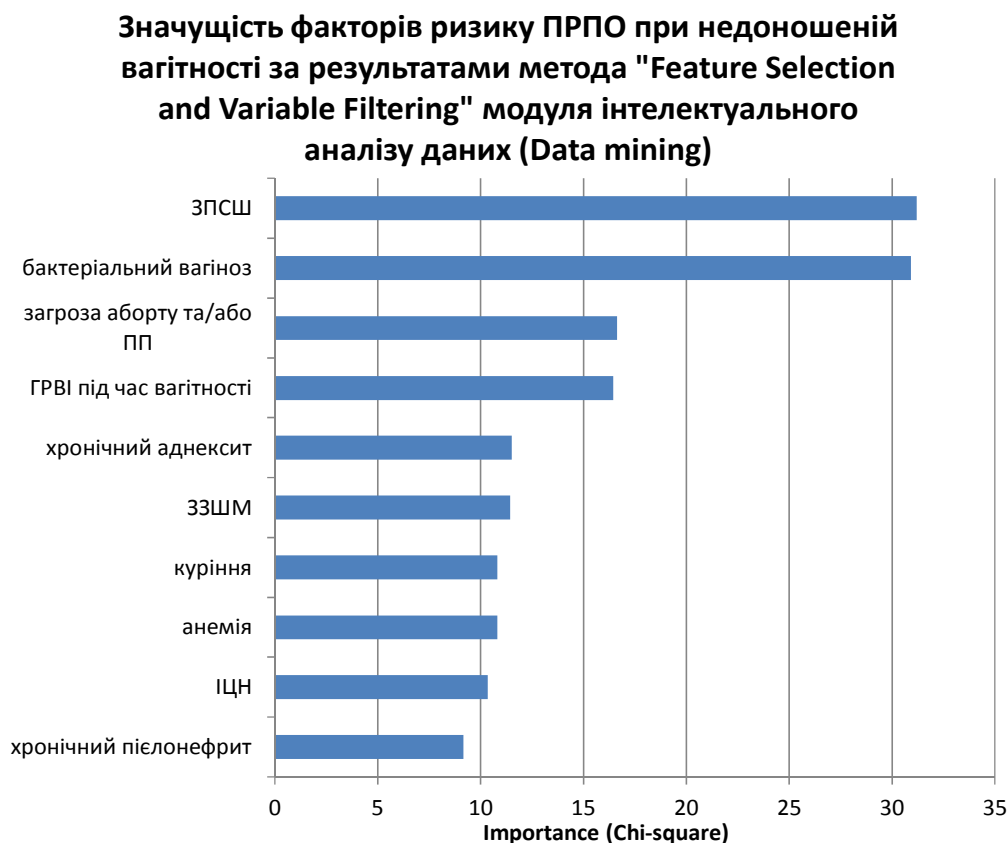


Рисунок 5.1.1.

Таким чином, прогностичними антенатальними факторами ризику ПРПО при недоношеній вагітності та передчасних пологів є несприятливі соціально-економічні умови, нестійкий психоемоційний стан та шкідливі звички, а саме куріння під час вагітності, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез з наявністю переважно запальних захворювань (запальні захворювання шийки матки, хронічний аднексит, захворювання, що передаються статевим шляхом, бактеріальний вагіноз), екстрагенітальна патологія інфекційного характеру (хронічний пієлонефрит), анемія, ГРВІ під час вагітності, гестаційний пієлонефрит, загроза аборту або передчасних пологів, ІЦН та шов на шийці матки, висока концентрація

мікроорганізмів в пологових шляхах вагітних жінок. Наведені вище прогностичні фактори ризику повинні оцінюватись при амбулаторному спостереженні за вагітними жінками для призначення своєчасного адекватного лікування з метою зниження частоти передчасних пологів на тлі передчасного розриву плодових оболонок.

5.2. Оцінка прогностичних факторів внутрішньоутробного інфікування плода при недоношеній вагітності та ПРПО

При ретроспективному аналізі медичної документації вагітних жінок із тривалим безводним проміжком, вивченні перинатальних наслідків у недоношених новонароджених ми дійшли висновку про необхідність пошуку більш чутливих та ранніх маркерів внутрішньоутробного інфікування, ніж клінічні ознаки хоріонамніоніту у матері, з метою своєчасного розродження для попередження важких форм вродженої інфекції, зменшення перинатальних втрат.

На проспективному етапі дослідження нами було проведено аналіз інформативності різних методів обстеження у 100 вагітних жінок (І група) в термінах гестації 22 – 34 тижні на фоні ПРПО та безводного проміжку 48 – 168 годин для оцінки ризику реалізації ВУІ у їх недоношених новонароджених.

Ознаки вираженого запального процесу в плаценті є найбільш достовірним показником вродженої інфекції (ВШ 420,00, 95% ДІ 39,82 – 10790,58, $\chi^2 = 71,21$, $p = 0,0001$), але, на жаль, цей метод може бути використаним тільки після пологів, оскільки пренатальна біопсія плаценти з наступним гістологічним дослідженням з метою діагностики ВУІ плоду є дуже трудомістким методом та не може використовуватися у повсякденній практиці.

За даними дослідження такі показники, як зменшення концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л, С – реактивний протеїн сироватки крові вагітної $> ++$, індекс амніотичної рідини < 3 см за даними УЗД, можна вважати достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношеного новонародженого при передчасних пологах, ускладнених ПРПО, та

рекомендувати до використання в клінічній практиці з метою своєчасного розродження даного контингенту вагітних (на підставі розрахунків шансів та ризиків). До переваг запропонованого методу, окрім високої достовірності, також можна віднести простоту та швидкість виконання, невисоку собівартість.

При оцінці математичної суті діагностичної цінності запропонованих тестів в нашому дослідженні при ПРПО та недоношеній вагітності отримано наступні дані: найбільшу чутливість (0,96) має показник С – реактивного протеїну сироватки крові вагітної > ++, специфічність цього тесту теж висока (0,9), ППР – 0,77, НПР – 0,99, діагностична точність – 0,92. Дещо нижчу чутливість (0,92), але високу специфічність (0,97) має зменшення концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л, ППР – 0,92, НПР – 0,97, діагностична точність цього тесту склала 0,96. Показник ІАР < 3 см поступається за чутливістю вищезазначеним критеріям (0,8), має високу специфічність (0,93), ППР – 0,8, НПР – 0,93, діагностичну точність – 0,9.

На практиці кожний діагностичний тест не використовують ізольовано. Для збільшення ефективності діагностики та прискорення оцінки ризику реалізації ВУІ при ПРПО та недоношеній вагітності рекомендоване призначення комбінації зазначених вище тестів.

На антенатальному етапі для прогнозування реалізації ВУІ у недоношеній дитині та своєчасного розродження також додатково можуть використовуватись дані доплерометричного дослідження гемодинаміки плода (S/D співвідношення в СМА плода). При розрахунку шансів та ризиків порушення кровоплину в СМА можна віднести до достовірних прогностичних критеріїв вродженої інфекції, ранньою ознакою неблагополуччя плода слід вважати зниження S/D співвідношення. Чутливість цього методу невисока (0,64), у порівнянні із зазначеними вище, але він має дуже високу специфічність (0,97), НПР – 0,89, діагностичну точність – 0,89. Аналізуючи діагностичну цінність критерію порушення кровотоку в СМА плода при ПРПО та недоношеній вагітності, слід зазначити, що на оцінку операційних характеристик діагностичного тесту значною мірою впливає клінічна характеристика пацієнтів в групі. Порівняно велику

кількість хибно негативних результатів в групі вагітних I_1 (що народили дітей з ВІ) і, як наслідок, невисоку чутливість цього методу, з нашої точки зору, можна пояснити переважно меншим гестаційним віком в групі I_1 , порівняно з групою I_2 (що народили дітей без ВІ). Як відомо, перфузія мозку плода довго може залишатися стабільною завдяки існуванню механізму цереброваскулярної ауторегуляції, проте подальше наростання фетального неблагополуччя, гіпоксемія, гіперкапнія та ацидоз на тлі прогресуючих запальних змін у плаценті можуть призводити до внутрішньоклітинного набряку, механічної компресії мозкових судин. В цих випадках відбувається зниження як систолічного, так і діастолічного компонентів кривих швидкостей кровотоку в СМА плода, що призводить до вторинної «нормалізації» доплерометричних показників. Також характерним є і те, що класичне послідовне погіршення мозкової гемодинаміки, а саме, зниження S/D співвідношення (мозок-зберігаючий ефект) – вторинна «нормалізація» – підвищення індексів судинного опору, не спостерігається у плодів малого гестаційного віку у зв'язку із незрілістю механізмів цереброваскулярної ауторегуляції, що формуються ближче до кінця III триместру вагітності, та їх блискавичним зривом на тлі прогресуючої гіпоксемії (одразу реєструється підвищення S/D співвідношення). Так, у дослідженні в групі вагітних I_1 у 16 жінок з 25 (64,0%) приєднувались вторинні порушення кровотоку в СМА плода, а саме, зниження S/D співвідношення (мозок – зберігаючий ефект) в 10 випадках (62,5%), підвищення S/D, нульовий або ретроградний компонент КШК – в 6 випадках (37,5%), в 9 випадках отримана хибно негативний результат. Враховуючи високу залежність мозкової гемодинаміки плода від ряду таких факторів, як термін вагітності, вихідний стан материнського та плодового організмів, готовність до реалізації компенсаторно – пристосувальних механізмів з боку плаценти та плода, не бажано використовувати критерій порушення кровотоку в СМА плода ізольовано з метою вирішення питання про розродження при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО. Однак, висока специфічність цього тесту робить доцільним його паралельне використання у комбінації із запропонованими вище

високочутливими тестами, заснованими на визначенні С – реактивного протеїну сироватки крові, концентрації глюкози у навколоплідній рідині, ІАР за даними УЗД, для зменшення кількості хибно позитивних результатів, уникання гіпердіагностики при вирішенні питання про терміни розродження при ПРПО та недоношеній вагітності.

При дослідженні впливу складу мікробіоценозу піхви на реалізацію внутрішньоутробного інфікування у недоношеної дитини при передчасних пологах та ПРПО виявлено, що присутність у пологових шляхах вагітної жінки *St. aureus* та *E. Coli* у високих концентраціях на момент ПРПО достовірно підвищує ризик вродженої інфекції у недоношеної дитини та виправдовує профілактичне застосування антибіотиків. Сполучення патологічної або умовно-патогенної мікрофлори у мікробіоценозі пологових шляхів вагітних жінок, особливо *Mycoplasma genyतालium* (ВШ 17,56, 95% ДІ 4,64 - 71,01), *Trichomonas vaginalis*, (ВШ 15,77, 95% ДІ 3,39 - 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95%ДІ 2,72 - 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,9, 95% ДІ 2,72 - 26,29) вірогідно частіше призводять до передчасного розриву навколоплодових оболонок при недоношеній вагітності та достовірно підвищують ризик народження дитини з вродженою інфекцією.

Прогностичним несприятливим критерієм внутрішньоутробного інфікування та летальності недоношених дітей при передчасному розриві навколоплодових оболонок є збільшення тривалості безводного проміжку. За даними нашого дослідження безводний проміжок більше 168 годин є значущим критерієм у прогнозуванні реалізації внутрішньоутробного інфікування ($r = 1 \pm 0,01$). Достовірними прогностичними критеріями внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та ПРПО є наявність у жінки активних маркерів урогенітальної інфекції ($r = 0,95 \pm 0,04$), олігогідрамніон (ІАР менше 3 см) (ВШ 55,20, 95%ДІ 12,50 – 276,57), підвищення рівня С – реактивного білка $> ++$ (ВШ 110,07, 95%ДІ 18,63 – 865,36), зниження концентрації глюкози у навколоплідних водах менше 1 ммоль/л (ВШ 158,7, 95%ДІ 24,56 – 1378,19), гнійне запалення в плаценті (ВШ 420,00, 95%ДІ 39,82 – 10790,58).

5.3. Вплив тривалості безводного проміжку та терміну розродження на частоту внутрішньоутробного інфікування плода

Для прогнозування перинатальних наслідків важливе значення має тривалість безводного проміжку та гестаційний вік плода. На ретроспективному етапі була проведена комплексна оцінка стану здоров'я 150 недоношених дітей різного гестаційного віку (22 – 34 тижня) основної (О I та О II) та контрольної (К) груп в залежності від тривалості безводного проміжку, а саме, проаналізовано захворюваність новонароджених на вроджену пневмонію, що супроводжувалась дихальною недостатністю.

