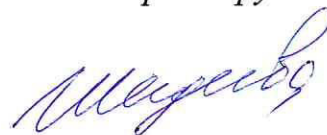


На правах рукописи



ШАДЕЕВА
Юлия Александровна

**СВЕРХРАННИЕ И РАННИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ:
СТРАТЕГИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2020

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

Научный руководитель:

Гурьева Валентина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Каткова Надежда Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ренге Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2020 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.002.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [https:// www. asmu.ru](https://www.asmu.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Переход на новые критерии живорождения требует определения стратегии перинатального риска при преждевременных родах (ПР) (Радзинский В.Е., Князев С.А. и соавт., 2018).

Спонтанные ПР, инициированные разрывом околоплодных оболочек являются одной из важнейших проблем современного акушерства и ассоциируются с высоким уровнем перинатальной и младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности (Савельева Г.М., Сухих Г.Т. и соавт., 2019; American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 188, 2018). Стратегия перинатального риска при сверхранных (22,0-27,6 недель) и ранних (28,0-33,6 недель) преждевременных родах предусматривает прежде всего выделение групп риска женщин, беременность которых может осложниться преждевременным разрывом околоплодных оболочек (ПРПО), частота реализации которого при экстремально недоношенной беременности достигает 70-92% (Баев О.Р., Васильченко О.Н. и соавт., 2015; Lorthе E., Torchin H. et al., 2017). Неблагоприятные последствия для плода при этом в наибольшей степени обуславливают осложнения, ассоциированные с незрелостью и внутриутробной инфекцией (ВУИ), которая является дополнительным специфическим фактором риска неонатальной смертности (НС), респираторных и неврологических осложнений (Артымук Н.В., Елизарова Н.Н. и соавт., 2015; Romero R., Kim C.J. et al., 2015; Thomson A.J., 2019).

В настоящее время международным стандартом ведения беременных с неосложненным ПРПО в сроке сверхранных и ранних ПР рекомендуется пролонгирование беременности с целью увеличения гестационного возраста плода и достижения им большей степени морфофункциональной зрелости (Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э. и соавт., 2018; Bond D.M., Middleton P. et al., 2017; Berger R., Abele H. et al., 2019). Однако в этом случае значительно возрастает риск инфекционно-воспалительных осложнений не только матери, но и новорождённого – с частотой от 16% до 71% (Fujiwara A., Fukushima K. et al., 2014; Beucher G., Charlier C. et al., 2018; Lorthе E., 2018). Для выбора рациональной тактики ведения родов при ПРПО важным моментом является прогнозирование ВУИ. Существующие высокоинформативные методики требуют проведения амнио- и кордоцентеза, в связи с чем использование их ограничено (Ренге Л.В., Баженова Л.Г. и соавт., 2018; Musilova I., Andrys C. et al., 2018; Theis K.R., Romero R. et al., 2020). Выполнение доступных лабораторных тестов, таких как определение уровня лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, позволяют констатировать уже имеющийся воспалительный процесс и не относятся к прогностическим (Сироткина Е.А., 2016; Донников А.Е., Витвицкая Ю.Г. и соавт., 2018; Asadi N., Faraji A., et al., 2019). Поиск объективных предикторов внутриутробной инфекции и безопасного времени пролонгирования беременности при ПРПО особенно актуален в связи с необходимостью проведения антенатальной кортикостероидной терапии (АКТ), доказанный протективный эффект которой сохраняется от 1 до 7 суток (Norberg H., Kowalski J. et al., 2017; Norman M., Piedvache A. et al., 2017).

В связи с ограниченной прогностической эффективностью отдельно взятых предикторов, для повышения чувствительности и специфичности прогноза ВУИ

целесообразным является многофакторное математическое моделирование, с учетом комплексной оценки аманестических, клинических и лабораторных критериев.

Объективный и достоверный прогноз ПРПО, ВУИ и безопасного периода для выжидательной тактики представляют возможность проведения лечебно-профилактических мероприятий на всех этапах помощи и позволяют улучшить перинатальные исходы.

Степень разработанности темы исследования. Тема является недостаточно разработанной как в отечественной, так и в зарубежной медицинской науке. Известно множество работ, посвященных изучению клинико-анамнестических факторов риска ПРПО, но прогностическая эффективность отдельных предикторов крайне низка (Князева Т.П., 2016; Phillips C., Velji Z. et al., 2017; Bouvier D., Forest J.C. et al., 2019). Определение маркеров воспаления в плазме крови женщины (белки острой фазы, про- и противовоспалительные цитокины) с целью прогноза ВУИ обладает невысокой информативностью (Kacarovsky M., Stepan M. et al., 2017; Lee S.Y., Park K.H. et al., 2018). Известные высокоточные методы оценки риска ВУИ плода в практике не используются, учитывая инвазивность техники выполнения (Набережнев Ю.И., Орлова В.С., 2012). Обсуждаются лишь отдельные сообщения о методах прогноза безопасного периода для проведения выжидательной тактики (Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., 2017), чаще предлагается способ прогноза начала преждевременных родов после излития околоплодных вод (Ryu H.K., Moon J.H., et al., 2017; Gezer C., Ekin A. et al., 2017).

Цель исследования. Разработать способ прогнозирования ПРПО, внутриутробной инфекции и безопасного периода выжидательной тактики при сверххранних и ранних преждевременных родах для обоснования стратегии перинатального риска.

Задачи исследования:

1. Оценить исходы беременности в зависимости от срока гестации и продолжительности выжидательной тактики у пациенток при сверххранних и ранних преждевременных родах, инициированных разрывом околоплодных оболочек.
2. Установить факторы риска ПРПО в сроке сверххранних и ранних преждевременных родов и оценить степень их значимости.
3. Определить клинические, ультразвуковые и лабораторные предикторы внутриутробной инфекции плода при пролонгировании сверххранних и ранних преждевременных родов, инициированных разрывом околоплодных оболочек.
4. Разработать шкалы прогноза ПРПО и ВУИ, установить предикторы безопасного периода пролонгирования беременности при сверххранних и ранних ПР с помощью математического моделирования для обоснования лечебно-профилактических мероприятий на этапах акушерской помощи.

Научная новизна исследования. Предложена методика прогнозирования ПРПО с использованием шкалы прогноза на основании многофакторного анализа клинико-анамнестических предикторов с помощью математического моделирования.

Впервые разработана шкала прогноза ВУИ, позволяющая с чувствительностью 91,9% и специфичностью 91,1% прогнозировать риск реализации внутриутробной инфекции плода у женщин при сверххранних и ранних преждевременных родах, инициированных разрывом околоплодных оболочек (патент Российской Федерации (РФ) № 2712308).

Впервые предложена математическая модель расчета безопасного периода для проведения выжидательной тактики с использованием лабораторных показателей в крови – высокочувствительного С-реактивного белка (hs CRP) и интерлейкина 6 (IL-6) (патент РФ № 2716973).

Разработана стратегия перинатального риска при сверхранных и ранних преждевременных родах, обеспечивающая улучшение перинатальных исходов.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Доказана достоверная значимость 12 критериев, совокупность которых позволяет прогнозировать вероятность развития ПРПО и выделять группы риска на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности. Определены 10 предикторов, позволяющие прогнозировать внутриутробную инфекцию плода для обоснования акушерской тактики.

Создана шкала прогноза ПРПО в сроке сверхранных и ранних преждевременных родов, что позволяет стратифицировать пациенток в группы риска для проведения лечебно-профилактических мероприятий на этапе планирования и в течение беременности.

В соответствии со шкалой прогноза ВУИ плода разработан алгоритм выбора активной и выжидательной тактики ведения пациенток при сверхранных и ранних ПР, инициированных излитием околоплодных вод. На основании математического моделирования предложена формула расчета безопасного периода для проведения выжидательной тактики, что позволяет обосновывать своевременную, а значит эффективную антенатальную кортикостероидную терапию. Полученные результаты позволили обосновать стратегию перинатального риска при сверхранных и ранних ПР, направленную на улучшение перинатальных исходов.

