На правах рукописи

Чистякова Ольга Михайловна

АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДОСРОЧНОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСТАТОЧНОГО ОБЪЁМА ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Радьков Олег Валентинович**

Официальные оппоненты:

Кан Наталья Енкыновна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по научной работе - директор института акушерства;

Тимохина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор кафедры.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://moniiag.ru) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук Федоров Антон Андреевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Досрочный преждевременный разрыв плодных оболочек (ДПРПО) осложняет до 5% всех беременностей, инициирует до половины всех преждевременных родов (ПР) и непосредственно связан с крайне высокой перинатальной и младенческой заболеваемостью, смертностью и инвалидизацией, а также риском для матери [Козлов П.В. и др., 2012; Тимохина Е.В. и др., 2021; Berger R. et al., 2023]. Важнейшим фактором, определяющим исход гестации при ДПРПО, может являться остаточный объём околоплодных вод. Маловодие, установленное по индексу амниотической жидкости (ИАЖ), отмечается у 40% беременных с ДПРПО и ассоциируется с неудовлетворительными исходами гестации [Шадеева Ю.А., 2019; Hughes D.S., 2020]. Однако, акушерская тактика у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации и умеренной формой маловодия (ИАЖ <50 мм) не разработана.

Дисбиоз биотопа влагалища связывают со значимым повышением риска реализации ДПРПО [Баисова А.Р. и др., 2023; Liu X. et al., 2023], ему также отводится роль предиктора микробной инвазии/воспаления в амниотической полости, ассоциированных с неудовлетворительными перинатальными результатами. С другой стороны, назначение пробиотических препаратов при ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации способствует увеличению безводного периода и улучшению состояния новорождённых [Кан Н.Е. и др., 2024; Ng B.K. et al., 2023]. Однако сведений о составе микробиоты влагалища и её свойствах у пациенток с ДПРПО, различающихся остаточным объёмом околоплодных вод, в специальной научной литературе нет.

Тактика ведения пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации, при отсутствии противопоказаний, является выжидательной и направлена на достижение зрелости плода, что может увеличивать частоты реализации внутриутробной инфекции (ВУИ), так как внутриамниотические инфекция/воспаление присутствует у 30–60% пациенток с ПРПО до излития вод [Щеголев А.И. и др., 2024; Giovannini E. et al., 2023]. Для оценки риска реализации ВУИ предложен ряд биомаркеров [Кузнецова Н.Б. и др., 2021; Rode L. et al., 2023]. Однако указанные предикторы ограниченно применимы в клинике, так как не учитывают индивидуальные

особенности пациентки и данные остаточного объёма амниотической жидкости (АЖ), как ключевого фактора, определяющего исход недоношенной беременности.

Прогнозирование длительности безводного периода при ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации имеет важное значение для её перинатального результата, так как позволяет своевременно провести профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) и нейропротекцию плода [Белоцерковцева Л.Д. и др., 2020; Point F. et al., 2022]. В этой связи предложены и внедрены в клинику предикторы безводного промежутка, включая оценку ИАЖ, длины шейки матки и факторов иммунитета: индексы лейкограммы, интерлейкин-6, С-реактивный белок [Weiner E. et al., 2019; Feduniw S. et al., 2023]. Однако сведения о клинической эффективности этих методов противоречивы, а проблема прогнозирования длительности латентного промежутка у беременных с ДПРПО не решена.

Степень разработанности темы исследования

Научные исследования факторов риска ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации, освещены в статьях [Баев О.Р. и др., 2023; Князев С.А., 2023]. Однако их клиническая эффективность не вполне доказана, а связь с остаточным объёмом АЖ не изучалась. Вопросы ассоциации инфекции с исходами беременности при ДПРПО обсуждаются профессиональным сообществом [Bennet P.R. et al., 2020; Theis K.R. et al., 2021]. Однако данные о микробиоте влагалища при ДПРПО, различающихся остаточным объёмом АЖ, в публикациях отсутствуют. Описаны биомаркеры реализации ВУИ и безводного периода при ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации [Dong H.M. et al., 2021; Pineles B.L. et al., 2024], но их клиническая ценность невысока, а получение образцов для анализа нередко инвазивное.

Таким образом, принимая во внимание научно-практическую актуальность и значимость рассматриваемой проблемы ДПРПО, а также недостаточную её разработанность, были сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать акушерскую тактику при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, основанную на индивидуальном прогнозе акушерского и перинатального риска.

Задачи исследования

1. Установить предикторы ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, а также акушерские и перинатальные показатели при этом осложнении гестации в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.
2. Оценить особенности микробиоты влагалища, включая анализ спектра сигнальных газовых молекул бактерий, у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, различающихся остаточным объёмом околоплодных вод.
3. Разработать способ прогнозирования продолжительности безводного периода и выяснить перинатальные исходы, связанные с этим временным показателем, у беременных с ДПРПО в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.
4. Обосновать и представить способ прогнозирования реализации внутриутробной инфекции при ДПРПО с учётом оценки остаточного объёма околоплодных вод.
5. Представить акушерскую тактику при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, основанную на индивидуальном прогнозе акушерского и перинатального риска, в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.