Частота вродженої пневмонії залежала від гестаційного віку плода. У віковій категорії з 22 по 27,5 тиж. (категорія А) відсоток дітей із вродженою пневмонією був досить високим незалежно від тривалості безводного проміжку. У віковій категорії Б (28 – 31,5 тиж.) частота пневмонії зростала прямо пропорційно тривалості безводного проміжку ($p_{K \text{ p } O \text{ II}} < 0,05$, $p_{O \text{ I} \text{ p } O \text{ II}} < 0,05$). В категорії В (32 – 34 тиж.) спостерігався найменший відсоток дітей із вродженою пневмонією, але частота її значно зростала при подовженні безводного проміжку більше 168 годин ($p_{K \text{ p } O \text{ II}} < 0,05$, $p_{O \text{ I} \text{ p } O \text{ II}} < 0,05$, $p_{K \text{ p } O \text{ I}} > 0,05$).

Одночасно було проаналізовано частоту випадків клінічно маніфестованого хоріонамніоніту у матерів в досліджуваних групах. Сам факт наявності безводного проміжку був фактором ризику розвитку хоріонамніоніту, а не його тривалість ($p_{K \text{ p } O \text{ I}} < 0,05$, $p_{O \text{ I} \text{ p } O \text{ II}} > 0,05$).

При детальному аналізі впливу тривалості безводного проміжку на частоту розвитку клінічних симптомів хоріонамніоніту в залежності від терміну гестації було виявлено, що в категорії А клініка хоріонамніоніту зустрічалася досить часто, незалежно від тривалості безводного проміжку, в категорії Б та В безводний проміжок був фактором ризику розвитку хоріонамніоніту ($p_{K \text{ p } O \text{ I}} < 0,05$), однак при тривалому пролонгуванні вагітності (> 168 годин) частота хоріонамніоніту достовірно збільшувалась лише в категорії В ($p_{O \text{ I} \text{ p } O \text{ II}} < 0,05$), а в термінах гестації 28 – 31,5 тиж. (категорія Б) такої закономірності не було виявлено ($p_{O \text{ I} \text{ p } O$

$P > 0,05$). Зважаючи на те, що безводний проміжок > 168 год. достовірно збільшував частоту вродженої інфекції, а саме, вродженої пневмонії у віковій категорії Б, перед нами постала необхідність пошуку більш чутливих та ранніх маркерів внутрішньоутробної інфекції, ніж клінічні ознаки хоріоамніоніту, з метою своєчасного розродження та попередження важких форм вродженої інфекції, покращання перинатальних наслідків у недоношених дітей.

В термінах гестації 32 – 34 тижня тривале пролонгування вагітності після вилиття вод (> 168 годин) достовірно збільшувало частоту хоріоамніоніту у матерів, а також відсоток дітей, що потребували первинної реанімації в пологовій залі з подальшим лікуванням у відділенні інтенсивної терапії, проведення масивної комбінованої антибактеріальної терапії у порівнянні з тими дітьми, безводний проміжок у яких тривав від 48 до 168 годин ($p < 0,05$). Враховуючи вищезазначені факти, тривале пролонгування вагітності більше 7 діб (168 годин) після ПРПО в термінах гестації 32 – 34 тижні можна було вважати недоцільним.

Неонатальна смертність в досліджуваних групах склала 126,67%. Частота летальних випадків залежала від гестаційного віку. В контрольній групі зареєстровано 3 летальні випадки (60 %) у віковій категорії А (22 – 27,5 тиж), основною причиною смерті недоношених новонароджених визначені гіпоксично – геморагічні ураження ЦНС (ВШК 3 – 4 ступеня). В основній групі зареєстровано 16 випадків неонатальної смертності (160 ‰), що в 2,6 рази більше порівняно з контрольною групою: у віковій категорії А (22 – 27,5 тиж) – 9 випадків (56,3‰) (в 5 випадках основною причиною смерті визначена генералізована вроджена інфекція, в 3 – поєднання ВШК 3 – 4 ступеня та вродженої інфекції, в 1 випадку – ВШК 4 ступеня з лейкомаляцією); у віковій категорії Б (28 – 31,5 тиж.) – 5 випадків (31,2‰) (в 3 випадках основна причина смерті – генералізована вроджена інфекція, в 2 – поєднання ВШК 3 – 4 ступеня та вродженої інфекції); у віковій категорії В – 2 випадки (12,5‰) (причиною смерті новонароджених були асфіксія, поліорганна недостатність та крововиливи у наднирники на фоні тотального відшарування плаценти).

Таким чином, безводний проміжок є фактором ризику дитячої смертності, насамперед, від інфекційних причин та від гіпоксично – геморагічних уражень ЦНС. Нами проведено аналіз впливу тривалості безводного проміжку на частоту летальних випадків в різних вікових категоріях. У віковій категорії Б (28 – 31,5 тижень) виявлена залежність летальних випадків від тривалості безводного проміжку, його необґрунтоване подовження призводить до підвищення дитячої смертності ($p < 0,05$).

За даними нашого дослідження пролонгування вагітності у разі ПРПО мало вкрай несприятливі перинатальні наслідки у віковій категорії новонароджених 22 – 27,5 тижнів, незадовільні наслідки у віковій категорії (28 – 31,5 тижнів), насамперед, через високу частоту вродженої інфекції, що потребувало подальшого вивчення відносно терміну розродження даних вікових категорій та вдосконалення методів ранньої діагностики і профілактики внутрішньоутробної інфекції.

Таким чином, у разі передчасного розриву навколоплодових оболонок тривалість пролонгування недоношеної вагітності повинна залежати від терміну гестації на момент ПРПО, клінічного стану матері та плода, появи симптомів інфекції.

5.4. Особливості перебігу періоду адаптації недоношених новонароджених

Сучасна перинатальна медицина вважає основною складовою, що визначає перинатальні наслідки, неонатальну захворюваність. Найбільш значущими маркерами неонатальної захворюваності при вагітності, ускладненій ПРПО, окрім вродженої інфекції та її найбільш поширеної клінічної форми – вродженої пневмонії, слід вважати синдром дихальних розладів I типу, а також гіпоксично-геморагічні ураження ЦНС (внутрішньошлуночкові крововиливи). На ретроспективному етапі нами був проведений аналіз частоти СДР I типу та ВШК серед недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку.

Стан недоношених дітей при народженні (маса тіла та оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині) у відповідних підгрупах не мали статистично значущих відмінностей. Тактика лікування у дітей основної та контрольної груп у відповідних підгрупах в перші години життя кардинально не відрізнялась та залежала від гестаційного віку плода.

Частота СДР І типу залежала від гестаційного віку плода. В категорії А (22 – 27,5 тиж.) відзначався дуже високий відсоток дітей із даною патологією незалежно від тривалості безводного проміжку, що свідчить про недостатню ефективність профілактики СДР глюкокортикоїдами та пролонгуванням вагітності в термінах до 28 тижнів.

В категорії Б (28 – 31,5 тиж.) пролонгування вагітності до 7 діб після вилиття вод майже вдвічі знижувало відсоток недоношених новонароджених з тяжкими проявами СДР І типу ($p < 0,05$), але подальше пролонгування вагітності більше 7 діб не покращувало цей показник ($p > 0,05$), що може свідчити про недоцільність повторних курсів глюкокортикоїдів та тривалого пролонгування вагітності з метою попередження синдрому дихальних розладів при ПРПО та недоношеній вагітності.

В категорії В також спостерігається зменшення СДР І типу на фоні пролонгування вагітності до 168 годин після вилиття вод ($p < 0,05$), однак при більш тривалому безводному проміжку відсоток дітей із СДР не зменшувався, а навіть дещо зростав. Цей факт можна пояснити складністю диференційної діагностики між дихальною недостатністю, спричиненою морфо - функціональною незрілістю легеневої тканини, та дихальною недостатністю на фоні вродженої пневмонії, частота якої значно збільшується при тривалому (> 168 год.) безводному проміжку.

Частота виявлення ВШК у недоношених дітей та ступінь їх важкості залежала від гестаційного віку, значно зменшуючись після 31,5 тижнів. Однак у віковій категорії В відмічено негативний вплив тривалого безводного проміжку на частоту

виявлення цієї патології у недоношених дітей в основному за рахунок збільшення ВШК легких ступенів важкості ($p_{KpOI} < 0,05$, $p_{OIpOI} < 0,05$).

Пролонгування вагітності на термін 48 – 168 годин після вилиття вод з 28 тижня вагітності достовірно зменшує частоту СДР І типу у недоношених дітей, таким чином зменшуючи потребу недоношених дітей у ШВЛ та екзогенному сурфактанті, середню тривалість ШВЛ та тривалість перебування дітей у відділенні реанімації та інтенсивної терапії; подальше пролонгування вагітності > 168 годин погіршувало ці показники.

В термінах гестації 32 – 34 тижня тривале пролонгування вагітності після вилиття вод (> 168 годин) достовірно збільшувало відсоток дітей, що потребували первинної реанімації в пологовій залі з подальшим лікуванням у відділенні інтенсивної терапії, проведення масивної комбінованої антибактеріальної терапії у порівнянні з тими дітьми, безводний проміжок у яких тривав від 48 до 168 годин ($p < 0,05$). Безводний проміжок > 168 годин в цій віковій категорії немовлят збільшував частоту гіпоксично – геморагічних уражень ЦНС (в основному за рахунок ВШК легких ступенів). Враховуючи вищезазначені факти, тривале пролонгування вагітності більше 7 діб (168 годин) після ПРПО в термінах гестації 32 – 34 тижні можна вважати недоцільним.

Таким чином, дитяча захворюваність та смертність при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, залежала від гестаційного віку плода на момент вилиття навколоплодових вод, значно зменшуючись при збільшенні терміну гестації. Також був доведений негативний вплив необґрунтовано тривалого безводного проміжку на перинатальні наслідки у недоношених новонароджених після 28 тижня вагітності.

5.5. Комплексний підхід до прогнозування та зниження частоти внутрішньоутробного інфікування плода при недоношеній вагітності та ПРПО.

На проспективному етапі дослідження було обстежено 100 вагітних жінок із передчасним розривом плодових оболонок у термінах гестації 22 – 34 тижні, що

народили на базі Обласного перинатального центру та вивчено стан здоров'я їх 100 недоношених новонароджених (проаналізовано дані історій розвитку новонародженого). У всіх вагітних було застосовано розроблений нами та патогенетично обґрунтований комплексний підхід до прогнозування та зниження частоти внутрішньоутробного інфікування плода при недоношеній вагітності та ПРПО, а саме, додатково визначались ранні прогностичні ознаки внутрішньоутробного інфікування, проводилось запропоноване нами комплексне профілактичне лікування та розродження за розробленими показаннями. Безводний проміжок у цій групі не перевищував 168 годин (48 – 168 годин).

На другому проспективному етапі всім вагітним призначали клініко-лабораторне обстеження та бактеріологічне дослідження піхвових, цервікальних виділень та навколоплодових вод, яке проводили одразу після вступу в стаціонар до початку антибіотикопрофілактики. Спостереження за станом плода проводилось шляхом використання кардіотокографії, оцінки біофізичного профілю плода та доплерометричного дослідження кровотоку в артеріях пуповини та середній мозковій артерії плода. Додатково до загальноклінічного обстеження ідентифікували окремих збудників урогенітальних інфекцій у пологових шляхах жінок обстеженої групи за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) одразу після вилиття навколоплодових вод та вступу до пологового стаціонару, визначали С – реактивний білок сироватки крові, концентрацію глюкози у навколоплідній рідині та індекс амніотичної рідини за допомогою УЗД в динаміці.

За даними нашого дослідження присутність у пологових шляхах вагітних маркерів урогенітальної інфекції (*Mycoplasma genyतालium*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*) достовірно підвищує ризик народження дитини з вродженою інфекцією при ПРПО та недоношеній вагітності та патогенетично обґрунтовує запропонований нами метод профілактичного лікування з додатковим використанням антибіотиків групи макролідів та місцевою санацією піхви. Присутність у пологових шляхах вагітної жінки *St. aureus*, *E. Coli* у високих концентраціях на момент ПРПО також достовірно підвищує ризик вродженої

інфекції у недоношеної дитини та виправдовує профілактичне застосування антибіотиків.

Такі показники, як зменшення концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л, С – реактивний протеїн сироватки крові вагітної $> ++$, індекс амніотичної рідини < 3 см за даними УЗД, ми вважали достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношених новонароджених при передчасних пологах та ПРПО та використовували з метою своєчасного розродження вагітних. На антенатальному етапі, за даними нашого дослідження, для прогнозування реалізації ВУІ у недоношеної дитини та своєчасного розродження також з успіхом у комбінації із запропонованими вище тестами можуть використовуватись дані доплерометричного дослідження в середній мозковій артерії плода. Порушення кровотоку в СМА можна вважати достовірним прогностичним критерієм вродженої інфекції, а саме, ранньою ознакою фетального неблагополуччя при ПРПО та недоношеній вагітності слід вважати зниження S/D співвідношення (мозок-зберігаючий ефект).