Методики прогноза ПРПО, ВУИ и безопасного периода для проведения выжидательной тактики внедрены в работу женской консультации КГБУЗ «Родильный дом № 1» г. Барнаула (акт внедрения от 1 апреля 2020 года) и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (акт внедрения от 3 марта 2020 года).

Результаты исследования используются в лекционном материале при проведении сертификационных циклов и в программах непрерывного медицинского образования, проводимых для врачей на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения РФ (акт внедрения от 2 марта 2020 года).

Методология и методы исследования. Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г., № 266. Научно-исследовательский проект утвержден 18.11.2016 г (протокол № 14), соответствует стандартам биоэтического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все женщины дали письменное согласие на участие в исследовании.

Для достижения поставленной цели и решения задач в период 2016-2019 г.г. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО обследовано 757 женщин Алтайского края.

На I ретроспективном этапе работы проведено одномоментное (поперечное) исследование исходов у 285 беременных со сверхранными и ранними преждевременными родами, инициированными разрывом околоплодных оболочек, в зависимости от продолжительности времени проведения выжидательной тактики и срока гестации. Выполнено ретроспективное исследование «случай-контроль» 312 беременных для оценки клинико-анамнестических факторов риска ПРПО с определением степени их значимости.

На II этапе выполнено проспективное когортное исследование. Установлены клинические, лабораторные и ультразвуковые предикторы ВУИ плода у 160 беременных при сверхранных и ранних преждевременных родах, инициированных разрывом околоплодных оболочек, изучены критерии безопасного периода для проведения выжидательной тактики.

На III этапе разрабатывалась стратегия перинатального риска при сверхранных и ранних ПР с обоснованием лечебно-профилактических мероприятий на этапах планирования, в течение беременности, при подготовке к родам и в процессе родового акта.

В ходе первого и второго этапов работы использовались методики непосредственного опроса и анкетирования женщин, физикальное, лабораторное и инструментальное обследование, сбор данных обменно-уведомительной карты беременной (Ф 113/у), истории родов (Ф 096/у) и истории развития новорождённого (Ф 097/у). Для оценки факторов риска ПРПО и ВУИ плода использованы методы одномерного анализа – показатель отношение шансов (OR) с определением границ 95% доверительного интервала (95% CI) и ROC анализ (Receiver Operating Characteristic) с оценкой численного показателя чувствительности (Se), специфичности (Sp) и площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve), которая характеризует информативность модели. Взаимосвязь безопасного периода проведения выжидательной тактики у женщин с ПРПО на основании лабораторных показателей hs CRP, IL-6, интерлейкина 10 (IL-10) и фактора некроза опухоли α (TNF α) устанавливалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Решение задач третьего этапа выполнено с помощью математического моделирования с использованием многомерного анализа. На основании результатов полученных в ходе одномерного анализа с использованием методов бинарной логистической и множественной линейной регрессии, корреляционного анализа разработаны 2 шкалы прогноза: ПРПО и ВУИ плода, а также создана математическая модель для расчета безопасного времени проведения выжидательной тактики при сверхранных и ранних преждевременных родах. Итогом работы явилась разработка стратегии перинатального риска у женщин при сверхранных и ранних преждевременных родах. Математическое моделирование выполнено с помощью компьютерной программы для статистической обработки SPSS version 20.0 (SPSS Inc., США).

Положения, выносимые на защиту:

1. Выжидательная тактика в течение 7,2 суток в сроке сверхранных и в течение 5,0 суток – в сроке ранних преждевременных родов, инициированных ПРПО, улучшает перинатальные исходы.

2. Разработанная с помощью математического моделирования шкала прогнозирования ПРПО в сроке сверхранных и ранних преждевременных родов

определяет эффективность прогноза в 85,7% случаев с чувствительностью 86,2% и специфичностью 85,1%.

3. При сверхранных и ранних преждевременных родах, инициированных разрывом околоплодных оболочек, риск реализации ВУИ плода следует прогнозировать на основании установленных клинических и ультразвуковых предикторов с учетом высокочувствительного С-реактивного белка (hs CRP) $\geq 6,33$ мг/л, что повышает прогностическую информативность с чувствительностью 91,9% и специфичностью 91,1%.

4. Стратегию перинатального риска и обоснованность лечебно-профилактических мероприятий при сверхранных и ранних ПР определяют: предикторы шкал ПРПО, ВУИ и прогноз безопасного периода для проведения выжидательной тактики.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность научных результатов, полученных при проведении исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций определялись достаточным количеством наблюдений в совокупности с современными методами клинических обследований, использованием актуальных статистических методов обработки данных с помощью профессионального программного обеспечения SPSS version 20.0 (SPSS Inc., США) и MS Excel и применения многофакторного анализа с помощью бинарной логистической и множественной линейной регрессии и математического моделирования.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационной работы представлены к рассмотрению на научно-практических форумах «Неделя науки АГМУ», посвященных Дню российской науки (Барнаул, 2015, 2016, 2017, 2019, 2020 г.г.); III международной конференции «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2017 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию кафедры акушерства и гинекологии АГМУ «60 лет на страже здоровья матери и ребенка», (Барнаул, 2017 г.); XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2018 г.).

Диссертация апробирована на заседании экспертного совета ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России 26 марта 2020 года (протокол № 3).

По теме исследования опубликованы 8 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах из перечня рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. По материалам диссертации получены 2 патента РФ: № 2712308 «Способ оценки степени риска внутриутробной инфекции при сверхранных и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек» от 28.01.2020 г. и № 2716973 «Способ прогнозирования продолжительности латентного периода при сверхранных и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек» от 17.03.2020 г.

Личный вклад автора. Автором лично проведена разработка дизайна исследования, обзор литературных источников, сбор, систематизация и статистическая обработка материала. Выступления на региональных, российских и международных конференциях, подготовка публикаций по материалам исследования, оформление диссертации выполнены автором.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа представлена на 150 страницах машинописного текста, включает 41 таблицу, иллюстрирована 15 рисунками и схемами. Структура содержит введение, 6 глав, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы, приложение. Список литературы состоит из 201 источника, из которых 64 соотечественных и 137 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе первой проанализировано современное состояние вопроса сверхранных и ранних преждевременных родов: эпидемиология, факторы риска, прогнозирование внутриутробной инфекции и ПРПО, выбор тактики при пролонгировании беременности.

В главе второй представлены материалы и методы, используемые в настоящей работе. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В главе третьей рассмотрены особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов в зависимости от срока гестации и продолжительности выжидательной тактики у 285 женщин со сверхранными и ранними ПР, инициированными разрывом околоплодных оболочек.

Пролонгирование беременности после ПРПО, произошедшем в сроке сверхранных преждевременных родов (IA) на 7,2 суток (роды пришлись на 27,0 недель), по сравнению с пациентками у которых роды начались через 2,0 часа после излития вод в сроке 26 недель, снижает риск ранней неонатальной смертности (РНС) в 2,9 раза (OR 0,34; 95% CI: 0,13-0,86, $p=0,026$), неонатальной – в 2,4 раза (OR 0,42; 95% CI: 0,18-0,99, $p=0,047$), преимущественно за счет респираторного дистресс-синдрома (РДС) – в 3,3 раза (OR 0,3; 95% CI: 0,1-0,86, $p=0,043$). Проведение выжидательной тактики в течение 7,2 суток в сроке сверхранных преждевременных родов способствовало также достоверному снижению заболеваемости новорожденных РДС тяжелой степени (59,7%, $p=0,023$), достоверно сокращало среднюю продолжительность искусственной вентиляции легких (Me 5,0 сут. и Me 26,0 сут., $p=0,001$) и уменьшало риск внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) II-III ст в 2,9 раза (OR 0,34; 95% CI: 0,14-0,83, $p=0,021$).