Научная новизна исследования

Впервые на основании анализа массива данных установлены независимые предикторы двух вариантов ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, различающихся остаточными объёмом околоплодных вод, а также новые данные о перинатальных исходах при этом фенотипе ПР. Впервые проведен сравнительный анализ данных о характере микробиоты влагалища и спектре газотрансмиттеров бактерий у беременных с ДПРПО, различающихся остаточным объёмом АЖ. Разработан новый способ прогнозирования длительности безводного периода при ДПРПО и получены новые сведения о перинатальных исходах, связанных с латентным промежутком, в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод. Обоснован и представлен «Способ оценки риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» (Патент № 2745027 Российской Федерации от 18.03.2021 г.). Впервые разработана акушерская тактика ведения пациенток с ДПРПО в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, основанная на индивидуальном прогнозе акушерского и перинатального риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

Описаны клинико-анамнестические портреты пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, различающиеся остаточным объёмом околоплодных вод, что даёт основание говорить о них, как о самостоятельных вариантах ДПРПО, а также использовать их независимые предикторы в клинике в составе «Калькуляторов расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с ИАЖ <50 мм (≥50 мм)», обосновывая персонализированный инструмент оценки риска осложнений гестации. Данные о микробиоте влагалища и сигнальных газовых молекул бактерий при ДПРПО в зависимости от остаточного объёма АЖ открывают перспективы для внедрения в клинику способов коррекции дисбиоза влагалища в алгоритме акушерской тактики. Получены новые сведения о значимости остаточного объёма околоплодных вод при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности в отношении латентного промежутка и риска реализации ВУИ у новорождённых, а выявленные закономерности легли в основу разработки инструмента прогноза, рекомендованного для клинической практики: «Калькулятора расчёта риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов при ДПРПО и ИАЖ <50 мм (или ИАЖ ≥50 мм)» и «Калькулятора расчёта риска реализации внутриутробной инфекции при ДПРПО».

Методология и методы исследования

Научный план выполнения диссертации базировался на принципах биомедицинской этики, а также доказательной медицины и включал два этапа (ретроспективный и проспективный). Исследовались фактические данные пациенток и новорождённых, наблюдавшихся в ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной». Использовались клинические, ультразвуковые, микробиологические и патоморфологические методы исследования, результаты которых анализировались с помощью статистических тестов в среде прикладных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические варианты ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, определяемые остаточным объёмом околоплодных вод, различаются характерными для каждого из них независимыми предикторами, особенностями течения безводного промежутка и перинатальными исходами.

2. При ДПРПО на фоне выраженного дисбиотического состояния влагалища, в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, формируются особенности вагинальной микробиоты и спектра сигнальных газовых молекул бактерий.
3. Предикторы продолжительности безводного промежутка и связанные с этим временным фактором перинатальные показатели у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, ассоциированы с остаточным объёмом околоплодных вод.
4. Значение показателя остаточного объёма околоплодных вод является наиболее значимым предиктором реализации внутриутробной инфекции при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности.
5. Акушерская тактика при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности основывается на персонализированной оценке риска клинического варианта этого осложнения беременности, вероятности родоразрешения при безводном промежутке менее 72 часов, а также риска реализации внутриутробной инфекции, с учётом стратификации пациенток по остаточному объёму околоплодных вод.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов и выводов достигнута путем последовательного выполнения плана работы, достаточным объемом выборок и адекватными статистическими инструментами. Основные положения диссертации представлены на XX Всероссийском форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019); Всероссийской конференции «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2019, 2020); конкурсе Фонда содействия инновациям «Умник» (Тверь-Москва, 2019); Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2019); XXVII Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед» (Москва, 2024, серебряная медаль). Апробация диссертация проведена на конференции сотрудников ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России и ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» (протокол №6 от 27.06.2024 г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором сформулированы направления научного поиска, она участвовала в сборе образцов крови и содержимого влагалища для исследований, освоила и

провела все статистические расчёты, внесла значимый вклад в подготовку материалов научных публикаций. Текст диссертации, включая иллюстративный материал, подготовлен автором лично.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертации внедрены в клиническую практику медицинских учреждений родовспоможения Тверской области. Положения научной работы включены в дополнительные профессиональные программы повышения квалификации и программу для подготовки кадров в ординатуре по специальности «Акушерство и гинекология» (2022, 2023, 2024) для преподавания на кафедрах репродуктивной медицины и перинатологии, а также акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

Результаты исследования представлены в 19 печатных работах, включая 6 статей в журналах из Перечня научных изданий ВАК Минобрнауки России, рекомендуемых для публикации научных результатов диссертаций, а также получен патент Российской Федерации на изобретение, свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ и базы данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах текста, иллюстрирована 66 таблицами и 25 рисунками. Структура диссертации и оформление её текста соответствуют требованиям ГОСТ 7.0.11-2011. Список научных публикаций, на которые в диссертации имеются ссылки, включает 222 источника, из них 60 работ российских и 162 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На этапе 1.1. работы в исследование «случай-контроль» включены две группы респонденток с ДПРПО (случай) из которых группу I составили 116 беременных с ИАЖ <50 мм, а группу II - 182 пациентки с ИАЖ ≥50 мм. Группа III (контроль) включала 120 пациенток, родивших в сроке гестации 37/0-41/6 неделю. На этапе 1.2. в группе I выделена группа IA (n=28) - пациентки с гестационным сроком на

момент поступления 24/0-27/6 недель беременности и группа IБ (n=88) со сроком гестации 28/0-33/6 недели. Аналогичным образом из группы II выделялась группы IIА (n=31) и IIБ (n=151).