З метою прискорення дозрівання сурфактантної системи плода, профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонародженого всім вагітним призначали дексаметазон за схемою: внутрішньом'язово 6 мг через 12 годин 4 рази протягом 2 діб (сумарна доза 24 мг). В комплексній терапії з токолітичною ціллю за необхідності використовувався один з наступних препаратів: ніфедипін за схемою: 20 мг per os, потім за необхідності, через 30 хв. 20 мг повторно, потім по 20 мг кожні 3-8 годин протягом 48 годин за показаннями (максимальна доза 160 мг на добу); Диклоберл (ректальні супозиторії, діюча речовина диклофенак) за схемою: починаючи з 50 мг ректально, потім по 25 мг кожні 6 годин (не більше 48 годин).

З метою профілактики внутрішньоутробної інфекції всі вагітні отримували антибіотики цефалоспорини II генерації в середніх терапевтичних дозах згідно протоколу (цефуроксим по 750 мг 3 рази на добу до розродження) та додатково призначались макроліди (азитроміцин по 500 мг 1 раз на добу протягом 5 днів) в комбінації з пробіотиками (Лінекс по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів),

санація піхви антимікробними препаратами широкого спектру дії (хлоргексидин – «Гексикон» по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 7 днів). У разі відсутності спонтанної пологової діяльності протягом 168 годин безводного проміжку, або при появі ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції у плода проводилась індукція пологової діяльності згідно протоколу (консервативне або оперативне розродження за показаннями). Після 26 тижня вагітності за наявності тазового передлежання плода, незрілій шийці матки та відсутності ефекту від інтравагінального введення препаратів простагландину E₂ (оцінка за шкалою Бішопа < 6 балів) перевага надавалася оперативному розродженню шляхом кесаревого розтину.

5.6. Оцінка ефективності комплексного лікування у разі ПРПО при недоношеній вагітності.

На другому проспективному етапі нашого дослідження було проведено оцінку ефективності запропонованого нами комплексного профілактичного лікування при ПРПО та недоношеній вагітності. З цією метою були сформовані наступні групи: перша група (I) – 100 вагітних з ПРПО у термінах 22 – 34 тижні, у яких визначались ранні прогностичні ознаки внутрішньоутробного інфікування, проводилось розроблене нами комплексне профілактичне лікування та розродження за розробленими показаннями. Безводний проміжок у цій групі не перевищував 168 годин (48 – 168 годин). Група порівняння – друга група (II) – 50 вагітних з ПРПО у термінах 22 – 34 тижні, у яких проводилось традиційне лікування без урахування ранніх прогностичних ознак ВУІ плода зі спонтанним розродженням (безводний проміжок > 168 годин) або розродження при виникненні клінічних ознак хоріонамніоніту. Основними критеріями ефективності запропонованого методу вважали зменшення дитячої захворюваності та смертності, насамперед, через вроджену інфекцію, покращення перинатальних наслідків, зменшення частоти випадків хоріонамніоніту серед матерів.

В пологовій залі первинні реанімаційні заходи (санація верхніх дихальних шляхів, масочна ШВЛ 100% O₂, тактильна стимуляція, інгаляція 100% O₂) проводилися майже всім новонародженим в віковій категорії А (22 – 27,5 тижнів гестації) незалежно від тривалості безводного проміжку ($p > 0,05$), в подальшому всі діти потребували лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, однак середня тривалість лікування у відділенні реанімації у дітей II групи в цій віковій категорії була достовірно тривалішою, ніж в I групі ($p < 0,05$). Також всі діти цієї вікової категорії, незалежно від тривалості безводного проміжку, враховуючи високий ризик розвитку внутрішньоутробної інфекції, отримували з перших годин життя комбіновану антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії, потребували проведення інвазивної ШВЛ, введення екзогенного сурфактанту. Летальність в цій віковій категорії залишилась вкрай високою незалежно від тривалості безводного проміжку та вдосконаленої тактики ведення вагітності.

У віковій категорії Б в I групі вдосконалена тактика ведення вагітності та скорочення тривалості безводного проміжку достовірно знизили летальність недоношених новонароджених, скоротили тривалість лікування у відділенні реанімації, зменшили кількість новонароджених, що потребували введення екзогенного сурфактанту та проведення інвазивної ШВЛ, вкоротили її тривалість.

У віковій категорії В немовлята II групи порівняно з I достовірно частіше потребували проведення первинних реанімаційних заходів у пологовій залі, використання масивної комбінованої антибактеріальної терапії, проведення ШВЛ, збільшувалась її тривалість та тривалість лікування у відділенні реанімації ($p < 0,05$).

Неонатальну смертність в досліджуваних групах зображено на рисунку 5.6.1. Вона залежала від гестаційного віку та обраної тактики ведення вагітності.

Запропонована нами тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку в I групі дозволила достовірно знизити неонатальну смертність серед недоношених новонароджених після 28 тижня вагітності порівняно з II групою.

Починаючи з 28 тижня вагітності новонароджені I групи мали достовірно вищу оцінку за шкалою Апгар при народженні, порівняно з новонародженими II групи ($p < 0,05$).

У віковій категорії з 22 по 27,5 тиж. (категорія А) відсоток дітей із вродженою пневмонією був досить високим незалежно від тривалості безводного проміжку та обраної тактики лікування. У віковій категорії Б (28 – 31,5 тиж.) частота пневмонії зростала прямо пропорційно тривалості безводного проміжку ($p \text{ II } p \text{ I} < 0,05$). У категорії В (32 – 34 тиж.) спостерігався найменший відсоток дітей із вродженою пневмонією, але частота її значно зростала при подовженні безводного проміжку більше 168 годин в II групі ($p \text{ II } p \text{ I} < 0,05$).



Рисунок 5.6.1. Примітка: * $p < 0,05$ вірогідність відмінностей порівняно з II групою.

Клінічну ефективність комплексного профілактичного лікування зображено на рисунку 5.6.2. Скорочення безводного проміжку та вдосконалення тактики ведення вагітності в I групі дозволило достовірно знизити захворюваність на вроджену пневмонію серед немовлят починаючи з 28 тижня вагітності порівняно з II групою в 3,9 рази ($p < 0,05$), а також після 28 тижня вагітності у 3,5 рази знизити

летальність від вродженої інфекції серед недоношених дітей I групи порівняно з II групою ($p < 0,05$).

При детальному аналізі впливу тривалості безводного проміжку та обраної тактики ведення вагітності на частоту розвитку клінічних симптомів хоріонамніоніту в залежності від терміну гестації виявлено, що в усіх категоріях безводний проміжок був фактором ризику розвитку хоріонамніоніту, однак вдосконалена нами тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку в I групі достовірно знижувала частоту хоріонамніоніту в категоріях Б та В ($p < 0,05$), а в термінах гестації 22 – 27,5 тиж. (категорія А) такої закономірності не було виявлено ($p > 0,05$). Зважаючи на те, що саме у вікових категоріях Б та В у I групі також було досягнуто достовірне зменшення захворюваності на вроджену пневмонію, можна вважати доцільним впровадження запропонованих ранніх маркерів внутрішньоутробної інфекції з метою своєчасного розродження та комбінованої антибіотикопрофілактики, що попереджують важкі форми вродженої інфекції та покращують перинатальні наслідки у недоношених дітей.

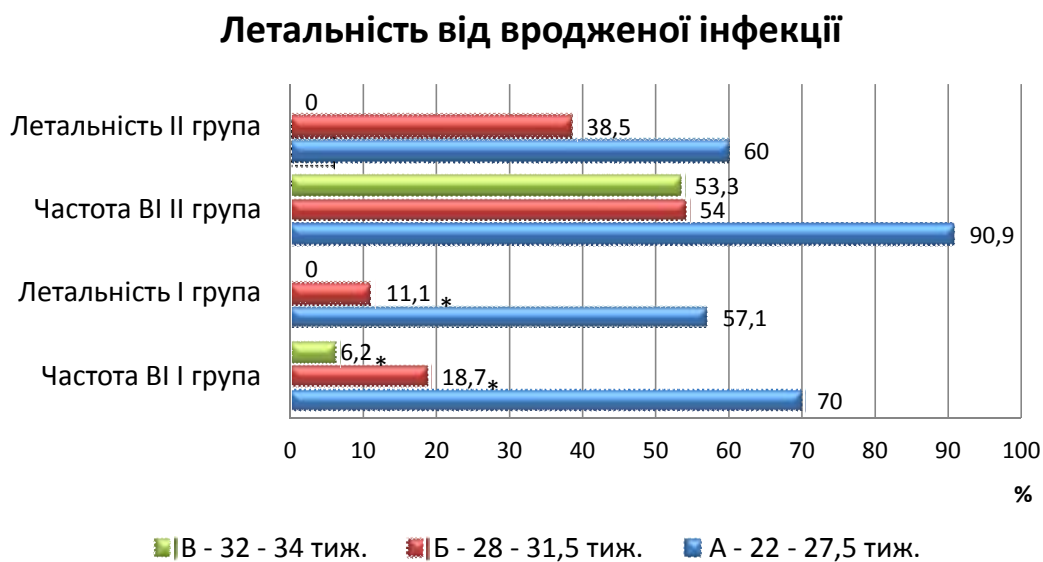


Рисунок 5.6.2. Примітка: * $p < 0,05$ вірогідність відмінностей порівняно з II групою.

Вдосконалені існуючі заходи профілактики внутрішньоутробної інфекції при недоношеній вагітності та ПРПО, а також використання більш чутливих і ранніх

маркерів внутрішньоутробної інфекції для своєчасного розродження, ніж клінічні ознаки хоріонамніоніту, дозволили в I групі достовірно знизити захворюваність на вроджену пневмонію серед немовлят починаючи з 28 тижня вагітності порівняно з II групою ($p < 0,05$), знизити летальність серед недоношених новонароджених у найбільш чисельній віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) порівняно з II групою ($p < 0,05$), майже вдвічі знизити відсоток недоношених новонароджених з тяжкими проявами СДР I типу у віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) порівняно з II групою ($p < 0,05$), у категорії В також спостерігалось достовірне зменшення СДР I типу в I групі немовлят порівняно з II ($p < 0,05$), достовірно знизити частоту ВШК в усіх вікових категоріях порівняно з II групою ($p < 0,05$). За даними дослідження пролонгування вагітності у разі ПРПО мало несприятливі перинатальні наслідки тільки у новонароджених вікової категорії А (22 – 27,5 тижнів) незалежно від обраної тактики ведення вагітності та термінів розродження.

Враховуючи зазначене вище, запропонована вдосконалена та патогенетично обґрунтована тактика ведення вагітності (комбінація традиційної антибіотикопрофілактики з макролідами, застосування місцевої терапії та пробіотиків) та скорочення тривалості безводного проміжку до 168 годин (7 діб), а також використання ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції (С – реактивний білок сироватки крові вагітних, концентрація глюкози у навколоплодовій рідині, індекс амніотичної рідини за даними УЗД, порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода за даними доплерометрії) з метою своєчасного розродження може бути рекомендована для використання в клініці, починаючи з 28 тижня вагітності, з метою зниження дитячої захворюваності та смертності, насамперед, від вродженої інфекції при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО.

У вищезазначеному розділі узагальнено та оцінено ефективність запропонованого методу профілактичного лікування та терміну розродження при ПРПО та недоношеній вагітності. Розроблені рекомендації для практичного застосування при ПРПО та недоношеній вагітності.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами роботи основними факторами ризику ПРПО при недоношеній вагітності можна вважати наявність у вагітної жінки захворювань, що передаються статевим шляхом ($\chi^2=31,188$, $p=0,001$), бактеріального вагінозу ($\chi^2=30,913$, $p=0,0001$), загрози аборту та/або передчасних пологів ($\chi^2=16,62$, $p=0,0002$), ГРВІ під час вагітності ($\chi^2=16,444$, $p=0,0002$), хронічного аднекситу в анамнезі ($\chi^2=11,522$, $p=0,0031$), запальних захворювань шийки матки ($\chi^2=11,437$, $p=0,0032$), анемії ($\chi^2=10,815$, $p=0,0044$), ІЦН ($\chi^2=10,345$, $p=0,0057$), хронічного пієлонефриту ($\chi^2=9,16$, $p=0,01$), куріння під час вагітності ($\chi^2=10,815$, $p=0,0044$).

Отримані результати співпадають з даними літератури щодо встановлених причин ПРПО при недоношеній вагітності. Так, роль інфекційного фактору підкреслено багатьма вітчизняними [2, 6, 7, 9, 10 – 12, 18, 21, 38, 39, 58,] та зарубіжними дослідниками [55, 70, 75, 78, 81, 86, 113, 121, 126, 130, 135, 166, 171, 196, 198, 213]. Низка досліджень пов'язує ІЦН, пролабування нижнього полюсу плодового міхура, його інфікування з ПРПО при недоношеній вагітності [38, 75, 121]. Menon R. та співавторами (2011, 2014) доведено, що цигарковий дим провокує оксидантний стрес та апаптоз у плодових оболонках [165, 167].