Пролонгирование беременности на 5,0 суток при ПРПО в сроке ранних преждевременных родов, что увеличило срок гестации до 32,0 недель (подгруппа IB), в сравнении с родами, начавшимися в первые 6 часов после излития вод на 31,0 неделе беременности (подгруппа IB) привело к достоверному снижению частоты летальных исходов у новорожденных в результате ВЖК (0 случаев против 5,1%, $p=0,018$) и способствовало увеличению доли детей без РДС (12,9%, $p=0,035$).

Выжидательная тактика в течение 7,2 суток при сверхранных преждевременных родах и в течение – 5,0 суток при ранних преждевременных родах не способствовала увеличению частоты реализации локальных (пневмония) и генерализованных форм внутриутробной инфекции у новорожденных (IA – 33,8 %, $p=0,635$ и ПА – 14,9%, $p=0,061$), однако отмечено нарастание частоты клинического хориоамнионита у матерей при пролонгировании беременности до 7,2 суток (в подгруппе IA – 35,3%), по сравнению с женщинами у которых роды наступили через 2,0 ч после излития вод (ПА – 18,2%, $p=0,031$).

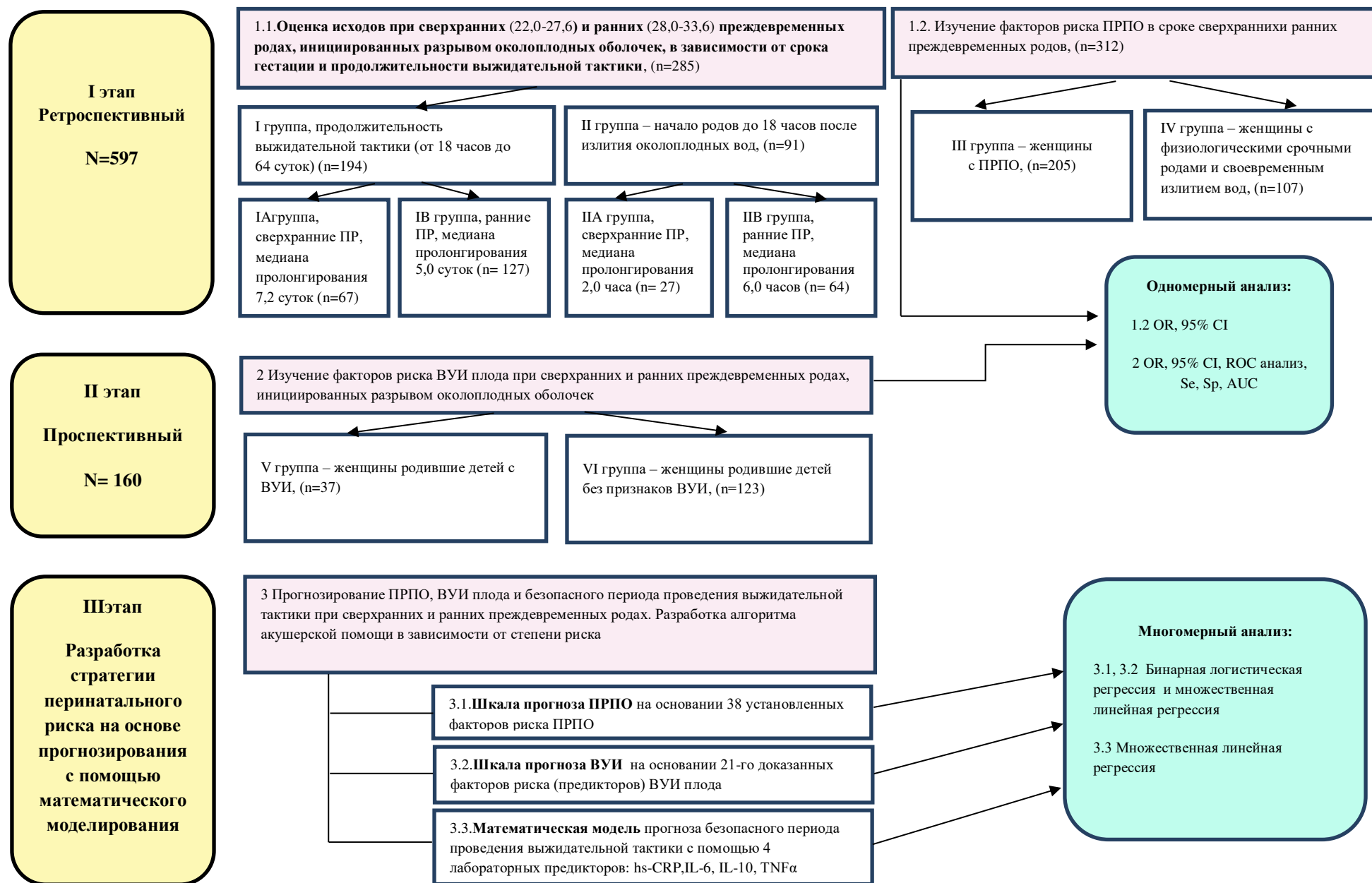


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Установлено, что у пациенток, начало родовой деятельности которых пришлось на ближайшие 2,0 часа после излития вод – при сверхранных ПР и через 6,0 часов – при ранних ПР, достоверно увеличивалась частота быстрых и стремительных родов (II А – 24,2 %, $p=0,048$ и IIВ – 28,4%, $p=0,038$, соответственно), по сравнению с женщинами беременность у которых пролонгировалась.

В главе четвертой по результатам проведенного исследования были определены факторы риска ПРПО в сроке сверхранных и ранних преждевременных родов на основании анализа 104 клинико-анамнестических критериев, имевших место до наступления и в течение беременности, которые изучались с позиции усиления или снижения риска. Получены доказательства по отношению 38 факторов для которых определена степень их значимости с помощью вычисления показателя отношения шансов с определением границ доверительного интервала (OR; 95% CI).

До наступления беременности в большей степени риск ПРПО обуславливают: имеющиеся в анамнезе ПР, возраст старше 35 лет, наличие социально значимых инфекций (туберкулез, сифилис, гепатит С, гепатит В, ВИЧ) и искусственные аборты в анамнезе, а также никотинозависимость и низкий уровень образования (таблица 1).

Таблица 1 – Прегравидарные факторы риска преждевременного разрыва околоплодных оболочек в сроках сверхранных и ранних преждевременных родов

Фактор риска	Частота наличия фактора, %		OR	95% CI	P
	III группа	IV группа			
Социально–гигиенические факторы					
Возраст старше 35 лет	20,0	5,6	4,2	1,7-10,2	0,001
Возраст 21-25 лет	22,9	40,2	0,4	0,3-0,7	0,001
Неполное среднее образ.	18,0	3,7	5,6	1,9-16,3	<0,001
Высшее образование	22,0	45,8	0,3	0,2-0,5	<0,001
Безработные	40,0	23,4	2,1	1,2-3,7	0,003
Служащие	24,4	47,7	0,3	0,2-0,6	<0,001
Замужество	59,5	72,0	0,6	0,3-0,9	0,030
Внебрачная беременность	38,5	27,1	1,7	1,1-2,8	0,044
Никотинозависимость	25,9	5,6	5,8	2,4-14,1	<0,001
Акушерско-гинекологический анамнез					
ВЗОМТ	22,0	9,3	2,7	1,3-5,6	0,006
Хронический цервицит	49,3	27,1	2,6	1,5-4,3	<0,001
Ранний половой дебют	22,0	10,3	2,4	1,2-4,9	0,001
Первобеременные	17,1	30,8	0,5	0,3-0,8	0,005
Первородящие повторнобеременные	16,6	6,5	2,8	1,2-6,6	0,010
Преждевременные роды	18,0	2,8	7,6	2,2-25,3	<0,001
Артифициальный аборт	52,2	29,0	2,6	1,6-4,4	<0,001
Самопроизвольный выкидыш	23,9	11,2	2,4	1,2-4,9	0,007
Рубец на матке	19,0	10,3	2,0	1,1-4,1	0,040
Соматический анамнез					
Хронические заболевания МВС	21,5	12,1	1,9	1,1-3,8	0,040
Кариес	23,9	13,1	2,0	1,1-3,9	0,020
Социально значимые инфекции	13,2	2,8	3,9	1,3-11,4	0,008
Синдром нДСТ	22,9	9,3	2,9	1,4-6,0	0,003

В меньшей степени риск ПРПО повышают: недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ), предстоящие первые роды у повторнобеременных, хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗМОТ), хронический цервицит, искусственный аборт в анамнезе, ранний половой дебют, кариес, рубец на матке после кесарева сечения, хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы (МВС) и социальные причины: безработность, внебрачная беременность.