Для проспективного этапа 2.1. сформированы две группы беременных с ДПРПО: группа IV с ИАЖ <50 мм (n=70) и группа V с ИАЖ ≥50 мм (n=94). Для решения задачи на этапе 2.2., в группах IV и V выделены группы IVA (n=46) и VA (n=61), где безводный период был <72 часов, а также группы IVБ (n=39) и VБ (n=42) с безводным промежутком ≥72 часов. На этапе 2.3. из пациенток с ДПРПО сформирована группа VI (n=113), чьи дети страдали ВУИ и группа VII (n=75), где у новорождённых признаков ВУИ не было.

Критерии включения: спонтанный ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности; отсутствие противопоказаний к выжидательной тактике при ведении безводного периода; одноплодная беременность; информированное согласие на участие в исследовании (для проспективного этапа).

Критерии невключения / исключения: срок беременности ≥34/0 недели; продолжительность безводного периода ≤12 часов; противопоказания к выжидательной тактике ведения; многоплодная беременность; хромосомные аномалии, пороки развития плода; аутоиммунные, онкологические и гематологические заболевания матери; ИАЖ <30 мм; беременность при изоиммунизации и сахарном диабете; заболевания матери с сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной недостаточностью и острые инфекции; гибель плода до начала родов и отказ от участия в исследовании (для проспективного этапа).

Ультразвуковое исследование производилось по методике, рекомендуемой в отношении беременных женщин. Остаточный объём околоплодных вод определялся при вычислении ИАЖ. Проводился анализ лейкограмм с индексами, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина и ферритина.

Бактериологические исследования и спектр газовых сигнальных молекул бактерий у беременных с ПРПО проводился в образцах из заднего свода влагалища.

Распределение фактических данных оценивали в тестах Колмогорова–Смирнова или Шапиро-Уилка. Сравнение независимых выборок проводили тестами

Стьюдента или Манн-Уитни, $\chi 2$ с поправкой на непрерывность или точным критерием Фишера. Независимые предикторы определены с помощью логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в работе принимался при $p < 0,05$. Эффективность прогностических тестов оценивалась с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ретроспективном исследовании «случай-контроль» установлены факторы, ассоциированные с риском ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод. К таковым у пациенток с ИАЖ <50 мм относятся: возраст старше 35 лет, дефицит массы тела, незарегистрированный брак, половой дебют до 15 лет, хронический пиелонефрит, первые роды при повторной беременности, неразвивающаяся беременность и спонтанные ПР в анамнезе, отсутствие диспансерного наблюдения; длина шейки матки <25 мм в 19-21 неделю гестации, МоМ для PAPP-A ≥2,0 в 11-14 недель гестации, недостаточный рост плода.

Для пациенток с ИАЖ ≥50 мм: употребление табака, поздний выкидыш, длина шейки матки 30-34,9 мм в 11-14 недель гестации.

Выявлены факторы ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, независящие от остаточного объёма АЖ: среднее образование, варикозная болезнь, артифициальные аборты, острые респираторные инфекции, явка на учет позднее 12 недель беременности, МоМ для PAPP-A <0,5, инфекции половых и мочевыводящих путей.

Найдены независимые предикторы ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации для пациенток в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод. Для пациенток с ИАЖ <50 мм: спонтанные ПР в анамнезе (β=4,30, отношение шансов (ОШ)=23,31); хронический пиелонефрит (β=2,17; ОШ=5,37); уровень PAPP-A в 11-14 недель беременности, МоМ (β=0,024; ОШ=0,47).

Независимые предикторы ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации с ИАЖ ≥50 мм: длина шейки матки в 11-14 недель (β=0,19, ОШ=0,35); варикозная болезнь (β=3,12; ОШ=4,18); поздний выкидыш в анамнезе (β=2,46; ОШ=9,91). Предикторы составляют модели прогноза и используются при создании калькуляторов: «Калькулятор расчета риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с ИАЖ <50 мм (≥50 мм)».

Установлены клинико-лабораторные данные, ассоциированные ИАЖ у беременных ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности (таблица 1). Показано, что неблагоприятное течение безводного периода определяется наличием маловодия у пациенток, что согласуется с мнением других авторов [Point F. et al., 2022].

Таблица 1 – Особенности безводного периода при ДПРПО, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатель	Группа I (n=116)	Группа II (n=182)	*p*
Срок гестации на момент ПРПО, недели	30,5 (26,2-32,1)	31,7 (27,4-34,8)	0,030
Безводный период, часы	51,0 (16,8-122,4)	110,2 (24,6-335,3)	0,034
Клинический хориоамнионит	20 (17,24%)	12 (6,59%)	0,003
Выраженное маловодие >3 суток	15 (12,93%)	6 (3,29%)	0,001
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	7 (6,03%)	3 (1,65%)	0,042
Выпадение петель пуповины	3 (2,59%)	3 (1,65%)	0,430
Антенатальный дистресс	43 (37,1%)	37 (20,3%)	0,001
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$/л	15,31 (9,05-21,87)	12,13 (9,02-17,05)	0,007
С-реактивный белок, мг/л	5,20 (3,01-8,19)	3,72 (2,04-5,63)	0,017

Примечания: *p* - значимость различий между группой I и II (тест $\chi 2$ с поправкой Yates или F-тест, критерий Манна-Уитни)

Новорождённые у матерей с ПРПО в 28/0-33/6 недель гестации и ИАЖ <50 мм чаще оценивались <7 баллов по шкале Апгар на 1 (ОШ=1,81) и 5 (ОШ=3,38) минуте, чаще рождались в асфиксии (ОШ=1,80), у них чаще диагностировались: РДС (ОШ=2,22), врождённая пневмония (ОШ=2,42), бронхолёгочная дисплазия (ОШ=3,28), внутрижелудочковые кровоизлияния (ОШ=1,98), а также чаще требовались: перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) (ОШ=2,68), респираторная поддержка (ОШ=2,68) и введение лёгочного сурфактанта (ОШ=2,22), чем у новорождённых, чьи матери были без маловодия.