При ретроспективному аналізі в нашому дослідженні умовно-патогенна мікрофлора (в основному грам-негативна) в концентрації 10^{6-7} КУО/мл була в 155 із 192 випадків (80,7 %) в основній групі та в 23 із 71 випадків (32,4%) в контрольній групі ($p < 0,05$). Висока концентрація переважно грам-негативних мікроорганізмів в пологових шляхах вагітних жінок призводить до висхідного інфікування плодових оболонок, передчасного вилиття навколоплодових вод, інфікування плода та новонародженого, обумовлює необхідність профілактичного призначення антибактеріальної терапії при пролонгуванні вагітності, ускладненої ПРПО.

Отримані дані співпадають з результатами інших досліджень. Так, Jeong H. та співавт. (2014) провели порівняння зміни етіологічно значущих мікроорганізмів у розвитку раннього неонатального сепсису при передчасних пологах або

передчасному розриві навколоплодових оболонок у жінок з одноплідною вагітністю, що народили до 34 тижня, за два періоди : I період з 1996 по 2004 рік, II – з 2005 по 2012 рік. Протягом II періоду виявлено значне підвищення ролі грам-негативних мікроорганізмів у розвитку раннього неонатального сепсису при ПРПО у порівнянні з I періодом (2,7% та 0,6% відповідно, $p=0,040$). При передчасних пологах такої закономірності не було. Пролонгування недоношеної вагітності на термін більше 7 днів після ПРПО достовірно частіше асоціювалося із випадками раннього неонатального сепсису, спричиненого грам-негативними бактеріями (ВШ 6,6, 95% ДІ 1,4 – 31,8, $p=0,018$) [139].

Проспективно вивчено роль окремих збудників урогенітальних інфекцій в реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношених новонароджених. Присутність у пологових шляхах вагітних *Mycoplasma genitalium* (ВШ 17,56, 95% ДІ 4,64 – 71,01), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77, 95% ДІ 3,39 – 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95% ДІ 2,72 – 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,9, 95% ДІ 2,72 – 26,29) достовірно підвищує ризик народження дитини з вродженою інфекцією при ПРПО та недоношеній вагітності, патогенетично обґрунтовує запропонований нами метод профілактичного лікування з додатковим використанням антибіотиків групи макролідів та місцевою санацією піхви.

Результати роботи співпадають з останніми даними світової літератури щодо ролі атипичних збудників, а саме, хламідій, генітальних мікоплазм, уреоплазм та бактеріального вагінозу у патогенезі ПРПО та внутрішньоутробному інфікуванні недоношеного плода [10, 21, 55, 63, 64, 75, 91, 108, 112, 133, 186, 188, 196, 212]. За даними XX Європейського конгресу акушерів-гінекологів (2008) ці мікроорганізми можуть бути тригером 1/3 передчасних пологів та ПРПО при недоношеній вагітності [75]. Переважно мікоплазми та хламідії є збудниками антенатальних та інтранатальних інфекцій, ризик інфікування плода хламідіями високий – від 20 до 40 %, мікоплазмами – від 20 до 50 % [49]. Oh K. J. та співавт. (2010) виявили, що внутрішньоматкова інфекція, спричинена генітальними мікоплазмами, демонструє більш інтенсивну запальну відповідь, ніж обумовлена іншими мікроорганізмами, у

пацієнток з передчасним розривом плодових оболонок [175]. Інфікування мікоплазмами недоношених дітей настає у 3 рази частіше, ніж доношених [63]. Silver B. J. та співавт. (2014) встановили, що *Trichomonas vaginalis* під час вагітності збільшує ризик ПРПО та є причиною перинатальної захворюваності [196].

В якості ранніх прогностично значущих маркерів внутрішньоутробного інфікування досліджено роль концентрації глюкози у амніотичній рідині, С – реактивного білку (СРБ) сироватки крові матері, індексу амніотичної рідини (ІАР) за допомогою УЗД. Такі показники, як зменшення концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л (ВШ 158,7, 95%ДІ 24,56 – 1378,19), С – реактивний протеїн сироватки крові вагітної $> ++$ (ВШ 110,07, 95%ДІ 18,63 – 865,36), індекс амніотичної рідини < 3 см за даними УЗД (ВШ 55,20, 95%ДІ 12,50 – 276,57), можна вважати достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношеного новонародженого при передчасних пологах та ПРПО та рекомендувати до використання в клінічній практиці з метою своєчасного розродження вагітних. До переваг запропонованого методу, окрім високої достовірності, також можна віднести простоту та швидкість виконання, невисоку собівартість.

Отримані дані співпадають з результатами зарубіжних досліджень щодо прогностично несприятливого впливу зменшення об'єму навколоплідної рідини на материнську та неонатальну захворюваність [46, 48, 123, 57, 161, 199]. Так, за даними Макарова О. В. та співавт. (2009) при ІАР менше 5 см ризик розвитку хоріонамніоніта збільшується у 2 рази, підвищується ризик антенатальної загибелі плода [48]. Ekin A. та співавт. (2014) встановили, що ІАР < 5 см у жінок з ПРПО в термінах вагітності 24 – 34 тижнів достовірно частіше асоціювався з вкороченням часу до настання пологів, підвищенням частоти клінічного хоріонамніоніту, збільшенням частоти оперативного розродження, нижчою оцінкою новонароджених за шкалою Апгар на 1 хвилині [123].

На роль підвищення рівня С – реактивного протеїну сироватки крові вагітних, як раннього маркера запального процесу, вказують також і дані вітчизняних та

зарубіжних досліджень [2, 12, 21, 38, 75, 97, 102, 115, 116, 129, 170, 182, 207, 208]. За даними Van der Ham D. P. та співав. (2014) рівень СРБ у матері асоціювався з підвищенням ризику неонатального сепсису [208].

Також у літературі є дані, що свідчать про можливість використання рівня глюкози у амніотичній рідині з метою діагностики субклінічних форм внутрішньо маткової інфекції при ПРПО або передчасними пологам (Romero R., 1994, Kirshon та співав., 2002). Прогностичну цінність у діагностиці хоріонамніоніту має зменшення вмісту глюкози. Чутливість цього методу коливається від 75% до 87%, специфічність – від 98% до 100%, але автори наголошують на необхідності подальших досліджень в цьому напрямку [21, 45]. За даними Lisonkova S. та співавт. (2014) проведення тесту на вміст глюкози в амніотичній рідині суттєво покращує уявлення щодо діагностики субклінічної форми мікробної інвазії амніотичної порожнини до зняття цервікального серкляжу [158].

Вивчено прогностичну значущість доплерометрії та даних гістологічного дослідження плаценти. Такі показники, як порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода (ВШ 77,56, 95%ДІ 13,21 – 599,98) та гнійне запалення в плаценті (ВШ 420,00, 95%ДІ 39,82 – 10790,58) можна вважати достовірними прогностичними критеріями вродженої інфекції.

Результати дослідження співпадають з даними літератури щодо важливої ролі гістологічно підтвердженого хоріонамніоніту у реалізації ВУІ та інших негативних наслідків у недоношених новонароджених [1, 2, 21, 41, 65, 75, 76, 89, 98, 111, 119, 122, 153, 162, 173, 197, 201]. За даними Пучкова А. В. та співав. (2013) відмічено зростання частоти гістологічно підтвердженого хоріонамніоніту при ПРПО та тривалому безводному проміжку після 28 тижня вагітності, що веде до зниження захисних механізмів плаценти та реалізації ВУІ [65]. Stimac M. та співав. (2014) встановлено високу частоту раннього неонатального сепсису у новонароджених з хоріонамніонітом до 28 тижня гестації (маса тіла при народженні менше 1500 грам) [197], гістологічно підтверджений хоріонамніоніт у недоношених новонароджених гестаційним віком менше 28 тижнів значно частіше асоціюється з РДС,

перинатальною гіпоксією [122]. За даними Lee S. M. та співавт. (2013) гострий гістологічний хоріонамніоніт є фактором ризику щодо несприятливих неонатальних наслідків при передчасних пологах, обумовлених ПРПО [153].

У літературі відмічено позитивну діагностичну цінність дослідження доплерометричних показників у прогнозуванні перинатальних наслідків при різних ускладненнях перебігу вагітності [1, 2, 9, 75]. Так, Маркінім Л. Б. та співавт. (2013) встановлено сильний зв'язок між рівнем pO_2 крові новонароджених та значеннями С/Д у СМА плода, показано високу чутливість щодо ускладнень перебігу неонатального періоду параметрів кровоплину в СМА, а найбільше, для прогнозування гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС, високу чутливість та специфічність підвищення С/Д співвідношення в СМА плода відносно перинатальної смертності [52].

За результатами нашого дослідження прогностично несприятливим критерієм реалізації внутрішньоутробного інфікування та летальності недоношених дітей при ПРПО є збільшення тривалості безводного проміжку більше 168 годин ($r = 1 \pm 0,01$). Запропонована нами тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку дозволила достовірно знизити неонатальну смертність серед недоношених новонароджених після 28 тижня вагітності та не вплинула на цей показник в термінах вагітності 22 – 27,5 тижнів.

Ці дані частково збігаються із результатами аналогічних досліджень. Більшість авторів рекомендує при ПРПО в термінах 28 – 34 тижні пролонгувати вагітність за відсутності протипоказань без зазначення конкретної тривалості очікуваної тактики. Між 22 та 28 тижнями вагітності кожен день відтермінування пологів підвищує шанси новонароджених на життя (Ди Ренцо Д. К. та співавт., 2011) [121]. За даними Козлова П. В. (2008), Макарова О. В. (2009) доцільним є максимальне пролонгування недоношеної вагітності після ПРПО із використанням токолітиків до 31 тижня з метою зниження перинатальної смертності, частоти тяжких дихальних розладів, хронічних захворювань легенів та ВШК у новонароджених [26, 47]. В той же час передчасний розрив навколоплодових

оболонок, маловоддя та ранній неонатальний сепсис є важливими чинниками ризику виникнення ВШК у передчасно народжених дітей [89]. Одні вітчизняні автори поділяють цю думку, та вважають, що до активної тактики ведення недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, слід вдаватись лише коли ризик інфікування перевищує ризики, пов'язані з недоношеністю, після 34 тижня гестації (Веропотвелян П. Н., 2012, 2013) [11, 12]. Інші вказують на ризики реалізації інтраамніальної інфекції (тригерного фактору розвитку пологової діяльності при ПРПО) при тривалому токолізі та розвитку інфекційних ускладнень у матері і новонародженого, розвиток другої хвилі нозокоміальної інфекції переважно на 5 – 6 добу та визначають тривалість очікувальної тактики – 5 діб (Лакатош В. П. та співав., 2014) [38]. В той же час, за сучасними даними зарубіжної літератури, доведено негативну роль тривалого безводного проміжку на стан здоров'я недоношених новонароджених та відсутність позитивного впливу токолітиків на постнатальні наслідки при ПРПО та недоношеній вагітності, підвищення частоти хоріоамніоніту у матерів (Mackeen A. D. та співавт., 2014) [160]. За даними Fujiwara A. та співав. (2014), очікувальна тактика ведення недоношеної вагітності (14 днів після ПРПО) у термінах 25 – 31 тижень асоціювалася із негативними неонатальними наслідками (неврологічним дефіцитом та/або неонатальною смертністю). На думку авторів, планування пологів після проведення курсу стероїдів має розглядатись у пацієток з ПРПО після 26 тижня вагітності з метою покращення прогнозу для недоношених новонароджених [128].

За результатами нашого дослідження, гестаційний вік плода суттєво впливає на перинатальні наслідки при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО. Удосконалена тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку на проспективному етапі в I групі достовірно знижувала неонатальну смертність серед недоношених новонароджених після 28 тижня вагітності порівняно з II групою та не впливала на цей показник в категорії A (22 – 27,5 тижнів), дозволила в I групі достовірно знизити захворюваність на вроджену пневмонію серед немовлят, починаючи з 28 тижня вагітності порівняно з II групою, знизити летальність серед

недоношених новонароджених у найбільш чисельній віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) порівняно з II групою. В категорії Б майже вдвічі знизився відсоток недоношених новонароджених з тяжкими проявами СДР I типу (29,1% в I групі та 62,5% - в II), достовірно скоротилась тривалість лікування у відділенні реанімації ($8,03 \pm 0,52$ в I групі, $9,29 \pm 0,57$ в II, дні ($M \pm m$)), зменшилась кількість новонароджених, що потребували введення екзогенного сурфактанту (22,9% в I групі та 50,0% в II) та проведення інвазивної ШВЛ (27,0% в I групі та 83,3% в II), вкоротилась її тривалість ($3,03 \pm 0,79$ в I групі та $4,6 \pm 0,37$ в II, дні ($M \pm m$)) ($p < 0,05$).