Факторами, снижающими риск ПРПО доказаны замужество, первая беременность, молодой возраст женщины (21-25 лет), высшее образование, профессиональная принадлежность к категории служащих.

При наступившей беременности максимально риск ПРПО представляют: истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), рецидивирующая угроза прерывания беременности, острые бактериальные инфекции экстрагенитальной локализации, неспецифические вагиниты, многоплодная беременность, сексуально-трансмиссивные инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз). Менее значимыми факторами, повышающими риск ПРПО во время беременности доказаны: гипофункция желтого тела, ретрохориальная гематома, косвенные эхографические признаки инфицирования фетоплацентраной системы (несоответствие толщины и степени зрелости плаценты гестационному сроку по классификации Р. Grannum (1979), многоводие, амниосладж, гиперэхогенные фокусы внутренних органов плода, гепато-вентрикуломегалия), низкая плацентация, анемия, ОРВИ, положительные результаты посевов цервико-вагинального секрета на условно-патогенную микрофлору (УПФ) в диагностически значимых титрах ($\geq 10^5$ КОЕ), умеренная степень тяжести преэклампсии и беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Фактором, снижающим риск ПРПО в течении гестационного процесса является ранняя постановка на диспансерный учет по беременности (таблица 2).

Таблица 2 – Факторы риска преждевременного разрыва околоплодных оболочек в сроках сверхранных и ранних преждевременных родов, реализовавшиеся во время беременности

Фактор риска	Частота наличия фактора, %		OR	95% CI	P
	III группа	VI группа			
Особенности течения настоящей беременности					
Ранняя постановка на Д/учет	74,6	86,0	0,5	0,2-0,9	0,021
Беременность в результате ЭКО	4,4	0	1,6	1,4-2,0	0,030
Многоплодная беременность	10,2	1,9	5,9	1,3-26,0	0,010
Анемия	46,3	25,2	2,5	1,5-4,2	<0,001
ИЦН	37,6	5,6	10,1	4,2-24,3	<0,001
Рецидивирующая угроза прерывания беременности	39,0	7,5	7,9	3,6-17,1	<0,001
ОРВИ	28,8	15,0	2,2	1,2-4,2	0,007
Неспецифические вагиниты	61,0	20,6	6,0	3,4-10,4	<0,001
Острые бактериальные инфекции во время беременности	6,8	0,9	7,1	1,1-59,9	0,020

Продолжение таблицы 2

Фактор риска	Частота наличия фактора, %		OR	95% CI	P
	III группа	VI группа			
Сексуально-трансмиссивные заболевания	44,6	16,1	4,2	2,1-8,2	<0,001
Положительный результат посева вагинального секрета на УПФ ($\geq 10^5$ КОЕ)	35,1	19,8	2,1	1,1-4,1	0,010
Умеренная преэклампсия	8,3	0	1,6	1,6-2	0,005
Результаты ультразвукового обследования					
Гипофункция желтого тела	19,7	6,7	3,4	1,3-8,7	0,007
Ретрохориальная гематома	16,5	5,6	3,3	1,2-9,2	0,001
Низкая плацентация	60,8	33,3	3,1	1,7-5,4	<0,001
Признаки ВУИ	33,1	13,3	3,2	1,6-6,3	0,001

В главе пятой показаны результаты математического анализа 87 прегравидарных и антенатальных факторов риска (предикторов) ВУИ плода. В ходе статистической обработки полученных данных установлено преимущественное значение 21 фактора, имеющих достоверную связь с реализацией ВУИ плода. В качестве *прегравидарных предикторов*, повышающих риск ВУИ имеют значение прежде всего – ВЗОМТ и самопроизвольные выкидыши, хронические воспалительные заболевания МВС, ранний половой дебют, меньшее значение имеют >2-х искусственных аборт и хронические воспалительные заболевания ЛОР органов (таблица 3).

При наступлении беременности из *антенатальных факторов* риск ВУИ определяют: гестационный пиелонефрит, острые инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР органов, рецидивирующая угроза прерывания беременности, бессимптомная бактериурия и сексуально-трансмиссивные заболевания (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), неспецифические вагиниты и ИЦН (таблица 3).

Таблица 3 – Факторы риска внутриутробной инфекции плода при пролонгировании сверхранных и ранних преждевременных родов, инициированных разрывом околоплодных оболочек

Факторы риска	Частота наличия фактора, %		P	OR	95% CI
	V группа	VI группа			
Акушерско-гинекологический анамнез					
ВЗОМТ	56,8	26,0	<0,001	3,7	1,7-8,1
Ранний половой дебют	32,4	14,6	0,015	2,8	1,2- 6,5
>2 искусственных абортов	45,9	27,6	0,036	2,2	1,1-4,7
Самопроизвольные выкидыши	51,4	22,0	0,001	3,7	1,7-8,1
Экстрагенитальные заболевания					
Хронические воспалительные заболевания МВС	35,1	13,0	0,002	3,6	1,5-8,5
Хронические воспалительные заболевания ЛОР органов	29,7	13,8	0,026	2,6	1,1-6,3

Продолжение таблицы 3

Факторы риска	Частота наличия фактора, %		P	OR	95% CI
	V группа	VI группа			
Особенности течения настоящей беременности					
ОРВИ	45,9	25,2	0,016	2,5	1,2-5,4
Гестационный пиелонефрит	29,7	5,7	<0,001	7,1	2,5-19,8
Бессимптомная бактериурия	40,5	11,4	<0,001	5,3	2,2-12,5
Острые инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов	27,0	5,7	<0,001	6,1	2,1-17,5
Неспецифические вагиниты	62,2	39,0	0,013	2,5	1,2-5,4
Сексуально-трансмиссивные заболевания	48,6	17,9	<0,001	4,3	1,9-9,6
Истмико-цервикальная недостаточность	54,1	33,3	0,023	2,4	1,1-4,9
Рецидивирующая угроза прерывания беременности	73,0	32,5	<0,001	5,6	2,4-12,7