Риск гибели в перинатальном и позднем неонатальном периоде у детей из группы ПРПО в 28/0-33/6 недель гестации и маловодием, значимо выше (9 (10,22%) против 4 (2,64%); p=0,015; ОШ=4,18), чем в группе пациенток с ИАЖ ≥50 мм. В этой части наши результаты подтверждены данными Souza A.S. et al., (2016).

Во влагалищном секрете пациенток с ИАЖ <50 мм выявлены *Enterococcus faecalis* (52,9%), *Staphylococcus* spp. (47,1%), *Gardnerella* spp. (44,7%), *Bacillus* spp. (38,8%), *Staphylococcus aureus* (37,6%), *Bacillus subtilis* (31,8%), *Escherichia coli*

(30,6%), *Micrococcus* spp. (27,1%), *Enterococcus* spp. (18,8%), *Klebsiella pneumonia* (18,8%), *Staphylococcus epidermidis* (12,9%) и *Enterococcus faecium* (11,8%). Среди пациенток с ИАЖ ≥50 мм выявлены *Enterococcus faecalis* (58,3%), *Staphylococcus* spp. (54,3%), *Gardnerella* spp. (46,6%), *Bacillus* spp. (41,7%), *Candida albicans* (27,2%), *Staphylococcus aureus* (21,3%), *Escherichia coli* (17,5%), *Enterococcus* spp. (12,6%), *Staphylococcus xylosis* (11,6%), *Staphylococcus haemolyticus* (10,7%).

Микробиота у беременных группы с маловодием отличалась значимо более высокой частотой колонизации *Staphylococcus aureus* (ОШ=2,18), *Bacillus subtilis* (ОШ=4,40), *Escherichia coli* (ОШ=2,08) и *Klebsiella pneumoniae* (ОШ=2,83), чем у пациенток с ИАЖ ≥50 мм. В группе с ИАЖ <50 мм количество микроорганизмов в диапазоне от 4 до 6 lg КОЕ (колониеобразующих единиц) /см^3 определено для *Micrococcus* spp, *Streptococcus* spp., *Gardnerella* spp. и *Klebsiella pneumoniae*. В группе с ИАЖ ≥50 мм количество микроорганизмов более 4 lg КОЕ/см^3 не выявлялось.

В группе с маловодием выявлена значимо более высокая частота микроорганизмов с гемолитической активностью (p=0,010), чем у пациенток с ИАЖ ≥50 мм.

Важно, что при попытке культивирования лактобацилл, установлено отсутствие их роста для обеих групп беременных с ПРПО в 24/0-33/6 недель гестации.

Стафилококки в группе с маловодием отличились выделением оксида азота (NO), а у пациенток без маловодия эти бактерии чаще потребляли NO (рисунок 1).

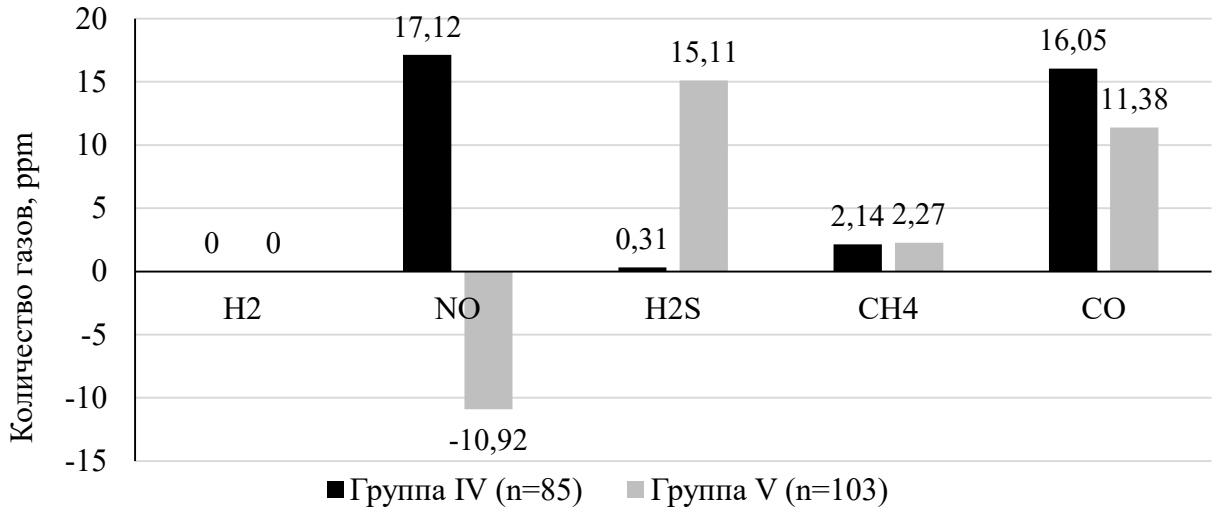

Рисунок 1 – Суммарная продукция/потребление H_2, NO, H_2S, CH_4, CO стафилококками влагалища у беременных с ДПРПО, (медиана значений)