У термінах вагітності 32 – 34 тижні (категорія В) також спостерігалось достовірне зменшення частоти СДР I типу в I групі немовлят порівняно з II групою (9,4% в I групі та 40,0% в II) ($p < 0,05$), новонароджені I групи достовірно рідше потребували проведення первинних реанімаційних заходів у пологовій залі (25,0% в I групі та 80,0% в II), використання масивної комбінованої антибактеріальної терапії (18,8% в I групі та 80,0% в II), проведення ШВЛ (0 в I та 46,7% в II групі), скорочувалась її тривалість (0 в I групі та $3,71 \pm 0,84$ в II, дні ($M \pm m$)) та тривалість лікування у відділенні реанімації ($3,15 \pm 0,32$ в I групі та $8,13 \pm 0,87$ в II, дні ($M \pm m$)) ($p < 0,05$).

Достовірно знизилась частота ВШК в усіх вікових категоріях I групи порівняно з II (в категорії А 30,0% в I групі та 90,9% в II, в категорії Б 6,2% в I групі та 50,0% в II, у категорії В I групи ВШК не були зареєстровані, в II – в 60,0% (в основному за рахунок ВШК I ст. – 53,3%)) ($p < 0,05$).

Вдосконалена тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку в I групі достовірно знижували частоту хоріонамніоніту в категоріях Б (12,5% в I групі та 29,17% в II групі) та В (6,25% в I групі та 46,67% в II) ($p < 0,05$), а в термінах гестації 22 – 27,5 тижнів такої закономірності не було виявлено (25% в I групі та 45,45% в II) ($p > 0,05$). Пролонгування вагітності у разі ПРПО мало несприятливі перинатальні наслідки тільки у новонароджених вікової категорії А незалежно від обраної тактики ведення вагітності та термінів розродження.

Запропонована патогенетично обґрунтована тактика ведення недоношеної вагітності на фоні ПРПО із визначенням ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції та своєчасним розродженням дозволили знизити неонатальну смертність серед недоношених дітей у 2,9 рази, знизити загальну частоту вродженої інфекції у недоношених новонароджених в 2,5 рази, а в термінах гестації після 28 тижня – в 3,9 рази, летальність від вродженої інфекції серед недоношених немовлят знизилась у 3,5 рази після 28 тижня.

Комплексна схема профілактичного лікування, а саме, комбінація традиційної антибіотикопрфілактики (цефалоспорини II покоління) з макролідами, застосування місцевої терапії та пробіотиків, скорочення тривалості безводного проміжку до 168 годин, починаючи з 28 тижня вагітності призводить до зниження дитячої захворюваності та смертності при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок.

Отримані дані збігаються з результатами вітчизняних та зарубіжних досліджень, що доводять доцільність антибіотикопрфілактики при ПРПО та недоношеній вагітності [1, 2, 9, 11, 12, 38, 48, 53, 54, 58, 88, 121, 127, 129, 168, 171, 193, 213, 220], ефективність застосування макролідів у цього контингенту [11, 13, 75, 78, 141 – 146, 184, 218], раціональність комбінації антимікробних препаратів з різним спектром дії [48, 78, 124, 204], позитивну роль комбінації антибіотиків та пробіотиків [23, 140], позитивний ефект місцевої санації піхви антисептиком широкого спектру дії – хлоргексидином [7, 12, 22, 50, 81].

Враховуючи зазначене вище, запропонована нами вдосконалена та патогенетично обґрунтована тактика ведення недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, що включає в себе комплексне профілактичне лікування, скорочення тривалості безводного проміжку до 168 годин, а також використання ранніх прогностичних ознак реалізації внутрішньоутробного інфікування з метою своєчасного розродження, може бути рекомендована для використання в клініці, починаючи з 28 тижня вагітності, з метою зниження дитячої захворюваності та смертності, насамперед, від вродженої інфекції.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано нове рішення актуальної проблеми сучасного акушерства – зниження перинатальної та малюкової захворюваності і смертності шляхом розробки, впровадження патогенетично обґрунтованого комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для жінок, недоношена вагітність яких ускладнилась передчасним розривом плодових оболонок.

1. Передчасне вилиття навколоплодових вод обумовлює розвиток пологової діяльності у 18 – 50% всіх передчасних пологів та займає одне з провідних місць в структурі перинатальної захворюваності і смертності. У термінах між 22 та 34 тижнями потрібно враховувати співвідношення ризику інфекції при пролонгуванні вагітності та ризику і наслідків народження недоношеного плода. Тому пошук ранніх прогностичних ознак ВУІ, вибір оптимального терміну розродження та розробка нових підходів до лікування залишаються актуальними проблемами сучасного акушерства та перинатології.

2. Основними факторами ризику ПРПО при недоношеній вагітності можна вважати наявність у вагітної жінки захворювань, що передаються статевим шляхом ($\chi^2=31,188$, $p=0,001$), бактеріального вагінозу ($\chi^2=30,913$, $p=0,0001$), загрози абортів та/або передчасних пологів ($\chi^2=16,62$, $p=0,0002$), ГРВІ під час вагітності ($\chi^2=16,444$, $p=0,0002$), хронічного аднекситу в анамнезі ($\chi^2=11,522$, $p=0,0031$), запальних захворювань шийки матки ($\chi^2=11,437$, $p=0,0032$), анемії ($\chi^2=10,815$, $p=0,0044$), ІЦН ($\chi^2=10,345$, $p=0,0057$), хронічного пієлонефриту ($\chi^2=9,16$, $p=0,01$), куріння під час вагітності ($\chi^2=10,815$, $p=0,0044$).

3. Присутність патологічної та/або умовно-патогенної мікрофлори у мікробіоценозіпологових шляхів вагітних жінок, особливо *Mycoplasma genyitalium* (ВШ 17,56, 95% ДІ 4,64 - 71,01), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77, 95% ДІ 3,39 - 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95%ДІ 2,72 - 26,29), *Gardnerella vaginalis*

(ВШ 5,9, 95% ДІ 2,72 - 26,29) вірогідно частіше призводять до ПРПО при недоношеній вагітності та підвищують ризик народження дитини з вродженою інфекцією.

4. Прогностично несприятливим критерієм реалізації внутрішньоутробного інфікування та летальності недоношених дітей при ПРПО є збільшення тривалості безводного проміжку більше 168 годин ($r = 1 \pm 0,01$).

5. Достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та ПРПО є наявність у жінки активних маркерів урогенітальної інфекції ($r = 0,95 \pm 0,04$), індекс амніотичної рідини < 3 см (ВШ 55,20, 95%ДІ 12,50 – 276,57), підвищення рівня С – реактивного білка $> + +$ (ВШ 110,07, 95%ДІ 18,63 – 865,36), зниження концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль /л (ВШ 158,7, 95%ДІ 24,56 – 1378,19), порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода (ВШ 77,56, 95%ДІ 13,21 – 599,98), гнійне запалення в плаценті (ВШ 420,00, 95%ДІ 39,82 – 10790,58).

6. Запропонована патогенетично обґрунтована тактика ведення недоношеної вагітності на фоні ПРПО із визначенням ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції та своєчасним розродженням дозволили знизити неонатальну смертність серед недоношених дітей у 2,9 рази, знизити загальну частоту вродженої інфекції у недоношених новонароджених в 2,5 рази, а в термінах гестації після 28 тижня – в 3,9 рази, летальність від вродженої інфекції серед недоношених немовлят знизилась у 3,5 рази після 28 тижня.

7. Комплексна схема профілактичного лікування, а саме, комбінація традиційної антибіотикопрофілактики (цефалоспорини II покоління) з макролідами, застосування місцевої терапії та пробіотиків, скорочення тривалості безводного проміжку до 168 годин, починаючи з 28 тижня вагітності призводить до зниження дитячої захворюваності та смертності при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для попередження передчасних пологів на фоні ПРПО рекомендується визначати стан мікробіоценозу піхви та цервікального каналу, обстежувати вагітних на урогенітальні інфекції з метою проведення етіопатогенетичного лікування, проводити санацію вогнищ хронічної інфекції, лікування анемії, сприяти відмові від куріння під час вагітності.

2. При обраній очікувальній тактиці ведення недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, рекомендовано в якості ранніх прогностичних критеріїв реалізації ВУІ додатково визначати С – реактивний білок сироватки крові, концентрацію глюкози у амніотичній рідині, індекс амніотичної рідини за допомогою УЗД, досліджувати кровоток в середній мозковій артерії плода.

3. Починаючи з 28 тижня вагітності при ПРПО рекомендоване профілактичне лікування (комбінація традиційної антибіотикопрофілактики цефалоспоринами II покоління з макролідами, застосування місцевої терапії та пробіотиків), скорочення тривалості безводного проміжку до 168 годин (7 діб), а також використання ранніх прогностичних ознак внутрішньоутробної інфекції з метою своєчасного розродження.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
2. Акушерство та гінекологія: У 4т.: національний підручник / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – Т.1: Акушерство / В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 1032 с.
3. Аряев Н. Л. Медико-социальные факторы риска и тяжесть внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении / Н. Л. Аряев, Н. К. Бределева, Абдул Карим А. А. Тариф // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 147 – 150.
4. Баев О. Р. и соавт. Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. Клинический протокол. М.: Планида, 2013. 24 с.
5. Баев О. Р. Современная техника операции кесарева сечения в доказательной медицине (клиническая лекция) / О. Р. Баев, Р. Г. Шмаков, А. М. Приходько // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С. 129 – 135.
6. Баскаков П. Н. Профилактика преждевременных родов при внутриутробном инфицировании / П. Н. Баскаков, Е. Н. Лященко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – №3 (19). – С. 59 – 60.
7. Билык Н. Н. Профилактика преждевременного излития околоплодных вод в сроке гестации 22 – 34 недели / Н. Н. Билык // Здоровье женщины. – 2009. – №8 (44).–С.63–65.
8. Боровкова Е. И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е. И. Боровкова, И. С. Сидорова // Акушерство и гинекология. – 2005. – №2. – С. 20 – 24.
9. Венцківський Б. М. Наказ МОЗ України № 782 від 29. 12.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» / Б.

М. Венцківський, О. В. Голяновський, О. В. Грищенко та ін. // Наказ МОЗ України № 782 . – 2005. – С. 22 – 26.

10. Веропотвелян П. М. Комплексна терапія бактеріального вагінозу з мікоплазменою та уреоплазменою мікст-інфекцією у жінок репродуктивного віку / П. М. Веропотвелян, М. П. Веропотвелян, О. Т. Лазаренко та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 5. – С. 88 – 91.

11. Веропотвелян П. Н. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности – что делать? / П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян, А. Н. Панасенко и др. // Здоровье женщины. – 2012. – №1 (67). – С. 99 – 104.

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

13. Герасимова Т. В. Антибактериальная терапия в акушерстве и гинекологии – эффективность применения препарата Затрин (азитромицин) / Т. В. Герасимова, Е. Н. Гопчук // Здоровье женщины. – 2014. – №7 (93). – С. 98 – 104.

14. Голота В. Я. Медико – соціальні аспекти недоношування вагітності на тлі передчасної самовільної амніотомії /В. Я. Голота, В. О. Бенюк, О. О. Бала та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 4. – С. 73 – 76.

15. Дурягін В. І. Маркери інфекційного статусу в прогнозуванні акушерських і перинатальних ускладнень / В. І. Дурягін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 4. – С. 84 – 87.

16. Елизарова М. Г. Варианты адаптационных реакций у новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию / М. Г. Елизарова, Е. В. Михалев, Г. П. Филиппов и др. // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 19 – 23.

17. Емец Н. А. Профилактика невынашивания и недонашивания беременности у женщин с преждевременными родами в анамнезе / Н. А. Емец // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – №4 (24). – С. 72 – 73.

18. Жук С. И. Применение тестов АСТИМ Partus для прогнозирования высокого риска преждевременных родов / С. И. Жук, Н. В. Пехньо, С. Б. Чечуга и др. // Медицинские аспекты здоровья женщины. Спецвыпуск. – 2009. – С. 2 – 4.

19. Жук С. І. Перспективи застосування тест-системи «Фемофлор 16» при дисбіозі піхви / С. І. Жук, О. А. Таран, А. М. Кошмеринська // Здоровье женщины. – 2013. – №1 (77). – С. 159 – 161.

20. Жук С. І. Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу / С. І. Жук, В. В. Біла, І. В. Ус та ін. // Здоровье женщины. – 2013. – №10 (86). – С. 62 – 70.

21. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред. проф. В. К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – 640 с.

22. Каминский В. В. Опыт применения препарата Гексикон у беременных с бактериальным вагинозом с целью профилактики внутриутробного инфицирования плода / В. В. Каминский, Е. Г. Ещенко, М. В. Зеленская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – №1 (25). – С. 119 – 122.

23. Камінський В. В. Ефективність пероральних пробіотиків для відновлення вагінальної флори / В. В. Камінський, В. В. Коноплянко, Л. І. Воробей та ін. // Здоровье женщины. – 2014. – № 6 (92). – С. 44 – 49.

24. Канн Н. Е. Современные представления о внутриутробной инфекции / Н. Е. Канн, Н. В. Орджоникидзе // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 3 – 5.