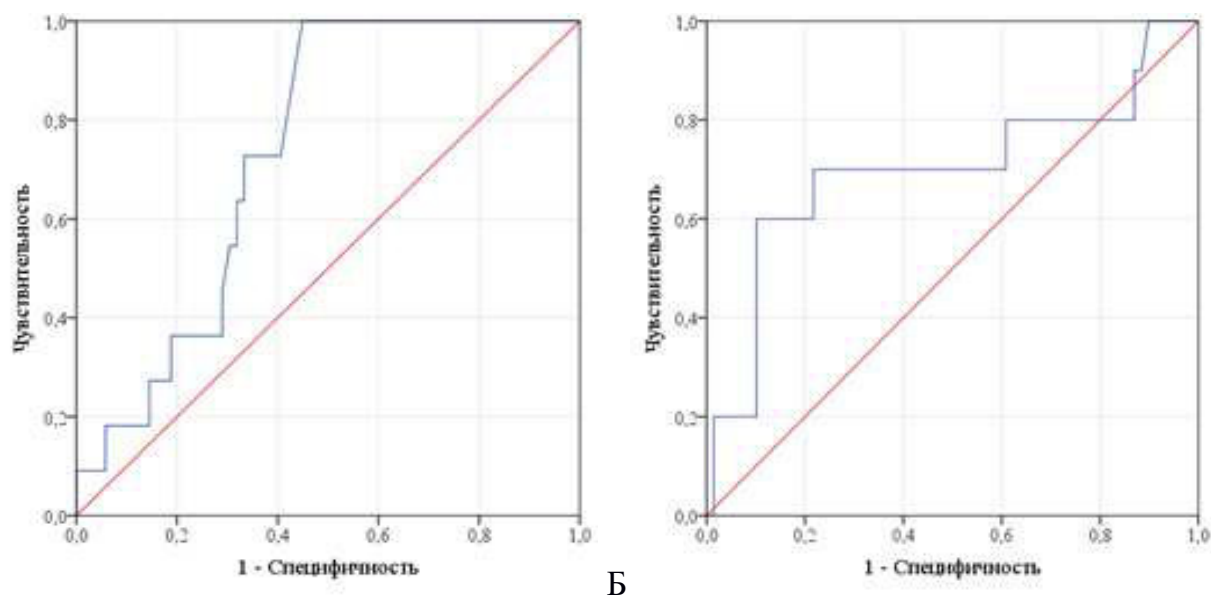
Исследование связи риска ВУИ плода со сроком беременности показало, что более высокий риск ассоциируется с меньшим сроком гестации: при излитии вод, произошедшем в сроке $\leq 27,5$ недель – риск высокий (Se 89,2%, Sp 77,2%, AUC 0,84), в меньшей степени риск ВУИ повышается в сроке гестации на момент родов $\leq 28,5$ недель (Se 81,1%, Sp 75,6%, AUC 0,81).

Риск ВУИ значительно увеличивается при задержке роста плода (ЗРП) – в 17,4 раза (OR 17,4; 95% CI 1,8-171,3, $p=0,014$). Установлены эхографические предикторы ВУИ, доказано, что ультразвуковые признаки инфицирования можно рассматривать только в комплексе – при одновременном сочетании признаков инфицирования плаценты (несоответствие толщины и степени зрелости гестационному сроку), околоплодных вод (наличие амниосладжа и амниотических тяжей) и плода (гепато- и вентрикуломегалия, гиперэхогенные фокусы во внутренних органах плода), риск ВУИ повышается в 7 раз (OR 7,19; 95% CI: 1,85-28,05, $p=0,004$). Риск ВУИ определяет выраженное маловодие после излития околоплодных вод – индекс амниотической жидкости (ИАЖ) ≤ 50 мм (OR 3,33; 95% CI 1,5-7,3, $p=0,002$).

В качестве лабораторных предикторов реализации ВУИ плода доказаны два критерия: концентрация в крови hs-CRP $\geq 6,33$ мг/л (Se 80,0%, Sp 66,7%; AUC 0,75) и уровень IL-6 $\geq 11,76$ пг/мл (Se 70,0%, Sp 78,3%; AUC 0,69). Согласно сравнению значений AUC наибольшей предиктивной эффективностью обладает показатель hs-CRP $\geq 6,33$ мг/л (AUC 0,75 против AUC 0,69), который прежде всего необходимо использовать при прогнозе ВУИ (рисунок 2).

Проведенный корреляционный анализ установил статистически значимую обратную связь умеренной тесноты между концентрацией в сыворотке крови hs-CRP ($\rho=-0,364$; $p=0,001$), провоспалительных цитокинов IL-6 ($\rho=-0,394$; $p<0,001$), фактора некроза опухоли α (TNF α) ($\rho=-0,392$, $p<0,001$) и противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (IL-10) ($\rho=-0,024$, $p=0,024$) с продолжительностью проведения выжидательной тактики у женщин, родивших детей без признаков ВУИ. В связи

с чем, установленные маркеры легли в основу математической модели прогноза безопасного периода для проведения выжидательной тактики.



А – с концентрацией в крови высокочувствительного С-реактивного белка;
Б – интерлейкина 6.

Рисунок 2 – ROC-кривая,
характеризующая взаимосвязь риска внутриутробной инфекции.

В главе шестой представлена стратегия перинатального риска при сверххранних и ранних ПР, построенная на основании математического моделирования прогноза ПРПО, ВУИ и безопасного периода проведения выжидательной тактики. В стратегию заложен, в том числе диагностический алгоритм для обоснования проведения выжидательной и активной тактики.

В основу создания прогностической модели ПРПО и ВУИ легли установленные в ходе одномерного анализа факторы риска. Результаты отбора позволили изначально включить в математическую модель логистической регрессии 38 факторов риска ПРПО и 21 фактор риска ВУИ плода. В ходе регрессионного анализа были определены наиболее информативные 12 предикторов ПРПО и 10 предикторов ВУИ. С целью адаптации полученной модели для использования в практической деятельности выполнено преобразование их с помощью метода множественной линейной регрессии, вследствие чего были получены диагностические коэффициенты (баллы) для каждого из 12 факторов, показывающих степень риска ПРПО и 10 факторов, определяющих вероятность возникновения ВУИ плода. Таким образом, математическое моделирование позволило осуществить интегральный подход в прогнозировании при сочетании клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных предикторов, что повысило объективность прогноза и представилась возможность обоснованно решать задачи, в том числе, лечебно-профилактических мероприятий на этапах акушерской помощи при сверххранних и ранних ПР. На основании математического моделирования разработаны 2 шкалы:

«Шкала прогноза риска ПРПО» (таблица 4) и «Шкала прогноза риска ВУИ плода» (таблица 4).

Таблица 4 – Шкала прогноза риска преждевременного разрыва околоплодных оболочек в сроке сверхранных и ранних преждевременных родов

№ п/п	Фактор риска	баллы
Преградивидарные факторы риска		
1	Преждевременные роды в анамнезе	25
2	Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	17
3	Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	11
4	Недифференцированная дисплазия соединительной ткани	11
5	Хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы	10
Факторы риска, реализовавшиеся во время беременности		
6	Острая бактериальная инфекция (пневмония, лимфаденит, фурункулез, мастит, одонтогенный периостит)	33
7	Истмико-цервикальная недостаточность	27
8	Неспецифический вагинит	27
9	Рецидивирующая угроза прерывания беременности	21
10	Сексуально-трансмиссивные заболевания (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз)	14
11	Острая респираторная вирусная инфекция	14
12	Табакокурение	13
Заключение: риск ПРПО высокий (>57 баллов), низкий (<57 баллов).		

Прогнозировать ПРПО в практической деятельности врача следует с учетом 12 предикторов прогностической шкалы. Оценка степени риска проводится по сумме баллов в соответствии с установленными оценочными баллами каждого фактора (таблица 4). Итоговая сумма ≥ 57 баллов определяет высокий риск ПРПО. Специфичность и чувствительность предикторов ПРПО, составляет 85,1% и 86,2% соответственно.

Выявленные у пациентки факторы позволяют не только определить риск и обосновать тактику, но и составить объем мероприятий по реабилитации на этапе планирования беременности и в течение антенатального наблюдения. Прежде всего эти мероприятия должны быть направлены на санацию очагов хронической инфекции репродуктивной и мочевыделительной систем с восстановлением микрофлоры влагалища и кишечника, устранение управляемых причин невынашивания беременности. Для контроля риска дисбиоза влагалища, показан мониторинг pH с помощью колько-теста. Следует также считать внедрение антитабачных программ среди курящих беременных, как действенное мероприятие профилактики ПРПО, в связи с доказанностью курения в качестве предиктора ПРПО. В группе высокого риска в качестве контроля риска следует рассматривать цервикометрию. Разработанный алгоритм прогнозирования и ведения пациенток с риском ПРПО представлен на рисунке 3.