В группе пациенток с ИАЖ <50 мм отмечено в 50 раз меньшее выделение сероводорода (H_2S) (p <0,001), а также значимо меньшее выделение азота (p=0,008), чем в образцах беременных группе с ИАЖ ≥50 мм. Выделение энтерококками молекул водорода (H_2) и NO отмечено только у пациенток с ДПРПО и маловодием (рисунок 2). У пациенток с ИАЖ ≥50 мм энтерококки чаще являлись потребителями NO и продуцировали H_2S, чего не отмечалось у пациенток с ИАЖ <50 мм. Выделение энтерококками углекислого газа при маловодии оказалось меньшим (p=0,016), а выделение монооксида углерода (CO) большим (p=0,030), чем в группе с ИАЖ ≥50 мм.

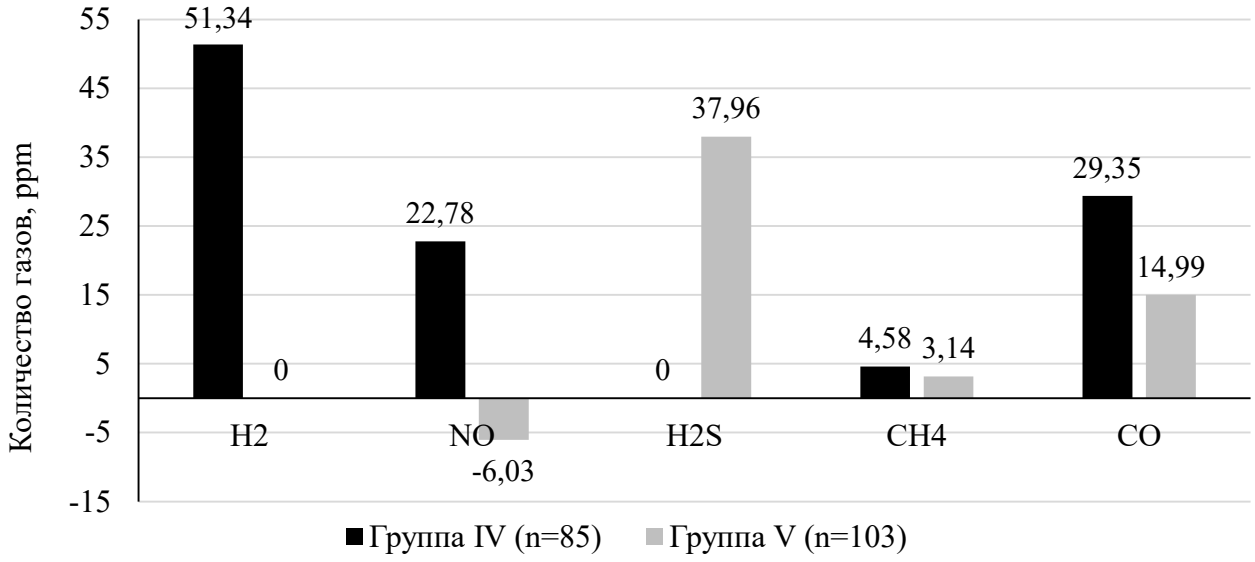

Рисунок 2 – Суммарная продукция/потребление H_2, NO, H_2S, CH_4, CO энтерококками влагалища у беременных с ДПРПО, (медиана значений)

Для пациенток с ИАЖ <50 мм и безводным периодом <72 часов, срок гестации при поступлении с ПРПО (p=0,042), уровень С-реактивного белка (p=0,036), количество нейтрофилов в крови (p=0,041) и нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (НЛС) (p=0,011) были больше, а частота дистресса плода (p=0,008) и количеством лимфоцитов (p=0,034) меньше, чем у респонденток с ИАЖ <50 мм и безводным периодом ≥72 часов. Среди пациенток с ИАЖ ≥50 мм и безводным периодом менее 3-х суток были выше: срок беременности при ПРПО (p=0,038), частота спонтанного начала родов (p=0,010), уровень С-реактивного белка (p=0,020) и НЛС (p=0,038),

чем среди пациенток с ИАЖ ≥50 мм и безводным периодом ≥72 часа.

Установлены независимые предикторы спонтанного начала родов при безводном периоде <72 часов. Так, у пациенток с маловодием вероятности родоразрешения при безводном периоде <72 часов определяется двумя предикторами: сроком беременности при госпитализации с ПРПО (β=1,57, ОШ=4,25) и уровнем НЛС (β=0,97; ОШ=2,09).

Среди пациенток с ИАЖ ≥50 мм вероятность спонтанного родоразрешения при безводном периоде <72 часов определяется тремя предикторами: длиной шейки матки (β=–0,66, ОШ=0,49), уровнем С-реактивного белок (β=0,07; ОШ=1,14) и сроком беременности при госпитализации с ПРПО (β=0,27; ОШ=1,28).

Рассчитанные коэффициенты предикторов составили прогностические модели, которые легли в основу разработанных для клинической практики «Калькуляторов расчёта риска родоразрешения при безводном периоде <72 часов при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и ИАЖ <50 мм (≥50 мм)».