25. Карапетян Т. Э. Бактериальный вагиноз и местная антимикробная активность у беременных / Т. Э. Карапетян, В. Г. Арзуманян, Л. М. Комиссарова и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 57 – 59.

26. Козлов П. В. Анализ заболеваемости недоношенных новорожденных при беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / П. В. Козлов, Ю. Н. Воронцова, А. В. Руденко // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 28.

27. Козлов П. В. Влияние метода родоразрешения при тазовых предлежаниях плода и недоношенной беременности / П. В. Козлов, Р. Н. Такташова, Н. А. Березина и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 28 – 29.

28. Козлов П. В. Оценка прогностической ценности определения протеин-1-связывающего инсулиноподобного фактора роста в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / П. В. Козлов, Т. В. Аландарова, М. А. Кожаткина и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 27.

29. Козлов П. В. Эффективность токолитической терапии при недоношенной беременности и преждевременном разрыве околоплодных оболочек / П. В. Козлов // Здоровье женщины. – 2013. – № 2 (78). – С. 76 – 78.

30. Корчинська О. О. Клініко-морфологічні аспекти маловоддя і багатоводдя при цитомегаловірусно-хламідійному інфікуванні вагітних жінок / О. О. Корчинська, В. В. Маляр // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 140 – 142.

31. Корчинська О. О. Поєднані форми внутрішньоутробних інфекцій: патогенез акушерських і перинатальних ускладнень та їх профілактика / О. О. Корчинська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 5. – С. 91 – 97.

32. Костюк О. О., Шунько Є. Є. Перинатальна інфекція, викликана стрептококами групи В: актуальність та реальна безпека. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю „Фізіологія і патологія новонароджених”. – К. – 2007. – С. 70–75.

33. Крыжановская И. О. Коррекция дисбиоза влагалища и цервикального канала у беременных группы риска / И. О. Крыжановская, Е. Ю. Лебеденко, А. С. Мартышенко и др. // Акушерство и гинекология. – 2005. – №4. – С. 16 – 19.

34. Кулаков В. И. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков,

Б. Л. Гуртовой, А. С. Анкирская и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2004. – № 1. – С. 3 – 6.

35. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Преждевременные роды. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.

36. Кулаков В. И. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией / В. И. Кулаков, Г. Т. Сухих, Н. Е. Канн и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2005. – №5. – С. 14 – 17.

37. Куш В. Н. Влияние антифосфолипидных антител на патогенез невынашивания у беременных с угрозой ранних преждевременных родов / В. Н. Куш, Т. Т. Нарытник // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2007. – №5 (34). – С. 83 – 86.

38. Лакатош В. П. Передчасні пологи: протиріччя і сучасні реалії / В. П. Лактош, Т. Т. Наритник, В. В. Біла та ін. // *Здоровье женщины*. – 2014. – № 7 (93). – С. 10 – 18.

39. Лакуста В. Є. Характеристика факторів і механізмів неспецифічного і специфічного імунного протиінфекційного захисту роділь при передчасному розриві плодових оболонок і урогенітальній інфекції / В. Є. Лакуста, І. Й. Сидорчук, І. Р. Ніцович та ін. // *Буковин. мед. вісник*. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 63–65.

40. Лебедева О. В. Прогностическое значение противовоспалительных цитокинов для оценки риска развития пневмоний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / О. В. Лебедева // *Вопросы диагностики в педиатрии*. – 2012. – № 1. – С. 24 – 27.

41. Линева О. И. Морфологические критерии прогнозирования реализации внутриутробной инфекции у новорожденного / О. И. Линева, Т. А. Федорина, Л. В. Прохорова и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2004. – № 3. – С. 23 – 26.

42. Линчевский Г. Л. Оценка отдельных факторов риска перинатальной бактериальной инфекции у новорожденных в аспектах современной аналитической

эпидемиологии / Г. Л. Линчевский, В. В. Татарченко, О. В. Воробьева и др. // Современная педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 159 – 161.

43. Луценко Н. С. Течение гестационного процесса при различных методах лечения инфекции / Н. С. Луценко, Л. Р. Гераскина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – №4 (24). – С. 220 – 222.

44. Лысенко К. А. Перинатальные аспекты микоплазменной инфекции / К. А. Лысенко, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 8 – 11.

45. Макаров О. В. Диагностическое значение исследования амниотической жидкости при внутриутробном инфицировании / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская и др. // Акушерство и гинекология. – 2003. – №4. – С. 3 – 4.

46. Макаров О. В. Значение индекса амниотической жидкости в прогнозировании постнатального исхода при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / О. В. Макаров, П. В. Козлов, Н. Н. Николаев и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 5 – 6. – С. 69 – 71.

47. Макаров О. В. Пути профилактики перинатальной заболеваемости и смертности при недоношенной беременности / О. В. Макаров, П. В. Козлов, А. Б. Дуленков и др. // Здоровье женщины. – 2012. – №6 (72). – С. 3 – 7.

48. Макаров О. В. Септический шок при преждевременных родах / О. В. Макаров, П. В. Козлов // Акушерство и гинекология. – 2009. – №3. – С. 20 – 26.

49. Макаров О. В. Современные представления о внутриутробной инфекции / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, А. Н. Таранец // Акушерство и гинекология. – 2004. – №1. – С. 10 – 12.

50. Маркін Л. Б. Ефективність застосування комбінації різних форм випуску антисептика з антимікробною активністю Гексикону в лікуванні запальних захворювань піхви / Л. Б. Маркін, О. В. Шахова // Здоровье женщины. – 2012. – №2 (68). – С. 188 – 190.

51. Маркін Л. Б. Мала студентська енциклопедія з акушерства та гінекології / Л. Б. Маркін, О. В. Шахова, О. М. Жемела та ін. // ПП «Посвіт». – 2014. – 203 с.
52. Маркін Л. Б. Прогнозування перинатальних наслідків у вагітних з розладами матково-плацентарно-плодового кровообігу на основі дослідження гемодинаміки плода / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2013. – №2. – С. 57 – 67.
53. Мэррей Энкин, Марк Кейрс, Джеймс Нейлсон и др. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. Перевод с английского под ред. А. В. Михайлова, Санкт-Петербург: Изд. «Петрополис», 2003 г. – 480 с.
54. Новикова В. А. Нерешенные вопросы преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек / В. А. Новикова, Г. А. Пенжоян, Е. В. Рыбалка и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С. 25–31.
55. Новикова В. А. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек / В. А. Новикова, Г. А. Пенжоян, Е. В. Рыбалка и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 6. – С. 35–39.
56. Однокоз Т. О. Характеристика факторів неспецифічного та специфічного імунного протиінфекційного захисту у ВІЛ-інфікованих вагітних у разі передчасного розриву плодових оболонок / Т. О. Однокоз // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 214 – 217.
57. Орчаков В. О. Сучасні уявлення про формування та визначення кількості амніотичної рідини / В. О. Орчаков, О. О. Дрозд // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 90 – 95.
58. Пирогова В. І. Передчасні пологи і передчасний розрив плодових оболонок – питання діагностики і ведення недоношеної вагітності / В. І. Пирогова, С. О. Шурпяк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 6 – 7 (23 – 24). – С. 60 – 64.

59. Пирогова В. И. Шляхи оптимізації діагностики загрози передчасних пологів / В. И. Пирогова, С. О. Шурпак, О. Е. Ошуркевич // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 7 (47). – С. 18 – 24.

60. Писарева С. П. Вплив перинатальних інфекцій на перебіг вагітності та пологів, стан плода та новонародженого / С. П. Писарева, С. М. Толкач, О. В. Сорокін // Зб. наук. праць асоціації акушерів–гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – 343 с.

61. Подзолкова Н. М. Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова, Н. И. Мельникова и др. // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 27 – 32.

62. Посисеева Л. В. Ранние прогностические критерии характера течения беременности у женщин с маркерами урогенитальной инфекции / Л. В. Посисеева, И. А. Панова, Н. Ю. Сотникова и др.. // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 23 – 27.

63. Прилепская В. Н. Микоплазменная инфекция и беременность / В. Н. Прилепская, И. Ю. Фофанова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 5 – 8.

64. Прилепская В. Н. Уреаплазменная инфекция в акушерстве и гинекологии – современный взгляд на проблему/ В. Н. Прилепская, О. В. Быковская // Акушерство и гинекология. – 2007. – №2. – С. 21 – 23.

65. Пучков А. В. Морфологічні зміни плаценти у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок при передчасних пологах / А. В. Пучков, Ю. Я. Круть // Здоровье женщины. – 2013. – №4 (80). – С. 88 – 89.

66. Радзинский В. Е. Преждевременные роды / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2009. – №4. – С. 16 – 19.

67. Роуланд К. Азитромицин при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза превосходит доксициклин по всем параметрам / Kate Rowland, Bernard Ewigman // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 18 – 21.

68. Савельева Г. М. Поиск путей профилактики преждевременных родов / Г. М. Савельева, Е. Ю. Бугеренко, Р. И. Шалина и др. // Вестник РГМУ. – 2013. – № 4. – С.18 – 23.
69. Савельева Г. М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности. Принципы ведения родов / Г. М. Савельева, Е. Я. Караганова, Я. В. Карабанович и др. // Акушерство и гинекология. – 2009. – №4. – С. 6 – 11.
70. Савельева Г. М. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, М. А. Курцер и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2(8). – С. 4 – 10.
71. Савичева А. М. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 33 – 37.
72. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему/ В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 24 – 27.
73. Сидельникова В. М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов/ В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2008. – №3. – С. 43 – 47.
74. Сидельникова В. М. Угрожающие преждевременные роды – тактика ведения / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2006. – №4. – С.66 – 68.
75. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. – 536 с.: ил.
76. Сидорова И. С. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции в различные периоды беременности / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, С. М. Воеводин // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 40 – 45.

77. Сичинава Л. Г. Течение беременности и родов при маловодии / Л. Г. Сичинава, Н. Б. Горюшина, В. А. Устинова // *Акушерство и гинекология*. – 2003. – №2. – С. 25 – 28.

78. Стецюк О. У. Актуальні аспекти застосування макролідів при вагітності й лактації / О. У. Стецюк, І. В. Андреєва // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2012. – №1. – С. 103 – 114.

79. Страчунский Л. С. Антибактериальная терапия уроинфекций у беременных: компромисс между активностью, эффективностью и безопасностью антибиотика / Л. С. Страчунский, В. В. Рафальский, В. И. Кулаков и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2005. – № 2. – С. 16 – 20.

80. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. – М.: ООО «Мед. информ. агенство», 2007. – 224 с.

81. Ткаченко Л. В. Значение лечения бактериального вагиноза для профилактики акушерских осложнений / Л. В. Ткаченко, Т. В. Складановская // *Гинекология*. – 2013. – №1. – С.18 – 21.

82. Тютюнник В. Л. Предгравидарная подготовка, тактика ведения беременности, родов и послеродового периода при инфекции / В. Л. Тютюнник // *Акушерство и гинекология*. – 2004. – № 3. – С. 54 – 57.

83. Фаткуллин И. Ф. Анализ акушерской тактики при рождении недоношенных детей после реанимации / И. Ф. Фаткуллин, И. Р. Галимова, Г. И. Шаймарданова и др. // *Казанский медицинский журнал*. – 2010. – № 5. – С.584 – 587.

84. Фаткуллин И. Ф. Кесарево сечение при недоношенной беременности / И. Ф. Фаткуллин, Ф. И. Фаткуллин // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. – № 4. – С.39 – 41.

85. Фролова О. Г. Медико-социальные аспекты преждевременных родов / О. Г. Фролова, Н. А. Дурасова // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – №3. – С. 48 – 50.

86. Ходжаева З. С. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции /

З.С. Ходжаева, О. И. Федотовская, А. Е. Донников // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 3. – С.28 – 32.

87. Ходжаева З. С. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов / З. С. Ходжаева, О. И. Федотовская, А. М. Холин // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 5. – С.17 – 22.

88. Ходжаева З. С. Тактика ведения спонтанных преждевременных родов с позиций доказательной медицины (Клиническая лекция) / З. С. Ходжаева // *Гинекология*. – 2010. – № 2. – С.12 – 16.

89. Чуйко М. М. Сучасний епідеміологічний стан проблеми внутрішньошлуночкових крововиливів у передчасно народжених немовлят (огляд літератури та дані власних спостережень) / М. М. Чуйко // *Здоровье женщины*. – 2013. – №3 (79). – С. 52 – 55.

90. Шурпяк С. А. По материалам 18-го Всемирного конгресса по спорным вопросам акушерства, гинекологии и бесплодия / С. А. Шурпяк // *Здоровье женщины*. – 2013. – №9 (85). – С. 22 – 24.

91. Яремчук Т. П. Синдром запальної відповіді плода / Т. П. Яремчук // *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. – 2013. – №5. – С. 97 – 105.