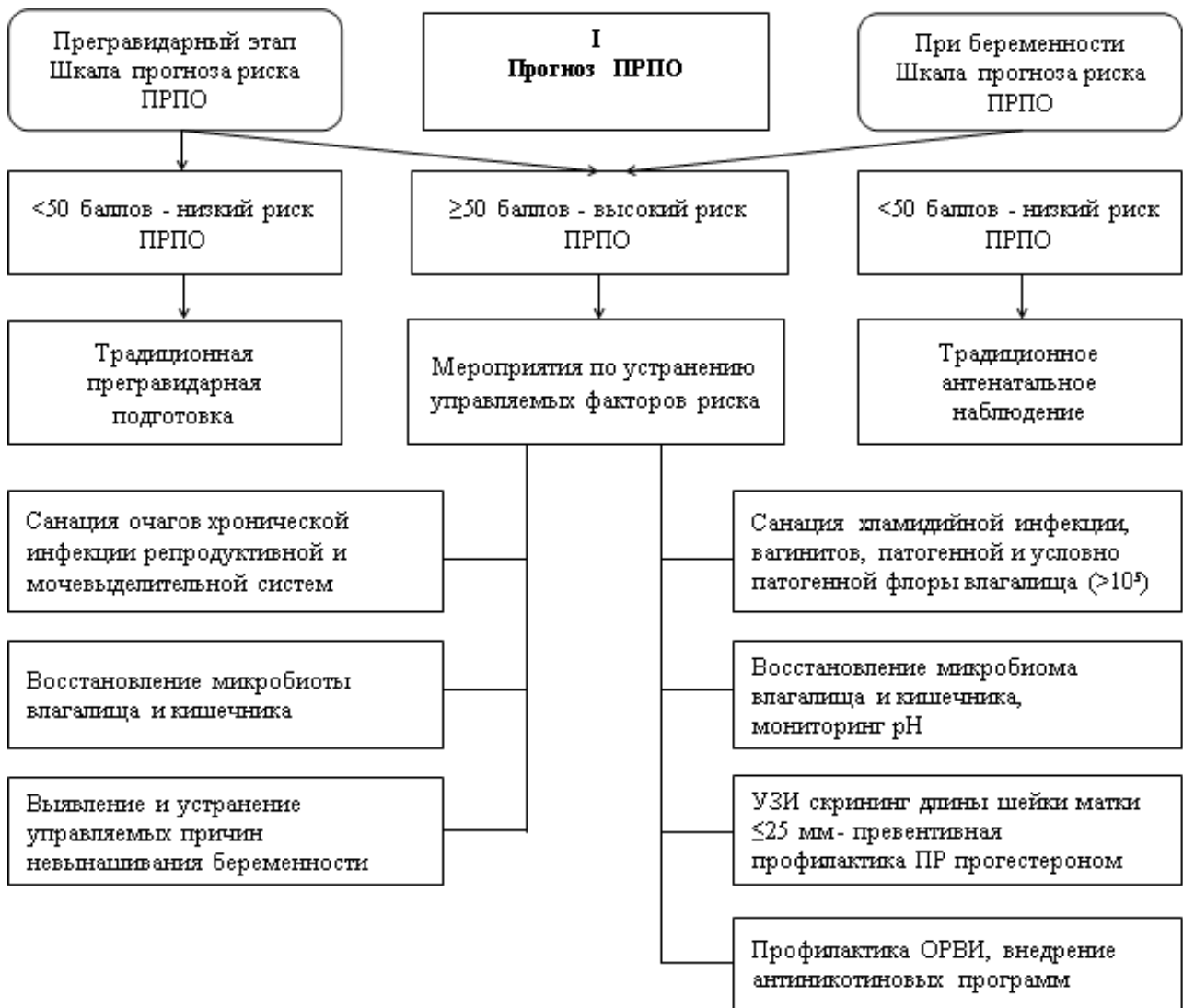


Рисунок 3 – Алгоритм прогнозирования и ведения пациенток с риском ПРПО.

При реализовавшемся излитии вод в сроках сверхранних и ранних ПР пациентки подлежат госпитализации в стационар 3-го уровня. Одновременно с назначением антибактериальной терапии необходимо проводить оценку степени риска ВУИ плода на основании 10 предикторов шкалы прогноза ВУИ (таблица 5). Прогностическая шкала ВУИ была разработана по такому же принципу, на основании математического моделирования, как шкала прогноза ПРПО. При этом специфичность и чувствительность предикторов шкалы прогноза ВУИ более высокая и составляет 91,9% и 91,1%. Для определения прогноза ВУИ, кроме традиционного объема обследования, дополнительно необходимо проведения исследования концентрации hs-CRP. Высокий риск представляют беременные у которых имеется суммарное количество баллов ≥ 62 .

При разрыве околоплодных оболочек и высоком риске ВУИ пролонгирование беременности не показано, необходима антенатальная кортикостероидная терапия за сутки до родов и нейропротекция сульфатом магния с началом родовой деятельности. Роды следует проводить с эпидуральной анальгезией, в качестве метода выбора обезболивания и мероприятия профилактики быстрых и стремительных родов.

Таблица 5 – Шкала прогноза риска внутриутробной инфекции плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, инициированных разрывом околоплодных оболочек

№ п/п	Фактор риска	Баллы
Анамнестические данные		
1.	Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	16
2.	Самопроизвольные аборты	11
Осложнения настоящей беременности		
3.	Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроке $\leq 27,5$ недель	21
4.	Рецидивирующая угроза прерывания беременности	15
5.	Истмико-цервикальная недостаточность	5
Проявления инфекции во время беременности		
6.	Гестационный пиелонефрит	16
7.	Острые респираторные вирусные инфекции	12
Ультразвуковые предикторы		
8.	Задержка роста плода	25
9.	Сочетание признаков инфицирования плаценты околоплодных вод и плода	21
Лабораторные предикторы		
10.	Концентрация $hs\text{-}CRP \geq 6,33$ мг/л	12
Сумма баллов:		
Заключение: риск внутриутробной инфекции высокий (≥ 62 баллов), низкий (< 62 баллов).		

При низком риске ВУИ показана выжидательная тактика, в этом случае возникает необходимость прогноза безопасного периода пролонгирования беременности. Для обоснования критериев прогноза был использован другой метод математического моделирования, а именно множественная линейная регрессия, которая дает возможность рассчитывать значения искомой количественной переменной, в зависимости от нескольких независимых количественных показателей с учетом степени их информативности. На этапе построения модели рассматривались установленные в качестве прогностических лабораторных критериев 4 показателя – $hs\ CRP$, $IL-6$, $TNF\ \alpha$ и $IL-10$, которые были включены в множественную линейную регрессию, доказательства получили только два предиктора – $hs\text{-}CRP$ и $IL-6$, которые вошли в модель прогноза с установленными диагностическими коэффициентами для каждого из них. Расчет безопасного времени проводится по представленной формуле (1) (математической модели):

$$Y_{ДБП} = 450,1 - 14,84 \times X_{hs\text{-}CRP} - 14,54 \times X_{IL-6}, \quad (1)$$

где $Y_{ДБП}$ – продолжительность времени проведения выжидательной тактики в часах;

$X_{hs\text{-}CRP}$ – концентрация $hs\ CRP$ (мг/л);

$X_{IL\ 6}$ – концентрация $IL-6$ (пг/мл).