Показано, что только новорождённые у пациенток с ИАЖ ≥50 мм и безводным периодом ≥72 часа оценивались по шкале Апгар на 1 (p=0,012) и 5 (p=0,029) минутах значимо выше, чем дети в подгруппе с безводным периодом <72 часов, чего не отмечено в группах с маловодием. Продолжительность безводного периода ≥72 часов в группе с ИАЖ ≥50 мм ассоциировалась со значимо меньшей частотой госпитализации новорождённых в ОРИТН (ОШ=0,01), а также необходимостью проведения респираторной (ОШ=0,01) и вазопрессорной поддержки (ОШ=0,41), введения лёгочного сурфактанта (ОШ=0,06), чем в подгруппе с безводным периодом <72 часов.

Безводный период ≥72 часов связан с меньшей частотой РДС новорождённых как в группе с ИАЖ <50 мм (ОШ=0,02), так и в группе без маловодия (ОШ=0,14). Однако только в группе с ИАЖ <50 мм и безводным периодом более 3-х суток частота врождённой пневмонии оказалась значимо ниже (ОШ=0,30), чем у женщин с безводным периодом <72 часов.

Определены независимые предикторы реализации ВУИ при ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, таковыми являются: НЛС (β=0,21, ОШ=1,47); С-реактивный

белок (β=0,38; ОШ=2,26); ИАЖ <50 мм (маловодие) (β=1,06; ОШ=4,68). Они включены в прогностическую модель риска реализации ВУИ у недоношенных новорождённых, которая легла в основу «Способа оценки риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» (патент № 2745027 Российской Федерации от 18.03.2021 г.) и «Калькулятора расчёта риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» (рисунок 3).

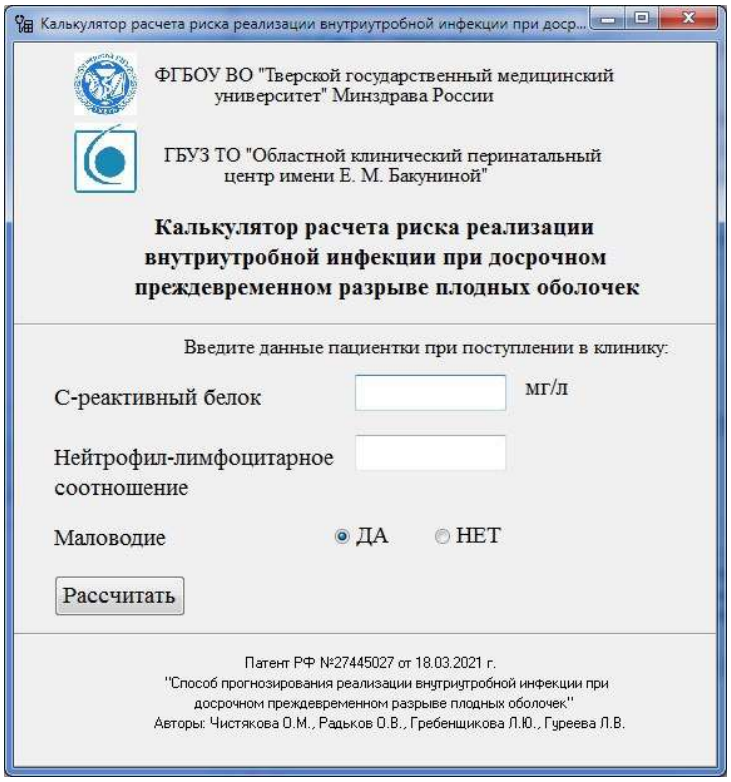

Рисунок 3 - Интерфейс «Калькулятор расчёта риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек»

Представлена акушерская тактика с учётом оценки риска двух вариантов ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности (рисунок 4). Согласно схеме, выполняется оценка степени риска с помощью двух разработанных калькуляторов. При установлении высокой степени риска по одному или обоим вариантам реализации ДПРПО во время беременности, пациенткам рекомендуется назначение препаратов пробиотиков, содержащих лактобактерии, а также прогестерона.

Рисунок 4 – Схема акушерской тактики по результатам оценки риска двух вариантов ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности

Рисунок 5 - Схема акушерской тактика у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации с ИАЖ <50 мм

Представлены схемы персонифицированной акушерской тактики в отношении беременных, госпитализированных с ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации, стратифицированных по остаточному объёму околоплодных вод, при отсутствии противопоказаний к выжидательному ведению безводного периода: у беременных с показателями ИАЖ <50 мм (рисунок 5), а также для пациенток со значениями ИАЖ ≥50 мм (рисунок 6).

Рисунок 6 - Схема акушерской тактика у пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации с ИАЖ ≥50 мм (Б)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определён клинико-анамнестический портрет пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, различающихся остаточным объёмом околоплодных вод, а также перинатальные исходы их гестаций. Выделены независимые предикторы двух вариантов ДПРПО, а также безводного промежутка при ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности в зависимости от остаточного объёма

околоплодных вод. Определен состав влагалищной микробиоты и спектра сигнальных газовых молекул бактерий у пациенток с ДПРПО в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод. Показана роль остаточного объёма АЖ, как наиболее значимого предиктора реализации ВУИ при ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации. Представлена акушерская тактика в отношении пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, основанная на индивидуальном прогнозе акушерского и перинатального риска в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.

Перспективами дальнейшей работы является тестирование и валидация способов прогноза ДПРПО, безводного периода и реализации ВУИ на выборках пациенток в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод, включая мультицентровой формат исследований, а также динамический мониторинг микробиоты влагалища в группах высокого риска по ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности.