92. Яцык Г. В. Практическое руководство по неонатологии / Под ред. Яцык Г. В. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 344 с.

93. Abdelazim I. A. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure® test) for detection of premature rupture of fetal membranes / I. A. Abdelazim, H. H. Makhoul // *Arch Gynecol Obstet*. – 2012. – № 285. – P.985–989.

94. ACOG. (2012). Management of Preterm Labor Practice Bulletin 127. [Practice Bulletin № 127]. The American College of Obstetricians and Gynecologists.

95. Ahenkorah J. Immunofluorescence confocal laser scanning microscopy and immuno-electron microscopic identification of keratins in human materno-foetal interaction zone / J. Ahenkorah, B. Hottor, S.Byrne et. al. // *J Cell Mol Med*. – 2009. – № 13. – P.735–748.

96. Asgharnia M. Predictive value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels in vaginal fluid for the diagnosis of premature rupture of membranes / M. Asgharnia, F. Mirblouk, F. Salamat et. al. // *Iran J Reprod Med.* – 2014. – №12 (4). – P.269 – 274.
97. Bakalis S. P. C-reactive protein at 11–13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery / S. P. Bakalis, L. C.Poon, A. M. Vayna et. al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – №25. – P.2475–2478.
98. Been J. V. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants / J. V. Been, I. G. Rours, R. F. Kornelisse et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – № 201. – P.5870–5875.
99. Bellad M. B. Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocin: a double-blind randomised controlled trial / M. B. Bellad, D. Tara, M. S. Ganachari et al. // *BJOG.* – 2012. – №119 (8). – P. 975 – 982.
100. Birkenmaier A. Placental alpha-microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies / A. Birkenmaier, J. J. Ries, J. Kuhle et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. – №285. – P.21–25.
101. Bizarro M. J. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis / M. J. Bizarro, L. M. Dembry, R. S. Baltimore et al. // *Pediatrics.* – 2008. – №121. – P.689–696.
102. Blasco L. M. C-reactive protein levels in pregnancy / L. M. Blasco // *Environ Health Perspect.* – 2012. – №120. – A.342.
103. Blencowe H. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H. Blencowe, S. Cousens, M. Z. Oestergaard et al. // *Lancet.* – 2012. – № 9;379(9832). – P.2162 – 2172.
104. Bogavac M. The role of insulin-like growth factor in prediction and prevention of preterm delivery / M. Bogavac, N. Simin, M. Ranisavljevic et al. // *Vojnosanit Pregl.* – 2010. – №67. – P.883–886.

105. Brocklehurst P. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy / P. Brocklehurst, A. Gordon, E. Heatley et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – 1CD000262.
106. Canzeroni B. J. Maternal serum interleukin-6 levels predict impending funisitis in preterm premature rupture of membranes after completion of antibiotics / B. J. Canzeroni, C. A. Grotegut, G. K. Swamy et al. // *J Matern Fetal Neonat Med.* – 2012. – №25. – P.1329–1332.
107. Canzoneri B. J. The Chorion Layer of Fetal Membranes Is Prematurely Destroyed in Women With Preterm Premature Rupture of the Membranes / B. J. Canzoneri, L. Feng, C. A. Grotegut et al. // *Reprod Sci.* – 2013. – №20 (10). – P.1246–54.
108. Capoccia R. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes / R. Capoccia, G. Greub, D. Baud // *Curr Opin Infect Dis.* – 2013. – №26. – P.231–240.
109. Catov J. High cholesterol levels increased preterm birth risk / J. Catov // *Am J Obstet & Gynecol.* – 2007. – №197. – P.610 – 617.
110. Cetin O. Serial ultrasonographic examination of the fetal thymus in the prediction of early neonatal sepsis in preterm premature rupture of membranes / O. Cetin, I. Dokurel Cetin, S. Uludag et al. // *Gynecol Obstet Invest.* – 2014. – №78 (3). – P.201 – 207.
111. Chau V. Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns / V. Chau, K. J. Poskitt, D. E. McFadden et al. // *Ann Neurol.* – 2009. – №66. – P.155–164.
112. Chen Y. Association of Ureaplasma urealyticum infection with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome [Article in Chinese] / Y. Chen, L.Y. Ma, Y. Huang et al. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2014. – №16 (5). – P.469 – 472.
113. Choi S. J. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth / S. J. Choi, S. D. Park, I. H. Jang et al. // *Ann Lab Med.* – 2012. – №32. – P.194–200.

114. Cobo T. Clinical and inflammatory markers in amniotic fluid as predictors of adverse outcomes in preterm premature rupture of membranes / T. Cobo, M. Palacio, M. Martinez-Terron et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – №205 (2) 126. – 8, 126, e1 – 8.

115. Cobo T. Maternal inflammatory response to microbial invasion of the amniotic cavity: analyses of multiple proteins in the maternal serum / T. Cobo, P. Tsiartas, M. Kacerovsky et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2012. – №92 (1). – P.61–68.

116. Cobo T. Systemic and local inflammatory response in women with preterm prelabor rupture of membranes / T. Cobo, B. Jacobsson, M. Kacerovsky et al. // *PLoS One.* – 2014. – № 21; 9 (1). – e85277.

117. Colin A. A. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age / A. A. Colin, C. McEvoy, R. G. Castile // *Pediatrics.* – 2010. – № 126. – P.115–128.

118. Cunningham F. G. Williams Obstetrics. Preterm Birth / F. G. Cunningham, K. J. Leveno, S. L. Bloom et al. // 23th Ed. New York: MC Graw Hill Medical. – 2010. – P.804–832.

119. Dars S. Maternal morbidity and perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks gestation / S. Dars, S. Malik, I. Samreen et al. // *Pak J Med Sci.* – 2014. – №30 (3). – P.626 – 629.

120. Devlieger R. IGFBP-1 levels in cervicovaginal secretions before and after amniocentesis / R. Devlieger, J. Verhaeghe, W. Coopmans et al. // *Gynecol Obstet Invest.* – 2009. – №67. – P.9–13.

121. Di Renzo G. C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth / G. C. Di Renzo, L. C. Roura, F. Facchinetti et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2011. – № 24 (5). – P.659 – 667.

122. Ecevit A. Association of respiratory distress syndrome and perinatal hypoxia with histologic chorioamnionitis in preterm infants / A. Ecevit, D. Anuk-İnce, E. Yapakçı et al. // *Turk J Pediatr.* – 2014. – №56 (1). – P.56 – 61.

123. Ekin A. Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes / A. Ekin, C. Gezer, C. E. Taner et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – №28. – P.1 – 5.

124. Eleje G. U. Antibiotic susceptibility pattern of genital tract bacteria in pregnant women with preterm premature rupture of membranes in a resource-limited setting / G. U. Eleje, J. I. Adinma, S. Ghasi et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* –2014. – №127(1). – P.10 – 14.

125. El-Messidi A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future / A. El-Messidi, A. Cameron // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2010. – №32. – P.561–569.

126. Fortner K. B. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes / K. B. Fortner, C. A. Grotegut, C. E. Ransom et al. // *PLoS One.* – 2014. – № 8;9(1). – e83338.

127. Fuhr N. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes: results of a multicenter study / N. Fuhr, C. Becker, A. van Baalen et al. // *J Perinat Med.* – 2009. – №34. – P.203–206.

128. Fujiwara A. Perinatal management of preterm premature ruptured membranes affects neonatal prognosis / A. Fujiwara, K. Fukushima, H. Inoue et al. // *J Perinat Med.* – 2014. – №42(4). – P.499 – 505.

129. Gasparović V. E. The role of antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes / V. E. Gasparović, S. G. Ahmetasević, P. Beljan // *Coll Antropol.* – 2014. – №38 (2). – P.653 – 657.

130. Goldenberg R. Bacterial infections common in premature babies / R. Goldenberg // *Am J Obstet &Gynecol.* – 2008. – № 198 (43). – P. 1 – 5.

131. Goldenberg R. L. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, D. C. Johnson // *Clinics in Perinatology.* – 2005. – Vol. 32. – № 3. – P. 523 – 559.

132. Goldenberg R. L. Epidemiology and causes of preterm birth / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams et al. // *Lancet.* – 2008. – № 371. – P. 75–84.

133. Goldenberg R. L. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants / R. L. Goldenberg, W. W. Andrews, A. R. Goepfert et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – №198. – P.430–4.3E6.

134. Hansen-Pupp I. Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants / I. Hansen-Pupp, A. L. Halli, I. Hellstrom-Westas et al. // *Pediatr Res.* – 2009. – №64. – P.183–188.

135. Hernández-Díaz S. Triggers of spontaneous preterm delivery--why today? / S. Hernández-Díaz, C. E. Boeke, A. T. Romans et al. // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2014. – №28(2). – P.79 – 87.

136. Hitti J. Noninvasive diagnosis of intraamniotic infection: proteomic biomarkers in vaginal fluid / J. Hitti, J. A. Lapidus, X. Lu et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – №203 (1). – P. e1–20, 32, e1-8, 20.

137. Holst R. M. Prediction of microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm labour: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids / R. M. Holst, H. Hagberg, U. B. Wennerholm et al. // *BJOG.* – 2011. – №118 (2). – P. 240–249.

138. Hösli I. Tocolysis for preterm labor: expert opinion / I. Hösli, C. Sperschneider, G. Drack et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014. – № 289(4). – P.903 – 909.

139. Jeong H. Comparison of changes in etiologic microorganisms causing early-onset neonatal sepsis between preterm labor and preterm premature rupture of membranes / H. Jeong, S. J. Han, H. N. Yoo et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – № 11. – P.1 – 6.

140. Kavak S. B. The efficacy of ampicillin and *Lactobacillus casei rhamnosus* in the active management of preterm premature rupture of membranes remote from term / S.B. Kavak, E. Kavak, R. Ilhan et al. // *Drug Des Devel Ther.* – 2014. – №30 (8). – P.1169 – 1173.

141. Kenyon S. Has publication of the results of the ORACLE Children Study changed practice in the UK? / S. Kenyon, K. Pike, D. Jones et al. // *BJOG.* – 2010. – №117. – P.1344–1349.

142. Kenyon S. Antibiotics for preterm rupture of membranes / S. Kenyon, M. Boulvain, J. P. Neilson // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – 8CD001058.
143. Kenyon S. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes; 7-year follow-up of the ORACLE trial / S. Kenyon, K. Pike, D. R. Jones et al. // *Lancet.* – 2008. – №372. – P.1310–1318.
144. Kenyon S. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial / S. Kenyon, K. Pike, D. R. Jones et al. // *Lancet.* – 2008. – №372. – P.1319–1327.
145. Kenyon S. L. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial / S. L. Kenyon, D. J. Taylor, W. Tarnow-Mordi // *Lancet.* – 2001. – №357. – P.979–988.
146. Kenyon S. L. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial / S. L. Kenyon, D. J. Taylor, W. Tarnow-Mordi // *Lancet.* – 2001. – №357. – P.989 – 994.
147. Knapik D. Analysis of cervicovaginal fluid in the diagnosis of premature rupture of membranes / D. Knapik, A. Olejek // *Ginekol Pol.* – 2011. – №82. – P.50–55.
148. Köseoğlu S. B. Maternal serum amyloid A levels in pregnancies complicated with preterm prelabour rupture of membranes / S. B. Köseoğlu, A. I. Guzel, R. Deveer et al. // *Ginekol Pol.* – 2014. – №85(7). – P.516 – 520.
149. Kurokawa C. S. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes / C. S. Kurokawa, M. Hashimoto, L. M. de Souza Rugolo et al. // *Turk J Pediatr.* – 2013. – №55(6). – P.598 – 605.
150. Lahra M. M. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study / M. M. Lahra, P. J. Beeby, H. E. Jeffery // *Pediatrics.* – 2009. – №123. – P.1314–1319.
151. Lannon S. M. Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes / S. M. Lannon, J. P. Vanderhoeven, D. A. Eschenbach et al. // *Reprod Sci.* – 2014. – №21(10). – P.1215 – 1227.

152. Larsen J. W. Group B Streptococcus and pregnancy: a review / J. W. Larsen, J. L. Sever // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – № 198. – P. 440 – 450.
153. Lee S. M. Acute histologic chorioamnionitis is a risk factor for adverse neonatal outcome in late preterm birth after preterm premature rupture of membranes / S. M. Lee, J. W. Park, B. J. Kim et al. // *PLoS One.* – 2013. – №4;8(12). – e79941.
154. Lee S. M. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with preterm labor and intact membranes / S. M. Lee, R. Romero, J. W. Park et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – №25. – P.1690–1698.
155. Leviton A. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy: The ELGAN study / A. Leviton, E. N. Allred, K. C. Kuban et al. // *Pediatric Research.* – 2010. – №67. – P.95–101.
156. Li Y. Correlation between apoptosis and TGF-beta1 expression in the mucosal epithelium of rat small intestine in a cold stress state / Y. Li, D. Tian // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2013. – № 5. – P. 1456–1460.
157. Liang D. K. Comparative study of placental α -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a randomized controlled trial / D. K. Liang, H. B. Qi, X. Luo et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2014. – №40(6). – P.1555 – 1560.
158. Lisonkova S. Diagnosis of subclinical amniotic fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis / S. Lisonkova, Y. Sabr, K. S. Joseph // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2014. – №36(2). – P.116 – 122.
159. Longini M. Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes / M. Longini, S. Perrone, P. Vezzosi et al. // *Clin Biochem.* – 2007. – № 40. – P. 793–797.
160. Mackeen A. D. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes / A. D. Mackeen, J. Seibel-Seamon, J. Muhammad et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – № 27(2). – CD007062.