В связи с доказанными критериями, для расчета безопасного времени пролонгирования беременности дополнительно следует определить уровень $IL-6$

в крови у женщины с низким риском ВУИ (<62 баллов) и определить тактику в зависимости от прогноза. При прогнозируемой длительности выжидательной тактики более 7 суток необходимо отсрочить антенатальную кортикостероидную терапию и начать ее проведение в «окно эффективности» – с учетом доказанного максимального протективного эффекта в пределах от 1 до 7 суток. С началом родовой деятельности показана магниевая нейропротекция, в качестве обезболивания и профилактики быстрых и стремительных родов – эпидуральная анальгезия. Алгоритм ведения пациенток с ПРПО при сверхранних и ранних преждевременных родах представлен на рисунке 4.

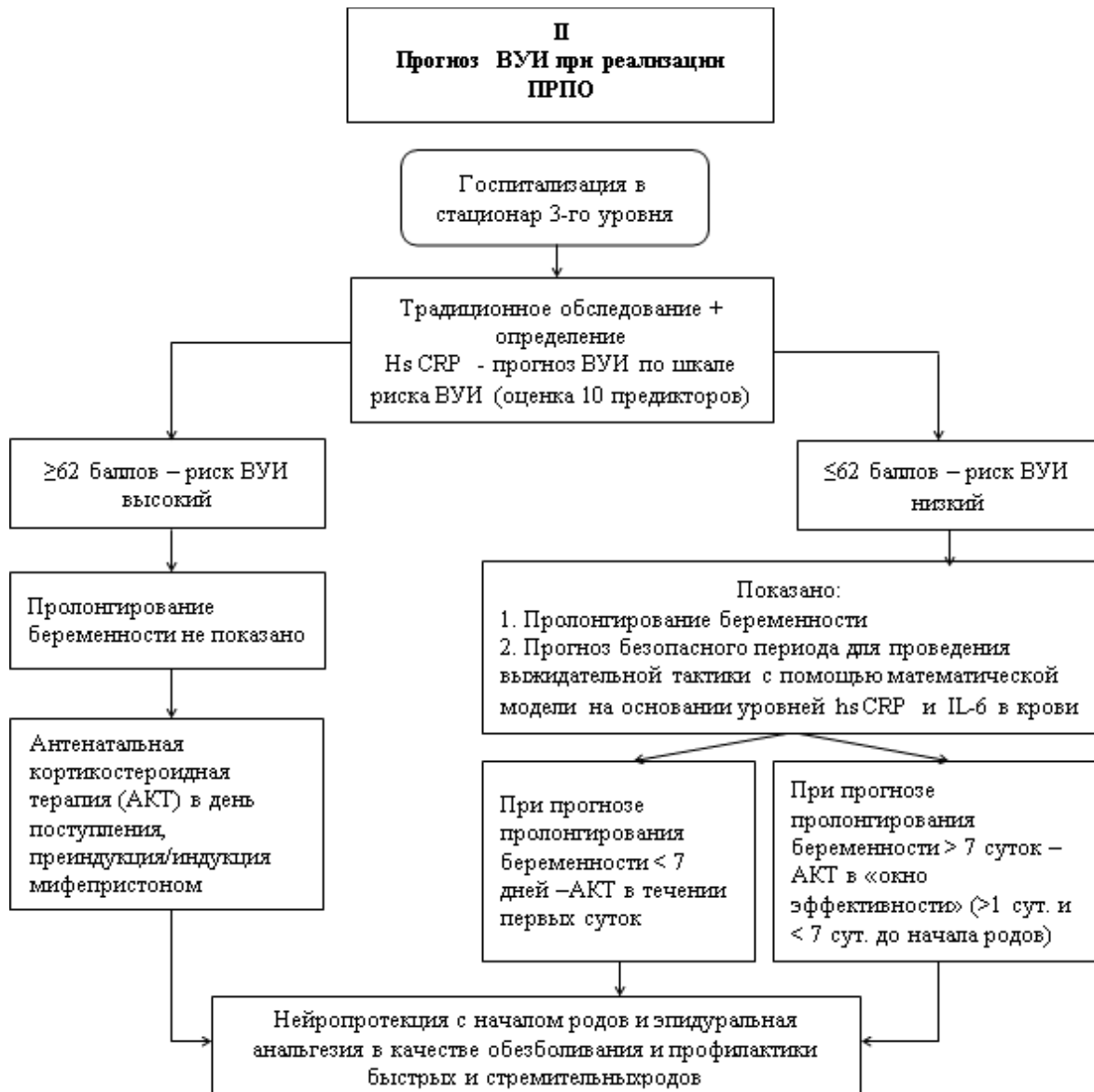


Рисунок 4 – Алгоритм ведения пациенток с ПРПО при сверхранних и ранних преждевременных родах.

Таким образом, высокая специфичность и чувствительность предлагаемых предикторов для прогноза ПРПО, ВУИ и безопасного периода проведения выжидательной тактики при сверхранних и ранних ПР, позволяют проводить обоснованный объем помощи: при риске ПРПО на всех этапах (при планировании

беременности, антенатальном наблюдении), также – при разрыве плодных оболочек, на этапах предродовой подготовки в группах высокого и низкого риска ВУИ, и в течение процесса родоразрешения при угрозе быстрых и стремительных ПР. Особую актуальность при реализации ПРПО, представляет расчет безопасного периода проведения выжидательной тактики, так как он определяет благоприятные перинатальные исходы вследствие увеличения степени морфофункционального созревания плода и исключения возможности его инфицирования – двух основополагающих факторов, обеспечивающих жизнеспособность новорожденного при сверхранных и ранних ПР.

ВЫВОДЫ

1. При сверхранных ПР, инициированных разрывом околоплодных оболочек, пролонгирование беременности на 7,2 суток способствует снижению риска неонатальной смертности в 2,4 раза (OR 0,42; 95% CI: 0,18-0,99), ранней неонатальной в 2,9 раза (OR 0,34; 95% CI: 0,13-0,86), летальных исходов по причине РДС в 3,3 раза (OR 0,3; 95% CI: 0,1-0,86), также снижает заболеваемость новорожденных РДС тяжелой степени (59,7%, $p=0,023$) и риск ВЖК II-III степени в 2,9 раза (OR 0,34; 95% CI: 0,14-0,83). При ранних ПР, осложненных ПРПО, пролонгирование беременности в течение 5,0 суток уменьшает частоту летальных исходов по причине ВЖК ($p=0,018$) и увеличивает долю детей без РДС (12,9%, $p=0,035$).

2. Пролонгирование беременности в течение 7,2 суток ассоциируется с более высокой частотой хориоамнионита (35,3%, $p=0,031$) у женщин при сверхранных ПР. При отсутствии условий пролонгирования, начавшиеся спонтанные роды в первые 2,0 часа при сверхранных и 6,0 часов – при ранних ПР, осложняются быстрым и стремительным их течением (24,2%, $p=0,048$ и 28,4%, $p=0,038$).

3. В качестве факторов, увеличивающих риск ПРПО в сроке сверхранных и ранних ПР следует учитывать: преждевременные роды в анамнезе, повышающие риск – в 7,6 раза (OR 7,6; 95% CI: 2,2-25,3), никотинозависимость матери – в 5,8 раза (OR 5,82; 95% CI: 2,4-14,1), неполное среднее образование – в 5,6 раза (OR 5,6; 95% CI: 1,9-16,3); осложнения текущей беременности: ИЦН – в 10 раз (OR 10,1; 95% CI: 4,2-24,3), рецидивирующая угроза прерывания беременности – в 7,9 раза (OR 7,9; 95% CI: 3,6-17,1), острые бактериальные инфекции – в 7,1 раза (OR 7,1; 95% CI: 1,1-59,9), многоплодие – в 5,9 раза (OR 5,9; 95% CI: 1,3-26,0).