ВЫВОДЫ

1. Независимыми предикторами ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности у пациенток с ИАЖ <50 мм являются: спонтанные преждевременные роды в анамнезе (ОШ=23,31); хронический пиелонефрит (ОШ=5,37); уровень PAPP-A в 11-14 недель гестации, измеряемый в MoM (ОШ=0,47), а у беременных с ИАЖ ≥50 мм: длина шейки матки в 11-14 недель гестации, измеряемая в мм (ОШ=0,35); варикозная болезнь (ОШ=4,18) и поздний выкидыш в анамнезе (ОШ=9,91).
2. Остаточный объём околоплодных вод при ПРПО в 24/0-33/6 недель беременности определяет два различных варианта течения безводного периода и исхода недоношенной гестации, когда с маловодием ассоциируются: меньший срок беременности при излитии околоплодных вод (p=0,030); менее продолжительный безводный период (p=0,034); хориоамнионит (ОШ=2,95); дистресс плода (ОШ=2,30), а в отношении новорождённых: оценка по шкале Апгар <7 баллов на 1-ой (ОШ=1,81) и 5-ой минуте (ОШ=3,38); респираторный дистресс-синдром (ОШ=2,22); врождённая пневмония (ОШ=2,42); бронхолёгочная дисплазия (ОШ=3,28); внутрижелудочковые кровоизлияния (ОШ=1,98); необходимость перевода в ОРИТН (ОШ=2,68); проведение респираторной поддержки

(ОШ=2,68); введение лёгочного сурфактанта (ОШ=2,22); частота смерти в перинатальном и позднем неонатальном периоде (ОШ=4,18).

3. Для всех пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации характерны выраженные дисбиотические изменения микробиоты влагалища с превалированием частоты встречаемости *Enterococcus faecalis, Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp. и *Bacillus* spp. при полном отсутствии лактобацилл. Маловодие у беременных с ДПРПО ассоциировано с колонизацией *Staphylococcus aureus* (ОШ=2,18); *Bacillus subtilis* (ОШ=4,40); *Escherichia coli* (ОШ=2,08); *Klebsiella pneumoniae* (ОШ=2,83), а также высоким и умеренным количеством (4 lg КОЕ/см^3 - 6 lg КОЕ/см^3) определения условно-патогенных микроорганизмов. Спектр продуцируемых и потребляемых стафилококками и энтерококками влагалища сигнальных газовых молекул у пациенток с ДПРПО связан с местной воспалительной реакцией в зависимости от остаточного объёма околоплодных вод.
4. Независимые предикторы безводного периода менее 72 часов при ДПРПО у пациенток с ИАЖ <50 мм: срок беременности (ОШ=3,25); нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (ОШ=1,09), а с ИАЖ ≥50 мм: срок беременности (ОШ=1,28); длина шейки матки (ОШ=0,49); уровень С-реактивного белок (ОШ=1,14), определяемые при поступлении в клинику. Пролонгирование гестации более 72 часов у пациенток с ИАЖ ≥50 мм связано с более высокой оценкой новорождённых по шкале Апгар на 1-ой (p=0,012) и 5-ой (p=0,029) минутах, снижением у детей частоты: перевода в ОРИТН (ОШ=0,01); проведения респираторной (ОШ=0,01) и вазопрессорной поддержки (ОШ=0,41); введения лёгочного сурфактанта (ОШ=0,06); респираторного дистресс-синдрома (ОШ=0,14), а у пациенток с ИАЖ <50 мм только со снижением частоты респираторного дистресс-синдрома (ОШ=0,02) и врождённой пневмонии (ОШ=0,30).
5. Остаточный объём околоплодных вод (ОШ=4,68) вместе с уровнем С-реактивного белка (ОШ=2,26) и нейтрофил-лимфоцитарного соотношения (ОШ=1,47) является независимым предиктором реализации внутриутробной инфекции при ДПРПО и обладает в этом отношении наибольшим прогностическим весом.

6. Соблюдение положений разработанной акушерской тактики позволяет определять целевые группы риска клинических вариантов ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности для своевременного проведения в их отношении профилактических мероприятий, а в случае возникновения ДПРПО, учитывая значения остаточном объёме околоплодных вод, оказывать персонализированный комплекс лечебно-профилактических мероприятий по улучшению перинатальных показателей среди пациенток с данным осложнение беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам комплекс регламентированных мероприятий по ведению беременности следует дополнить анализом риска ПРПО в 24/0-33/6 недели гестации по двум вариантам этого осложнения гестации. В ячейки «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости <50 мм» и «Калькулятора расчёта риска ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности с индексом амниотической жидкости ≥50 мм» необходимо ввести индивидуальные данные предикторов. Беременным высокого риска рекомендовать по 200 мг в сутки микронизированного прогестерона до 34 недель беременности и препараты пробиотиков не менее 30 дней.
2. При поступлении в стационар пациенток с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности необходимо стратифицировать по остаточному объёму околоплодных вод и проводить оценку риска родоразрешения при безводном периоде менее 72 часов с помощью «Калькулятора риска родоразрешения при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и безводном периоде менее 72 часов с ИАЖ <50 мм» или «Калькулятора риска родоразрешения при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и безводном периоде менее 72 часов с ИАЖ ≥50 мм». Согласно установленному риску родоразрешения при безводном периоде <72 часов (высокий/низкий) провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий, а также мониторинг матери и плода согласно предложенной акушерской тактике в зависимости от остаточного объема околоплодных вод.