161. Magann E. F. Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study / E. F. Magann, D. A. Doherty, M. A. Lutgendorf et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2010. – №36. – P.268.

162. Magee B. Histological chorioamnionitis associated with preterm prelabour rupture of membranes at Kingston General Hospital: a practice audit / B. Magee, G. Smith // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2013. – №35(12). – P.1083 – 1089.

163. Manuck T. A. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes / T. A. Manuck, M. W. Varner // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – №211(3). – P.308.e1 – 6.

164. Méhats C. Biochemistry of fetal membranes rupture / C. Méhats, T. Schmitz, L. Marcellin et al. // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2011. – №39. – P.365–369.

165. Menon R. Cigarette smoke induces oxidative stress and apoptosis in normal term fetal membranes / R. Menon, S. J. Fortunato, J. Yu et al. // *Placenta.* – 2011. – № 32. – P. 317–322.

166. Menon R. Diversity in cytokine response to bacteria associated with preterm birth by fetal membranes / R. Menon, M. R. Peltier, J. Eckardt et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – № 201. – P.306 e301–306.

167. Menon R. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro / R. Menon, I. Boldogh, H. K. Hawkins et al. // *Am J Pathol.* – 2014. – №184(6). – P.1740 – 1751.

168. Mercer B. Antibiotics in the management of PROM and preterm labor / B. Mercer // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2012. – №39. – P.65–76.

169. Mercer B. M. The antibiotic treatment of PPROM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes / B. M. Mercer, D. T. Crouse, R. L. Goldenberg et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – №206. – P.1450–1.45E11.

170. Moghaddam Banaem L. Maternal serum C-reactive protein in early pregnancy and occurrence of preterm premature rupture of membranes and preterm birth /

L. Moghaddam Banaem, B. Mohamadi, M. Asghari Jaafarabadi et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – №38. – P.780–786.

171. Mohr T. Premature rupture of the membranes / T. Mohr // *Gynakol Endokrinol.* – 2009. – № 5 (1). – P. 28–36.

172. Muglia L. J. The enigma of spontaneous preterm birth / L. J. Muglia, M. Katz // *N Engl J Med.* – 2010. – №362. – P.529–535.

173. Nasef N. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants / N. Nasef, A. Shabaan, P. Schurr et al. // *Am J Perinatology.* – 2013. – №30. – P.59–68.

174. Neil P. Is Amnisure® useful in the management of women with prelabour rupture of the membranes? / P. Neil, E. M. Wallace // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2010. – №50. – P.534–538.

175. Oh K. J. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes / K. J. Oh, K. A. Lee, Y. K. Sohn et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – № 203. – P. 2110–2.11E10.

176. Oliveira L. Group B streptococcus GAPDH is released upon cell lysis, associates with bacterial surface, and induces apoptosis in murine macrophages / L. Oliveira, P. Madureira, E. B. Andrade et al. // *PLoS.* – 2012. – One 7. – e29963.

177. Oludag T. Value of maternal procalcitonin levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes / T. Oludag, F. Gode, E. Caglayan et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2014. – №40(4). – P.954 – 960.

178. Oyen M. L. Premature rupture of the fetal membranes: is the amnion the major determinant? / M. L. Oyen, S. E. Calvin, D. V. Landers // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – № 195. – P. 510–515.

179. Palacio M. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes / M. Palacio, M. Kühnert, R. Berger et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2014. – № 31(14). – P.183.

180. Patriota A. F. Premature rupture of the membranes before the 35th week: perinatal outcomes [Article in Portuguese] / A. F. Patriota, G. V. Guerra, A. S. Souza // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2014. – №36(7). – P.296 – 302.

181. Pavcnik-Arnol M. Lipopolysaccharide-binding protein as marker of fetal inflammatory response syndrome after preterm premature rupture of membranes / M. Pavcnik-Arnol, M. Lucovnik, L. Kornhauser-Cerar et al. // *Neonatology.* – 2014. – №105(2). – P.121 – 127.

182. Perrone G. Maternal C-reactive protein at hospital admission is a simple predictor of funisitis in preterm premature rupture of membranes / G. Perrone, M. M. Anceschi, O. Capri et al. // *Gynecol Obstet Invest.* – 2012. – №74. – P.95–99.

183. Phupong V. Placental alpha-microglobulin-1 rapid immunoassay for detection of premature rupture of membranes / V. Phupong, V. Sonthirathi // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – №38. – P. 226–230.

184. Pierson R. C. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes / R. C. Pierson, S. S. Gordon, D. M. Haas // *Obstet Gynecol.* – 2014. – №124(3). – P.515 – 519.

185. Pollet-Villard M. Detection of placental alpha microglobulin-1 versus insulin-like growth factor binding protein-1 in amniotic fluid at term: a comparative study / M. Pollet-Villard, R. Cartier, P. Gaucherand et al. // *Am J Perinatol.* – 2011. – №28. – P.489–494.

186. Rahangdale L. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy / L. Rahangdale, S. Guerry, H. M. Bauer et al. // *Sex. Transm. Dis.* – 2006. – № 33. – P.106 – 110.

187. Rahkonen L. Factors affecting decidual IGFBP-1 levels in the vagina and cervix in the first and mid-second trimester of pregnancy / L. Rahkonen, L. Unkila-Kallio, E. M. Rutanen et al. // *BJOG.* – 2009. – №116. – P.45–54.

188. Raynes Greenow C. H. Antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy / C. H. Raynes Greenow, C. L. Roberts, J. C. Bell et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – 9CD003767.

189. Rogel M. R. The role of the ubiquitin proteasome pathway in keratin intermediate filament protein degradation / M. R. Rogel, A. Jaitovich, K. M. Ridge // *Proc Am Thorac Soc.* – 2010. – № 7. – P. 71–76.

190. Romero R. Clinical chorioamnionitis is characterized by changes in the expression of the alarmin HMGB1 and one of its receptors, sRAGE / R. Romero, T. Chaiworapongsa, Z. A. Savasan et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – № 25. – P. 558–567.

191. Rutanen E. M. Comment on: guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes and preventive tools for preterm birth / E. M. Rutanen // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – №25. – P.546–549.

192. Sarkar M. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin / M. Sarkar, C. C. Woodland, G. Koren et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2006. – №6. – P.18.

193. Seelbach-Goebel B. Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome / B. Seelbach-Goebel // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2013. – №73 (12). – P.1218–1227.

194. Shatrov J. G. Chorioamnionitis and cerebral palsy / J. G. Shatrov, S. C. Birch, L. T. Lam et al. // *Obstet Gynecol.* – 2010. – №116. – P. 387–392.

195. Silva E. Diagnosing ROM: a comparison of the gold standard, indigo carmine amnioinfusion, to the rapid immunoassay, the AmniSure ROM test / E. Silva, J. C. Martinez // *J Perinat Med.* – 2009. – №37. – P. 956.

196. Silver B. J. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis / B. J. Silver, R. J. Guy, J. M. Kaldor et al. // *Sex Transm Dis.* – 2014. – №41(6). – P.369 – 376.

197. Stimac M. Effect of chorioamnionitis on mortality, early onset neonatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with birth weight of < 1,500 grams / M. Stimac, E. Juretić, V. Vukelić et al. // *Coll Antropol.* – 2014. – №38(1). – P.167 – 171.

198. Tajik P. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials / P. Tajik, D. P. van der Ham, M. H. Zafarmand et al. // *BJOG*. – 2014. – №121(10). – P.1263 – 1273.
199. Tavassoli F. Survey of Pregnancy Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Index < 5 and ≥ 5 / F. Tavassoli, M. Ghasemi, A. Mohamadzade et al. // *OMJ*. – 2010. – № 25. – P. 118–123.
200. Tazi A. The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates / A. Tazi, O. Disson, S. Bellais et al. // *J Exp Med*. – 2010. – № 207. – P. 2313–2322.
201. Thomas W. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? / W. Thomas, C. P. Speer // *Neonatology*. – 2011. – № 99. – P.177–187.
202. Tian C. F. Serum β -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis / C. F. Tian, F. H. Lv, M. Wang et al. // *Biomed Rep*. – 2014. – №2(6). – P. 905 – 909.
203. Tita A. T. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis / A. T. Tita, W. W. Andrews // *Clin Perinatol*. – 2010. – №37. – P. 339–354.
204. Tita A. T. Emerging concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review / A. T. Tita, D. J. Rouse, S. Blackwell et al. // *Obstet Gynecol*. – 2009. – № 113. – P. 675–682.
205. Todorova-Christova M. A study on early-onset neonatal group B streptococcal infection, Bulgaria, 2007-2011 / M. Todorova-Christova, R. Vacheva, A. Decheva et al. // *Arch Pediatr*. – 2014. – №21(9). – P.953 – 960.
206. Vadillo-Ortega F. Identification of matrix metalloproteinase-9 in amniotic fluid and amniochorion in spontaneous labor and after experimental intrauterine infection or interleukin-1 beta infusion in pregnant rhesus monkeys / F. Vadillo-Ortega, D. W. Sadowsky, G. J. Haluska et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – № 186. – P. 128–138.

207. Van de Laar R. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review / R. Van de Laar, D. P. van der Ham, S. G. Oei et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. – №147. – P.124–129.

208. Van der Ham D. P. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model / D. P. Van der Ham, S. van Kuijk, B. C. Opmeer et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2014. – №176. – P. 90 – 95.

209. Van der Ham D. P. Methods for the diagnosis of rupture of the fetal membranes in equivocal cases: a systematic review / D. P. Van der Ham, M. J. van Melick, L. Smits et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – №157. – P.123–127.

210. Vanderhoeven J. P. Group B streptococcal infection of the choriodecidua induces dysfunction of the cyokeratin network in amniotic epithelium: a pathway to membrane weakening / J. P. Vanderhoeven, C. J. Bierle, R. P. Kapur et al. // *PLoS Pathog.* – 2014. – № 6;10(3):e1003920.

211. Vitale S. G. Cellular and biochemical mechanisms, risk factors and management of preterm birth: state of the art / S. G. Vitale, I. Marilli, A. M. Rapisarda et al. // *Minerva Ginecol.* – 2014. – №66(6). – P.589 – 595.

212. Vouga M. Treatment of genital mycoplasma in colonized pregnant women in late pregnancy is associated with a lower rate of premature labour and neonatal complications / M. Vouga, G. Greub, G. Prod'hom et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2014. – № 22. – doi: 10.1111/1469 – 0691.12686.

213. Waters T. P. Preterm PROM: prediction, prevention, principles / T. P. Waters, B. Mercer // *Clin Obstet Gynecol.* – 2011. – № 54. – P. 307–312.

214. Whidbey C. A hemolytic pigment of Group B Streptococcus allows bacterial penetration of human placenta / C. Whidbey, M. I. Harrell, K. Burnside et al. // *The Journal of experimental medicine.* – 2013. – №210. – P.1265–1281.

215. Windoffer R. Cytoskeleton in motion: the dynamics of keratin intermediate filaments in epithelia / R. Windoffer, M. Beil, T. M. Magin et al. // *J Cell Biol.* – 2011. – №194. – P. 669–678.

216. Wright A. J. Maternal antibiotic exposure and risk of antibiotic resistance in neonatal early-onset sepsis: a case-cohort study / A. J. Wright, S. Unger, B. L. Coleman et al. // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – №31. – P.1206–1208.

217. Wu Z. Biglycan and decorin differentially regulate signaling in the fetal membranes / Z. Wu, C. E. Horgan, O. Carr et al. // *Matrix Biol.* – 2014. – №35. – P.266 – 275.

218. Yeung S. W. Comparison of the effect of penicillins versus erythromycin in preventing neonatal group B streptococcus infection in active carriers following preterm prelabor rupture of membranes / S. W. Yeung, D. S. Sahota, T. Y. Leung // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2014. – №53(2). – P.210 – 214.

219. Yüce O. Prematurity, infection, mortality, morbidity and interleukins: the reason or the result of preterm labor? / O.Yüce, O. S. Biçer, S. Kavuncuoğlu et al. // *Minerva Pediatr.* – 2014. – №66(6). – P.563 – 570.

220. Yudin M. H. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes / M. H. Yudin, J. Van Schalkwyk, N. Van Eyck et al. // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2009. – №31. – P.863–867.