4. При формировании группы риска ВУИ необходимо использовать следующие факторы, увеличивающие шансы внутриамниотической инфекции: гестационный пиелонефрит – в 7 раз (OR 7,01; 95% CI: 2,48-19,81), перенесенные во время беременности острые воспалительные заболевания ЛОР органов – в 6 раз (OR 6,13; 95% CI: 2,14-17,5), рецидивирующая угроза прерывания беременности – в 5,6 раза (OR 5,6; 95% CI: 2,4-12,7), срок гестации $\leq 27,5$ недель на момент ПРПО (Se 89,2%, Sp 77,2%, AUC 0,84); ультразвуковые маркеры: задержка роста плода – в 17 раз (OR 17,4; 95% CI: 1,77-171,3), одновременное сочетание признаков инфицирования плаценты, околоплодных вод и плода – в 7 раз (OR 7,19; 95% CI: 1,85-28,05); в качестве лабораторного критерия – концентрацию в крови женщин $hs\text{-CRP} \geq 6,33$ мг/л (Se 80,0%, Sp 66,7%, AUC 0,75).

5. Для обоснования стратегии перинатального риска при сверхранных и ранних ПР, на основе математического моделирования разработаны шкалы прогноза ПРПО и ВУИ плода, позволяющие определять объем лечебно-профилактических мероприятий на прегравидарном и антенатальном этапах, а также модель прогноза безопасного периода выжидательной тактики для выбора оптимального времени проведения АКТ и нейропротекторной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе планирования беременности, в группах риска ПР с целью профилактики ПРПО следует рассчитать вероятность излития околоплодных вод с помощью шкалы прогноза и при высоком риске – с суммой баллов более 57, необходимо разработать индивидуальный план обследования и лечебно-профилактических мероприятий с учетом установленных факторов.

2. При реализовавшемся ПРПО в сроке сверхранных и ранних ПР, одновременно с назначением антибактериальной терапии и традиционным обследованием, необходимо дополнительно определить уровень hs CRP в крови женщин, оценить ультразвуковые предикторы внутриамниотического инфицирования и рассчитать риски в соответствии со шкалой прогноза ВУИ. Высокий риск представляют женщины с суммой баллов более 62, при котором пролонгирование беременности не проводится, необходимы профилактика РДС кортикостероидами за сутки до родоразрешения, преиндукция/индукция родов мифепристоном и нейропротекция сульфатом магния с началом родовой деятельности. Роды проводить с эпидуральной анальгезией, как метода выбора обезболивания и мероприятия профилактики быстрых и стремительных родов.

3. При низком риске ВУИ показана выжидательная тактика. В этом случае кроме hs CRP, требуется определить концентрацию IL-6 и рассчитать безопасное время проведения выжидательной тактики с помощью формулы (1):

$$Y_{\text{ДБП}} = 450,1 - 14,84 \times X_{\text{hs-CRP}} - 14,54 \times X_{\text{IL-6}},$$

где $Y_{\text{ДБП}}$ – длительность безводного периода в часах;

$X_{\text{hs-CRP}}$ – концентрация hs-CRP в сыворотке крови (мг/л);

$X_{\text{IL-6}}$ – концентрация IL-6 в сыворотке крови (пг/мл).

При прогнозируемой длительности выжидательной тактики более 7 суток необходимо отсрочить АКТ и начать ее проведение в «окно эффективности» – с учетом доказанного максимального протективного эффекта в пределах от 1 до 7 суток. С началом родовой деятельности необходима магниевая нейропротекция, а в качестве обезболивания и профилактики быстрых и стремительных родов – эпидуральная анальгезия.

Перспективы исследования заключаются в дальнейшем изучении факторов риска сверхранных и ранних преждевременных родов, повышения возможности объективного прогноза осложнений и научного обоснования технологий повышающих пролонгирование беременности и снижения перинатальной патологии, обусловленной незрелостью и инфицированием плода.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Гурьева, В.А. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22-34 недели / В.А. Гурьева, Ю.А. Шадеева, Т.Н. Чугунова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – № 8. – С. 84-92.
2. Шадеева, Ю.А. Прогнозирование риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22-34 недели на этапе планирования беременности и в раннем антенатальном периоде / Ю.А. Шадеева, В.А. Гурьева, Н.В. Евтушенко // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 80, № 1.1. – С. 200-208.
3. Боровков, В.А. Беременность не на месте / В.А. Боровков, Ю.А. Шадеева, Е.Г. Ершова, Т.С. Таранина, Н.А. Абзалова, Н.П. Гольцова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. – Т. 44, № 1. – С. 95-99.
4. Гурьева, В.А. Перинатальные исходы при сверхранных и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом плодных оболочек / В.А. Гурьева, Ю.А. Шадеева, Н.В. Евтушенко // Дневник казанской медицинской школы. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 142-152.
5. Гурьева, В.А. Риски развития внутриутробного инфицирования при ранних и сверхранных преждевременных родах, осложненных разрывом плодных оболочек / В.А. Гурьева, Ю.А. Шадеева, Н.В. Евтушенко // Наука в современном информационном обществе : материалы XVII междунар. науч.-практ. конф. (North Charleston, USA, 12-13 ноября 2018 г.). – CreateSpace, 2018. – С. 16-21.
6. Гурьева, В.А. Риски развития хориоамнионита при преждевременном разрыве плодных оболочек на сроках беременности 22-34 недели / В.А. Гурьева, Ю.А. Шадеева, Н.В. Евтушенко, Ю.А. Дударева, Л.А. Хорева // Национальное здоровье. – 2018. – № 1. – С. 34-47.
7. Ершова, Е.Г. Прогрессирующая внематочная беременность 40,4 недели после разрыва рудиментарного маточного рога с выходом плода в брюшную полость: случай клинического наблюдения / Е.Г. Ершова, В.А. Боровков, Ю.А. Шадеева, Т.С. Таранина, Н.А. Абзалова, Н.П. Гольцова // Бюл. мед. науки. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 62-66.
8. Шадеева, Ю.А. Факторы риска внутриутробной инфекции при сверхранных и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек / Ю.А. Шадеева, В.А. Гурьева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – Т. 79, № 4. – С. 33-39.
9. Патент № 2712308 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 5/145, А61В 8/12. Способ оценки степени риска внутриутробной инфекции при сверхранных и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек : № 2019107844 : заявл. 19.03.2019 : опубл. 28.01.2020 / Гурьева В.А., Шадеева Ю.А., Евтушенко Н.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ. – Бюл. 4.
10. Патент № 2716973 Российская Федерация, МПК G01N33/49. Способ прогнозирования продолжительности латентного периода при сверхранных и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек : № 20191114247 : заявл. 07.05.2019 : опубл. 17.03.2020 / Гурьева В.А., Шадеева Ю.А., Евтушенко Н.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ. – Бюл. 8.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТ	– антенатальная кортикостероидная терапия
ВЖК	– внутрижелудочковые кровоизлияния
ВЗМОТ	– воспалительные заболевания органов малого таза
ВУИ	– внутриутробная инфекция
ИАЖ	– индекс амниотической жидкости
МВС	– мочевыделительная система
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ПР	– преждевременные роды
ПРПО	– преждевременный разрыв околоплодных оболочек
РДС	– респираторный дистресс синдром
РФ	– Российская Федерация
УПФ	– условно-патогенная флора
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
AUC	– Area Under Curve – площадь под ROC-кривой
CI	– Confidence Intervals – доверительный интервал
hs-CRP	– высокочувствительный С-реактивный белок
IL	– интерлейкин
Me	– mediana – медиана
OR	– Odds Ratio – отношение шансов
p	– уровень значимости
Q1-Q3	– интерквартильный размах
ROC	– Receiver Operating Characteristic – характеристическая кривая обнаружения
TNF α	– фактор некроза опухоли альфа