3. Всем беременным, поступающим в стационар с ПРПО в 24/0-33/6 недели беременности, провести сбор данных относительно предикторов реализации ВУИ и с помощью «Калькулятора риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек» (доступен по ссылке okpcto.ru/krrr.php) провести оценку риска реализации ВУИ. Пациенткам низкого риска по реализации ВУИ при отсутствии иных противопоказаний к пролонгированию беременности, следует продолжить наблюдение с объёмом мониторинга матери и плода, зависящим от остаточного объёма околоплодных вод. Беременным высокого риска инициировать проведение междисциплинарного консилиума для уточнения дальнейшей тактики ведения, и проводить мониторинг состояния матери и плода с повышенной кратностью вне зависимости от остаточного объёма околоплодных вод на момент госпитализации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чистякова О.М. Прогнозирование реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, Л.Ю. Гребенщикова, Л.В. Гуреева, О.В. Радьков // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2020. - Т.20, №6. - С. 71-75 **(Перечень ВАК РФ, Scopus).**
2. Чистякова О.М. Клиническое значение маловодия при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, Л.В. Гуреева, О.В. Радьков // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 2 – С. 7-13 **(Перечень ВАК РФ, Scopus).**
3. Гуреева Л.В. Значение ультразвуковой цервикометрии для прогнозирования преждевременных родов у беременных в зависимости от индекса массы тела / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, Л.Ю. Гребенщикова, О.В. Радьков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 5 – С. 90-95 **(Перечень ВАК РФ, Scopus).**
4. Гуреева Л.В. Предикторы исхода беременности при преждевременных родах / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, А.А. Родионов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. - 2021. - № 6. - С.187-190 **(Перечень ВАК РФ).**

5. Чистякова О.М. Микробиологические особенности и перинатальные исходы у пациенток с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек и маловодием / О.М. Чистякова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, О.В. Радьков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т.71, №4. – С. 75-84 **(Перечень ВАК РФ, Scopus).**
6. Чистякова О.М. Газовый спектр сигнальных молекул, выделяемых вагинальными стафилококками от женщин при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек и маловодии / О.М. Чистякова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – Т.69, №6. – С. 294-300 **(Перечень ВАК РФ, Scopus).**
7. **Патент на изобретение № 2745027 Российская Федерация**. Способ оценки риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек: № 2020124960: заявл. 28.07.2020: опубл. 18.03.2021 / Чистякова О.М., Гребенщикова Л.Ю., Радьков О.В., Гуреева Л.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, бюл. №8.–6 с.
8. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020618824**. Программа для прогнозирования развития осложнений у беременных групп высокого риска по преждевременным родам: № 2020618047: заявл. 28.07.2020: опубл. 05.08.2020 / Чистякова О.М., Радьков О.В., Гуреева Л.В.; правообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. – 1 с.
9. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621365**. Клинико-анамнестическая характеристика беременных групп высокого риска по преждевременным родам: № 2020621232: заявл. 28.07.2020: опубл. 05.08.2020 / Чистякова О.М., Радьков О.В., Гуреева Л.В.; правообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. – 1 с.
10. Чистякова О.М. Преждевременные роды: анализ показателей работы Тверского областного клинического перинатального центра имени Е.М. Бакуниной за 5 лет / О.М. Чистякова, О.В. Радьков, Л.Ю. Гребенщикова, Л.В. Гуреева // Материалы XX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». - М., 2019. - С. 85.

11. Чистякова О.М. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных при преждевременным разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, Л.В. Гуреева // Российский педиатрический журнал. - 2020. – Т. 23, № 6. – С. 407.
12. Гуреева Л.В. Современные взгляды на клинико-патогенетические особенности преждевременных родов / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, О.В. Радьков // Верхневолжский медицинский журнал. – 2020. – Т. 19, Вып. 1. – С. 36-40.
13. Chistyakova O.M. Clinical and anamnestic risk factors for infectious diseases in premature newborns / O.M. Chistyakova, L.V. Gureeva // The International Scientific Conference «Topical Issues of Medicine». – Stavropol: StSMU, 2020. – p. 44.
14. Чистякова О.М. Предикторы исхода недоношенной беременности, осложнившейся преждевременным разрывом плодных оболочек / О.М. Чистякова, О.В. Радьков, Л.В. Гуреева // Трансляционная медицина. – 2020. – Прил. №2. – С. 22.
15. Чистякова О.М. Ассоциация маловодия с длительностью латентного периода и маркерами интраамниального воспаления при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, Л.В. Гуреева, О.В. Радьков // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2021. – С. 180-182.
16. Чистякова О.М. Клинико-лабораторные ассоциации у пациенток с маловодием при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, О.В. Радьков, Н.И. Блинова, Л.В. Гуреева // Материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIV Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя». – М., 2021. – С. 59-60.
17. Чистякова О.М. Маловодие при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек: анализ показаний к прекращению выжидательной тактики и перинатальных исходов / О.М. Чистякова // XXIV Международная научная конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье». - С-Пб., 2021. – С. 524-525.
18. Чистякова О.М. Клинико-микробиологические ассоциации маловодия при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, Л.Ю.

Гребенщикова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, О.В. Радьков // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине. –М., 2022.–С.250-251.
19. Чистякова О.М. Клинико-патоморфологические ассоциации досрочного преждевременного разрыва плодных оболочек и реализации внутриутробной инфекции / О.М. Чистякова, Л.Ю. Гребенщикова, О.В. Радьков // Верхневолжский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, №3. – С. 25-28.