

Григорьева Екатерина Юрьевна

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК:
РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ
В ПРОГНОЗЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Барнаул – 2020

Работа выполнена в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей – филиале Федерального государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Ренге Людмила Владимировна**

Научный консультант:

доктор биологических наук **Зорина Вероника Николаевна**

Официальные оппоненты:

Тирская Юлия Игоревна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Омск), кафедра акушерства и гинекологии №2, профессор

Юрьев Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск), кафедра акушерства и гинекологии, профессор

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

Защита диссертации состоится « » 2021 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.002.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; <https://www.asmu.ru/nauka-i-innovatsii/ds/>).

Автореферат разослан « » 202 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), провоцирующий преждевременные роды, является актуальной проблемой акушерства и неонатологии и составляет от 38 до 51% всех преждевременных родов (Артымук Н.В., 2015). Фактически каждый десятый ребенок рождается преждевременно (Скрипниченко Ю.П., 2014) почти треть из них умирает, а среди выживших высок процент инвалидизации (43,8%) (Howson C. et al., 2012). В России данная проблема значима в связи с переходом с апреля 2012 г. на критерии живорождения ВОЗ (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 декабря 2011 №1687Н).

Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку преждевременных родов (Сухих Г.Т., 2014). Известно, что 30-40% преждевременных родов обусловлены наличием инфекции у матери – каждая третья пациентка с ПРПО при недоношенной беременности имеет положительные результаты бактериальных посевов содержимого из генитального тракта (Сидельникова В.М., 2010; Скрипниченко Ю.П., 2014; Шафиева К.А., 2019).

ПРПО примерно в 36 % случаев сопровождается внутриматочной инфекцией, чаще всего не имеющей клинических проявлений (Курносенко И.В., 2018), значимость инфекции в преждевременных родах снижается с увеличением срока беременности: в 22-27 недель беременности лидирует инфекционный фактор и врожденная патология – инфекционные фетопатии, в 28-33 недели инфекция обнаруживается в 50% случаев, с 34 недель преждевременные роды могут быть обусловлены множеством причин, не связанных с инфекцией (Desai S. et al., 2012). Необходимо учитывать, что далеко не все инфицированные женщины и носительницы условно-патогенной флоры рожают внутриутробно инфицированных детей (ВУИ) – плацентарный барьер препятствует инфицированию плода от матери (Desai S. et al., 2012). В то же время ПРПО часто приводит к манифестации инфекции с развитием хориоамнионита, септицемии, эндометрита или неонатального сепсиса, легочной гипоплазии, респираторному дистресс-синдрому плода, контрактурам и деформации (Desai S. et al., 2012). В этой связи крайне актуальным является поиск маркеров ВУИ, позволяющих оценить степень риска и принять обоснованное решение по тактике ведения беременности и времени родоразрешения при ПРПО в сроке до 34 недель гестации. Разработка объективных критериев прогнозирования реализации ВУИ плода и тактики ведения пациенток с ПРПО позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Степень разработанности темы исследования. Тема исследования недостаточно разработана как в отечественном, так и в зарубежном научном обществе. Работы по оптимизации тактики ведения беременных женщин известны, но применявшиеся методы либо инвазивны для плода, требуют значительных финансовых затрат и высокой квалификации исполнителей при проведении длительных тестов, либо описанные методы дают возможность прогнозировать только общий исход беременности, не позволяя оценить состояние плода (Артымук Н.В., 2016) и учитывают показатели, отличающиеся значительной индивидуальной вариабельностью (уровни цитокинов и аутоантител), способной оказать серьезное влияние на достоверность получаемых результатов (Тареева Т.Г., 2005). Описан способ прогнозирования продолжительности безопасного периода пролонгирования беременности при сверххранних и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек (Шадеева, Ю.А., 2020), при котором производится забор венозной крови с определением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и провоспалительного цитокина ИЛ-6 методом твердофазного ИФА, однако степень тяжести инфекционного процесса у плода не учитывается (Гурьева В. А., 2020).

На сегодняшний день фактически не существует четких критериев диагностики и прогноза тяжести ВУИ плода, тактики ведения беременности и времени родоразрешения при преждевременном разрыве плодных оболочек с учетом персонализированного подхода к пациентке, что явилось поводом для проведения настоящей работы.

Цель исследования. Разработка эффективных прогностических критериев оценки степени тяжести внутриутробной инфекции недоношенного новорожденного для определения тактики ведения беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации.

Задачи исследования:

1. Определить клинические предикторы тяжести внутриутробной инфекции новорожденных детей от матерей с преждевременным разрывом плодных оболочек в 24-33 недели гестации.

2. Исследовать в сыворотке крови беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации концентрации регуляторно-транспортных белков: лактоферрина (ЛФ), альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ), альфа1-антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ) и альбумина (АЛБ), проследить их динамику (с момента излития вод до родоразрешения) и взаимосвязь со степенью тяжести внутриутробной инфекции новорожденных.

3. Определить в околоплодных водах беременных с ПРПО (в 24-33 недели гестации) уровни регуляторно-транспортных белков (α 2-МГ, α 1-АТ, ЛФ, АЛБ) и их значимость в прогнозировании внутриутробной инфекции новорожденных. Определить диагностическое значение данных показателей в пуповинной крови новорожденных в оценке тяжести течения внутриутробной инфекции.

4. Разработать программу для ЭВМ с использованием максимально значимых клинических и иммунологических маркеров, полученных путем математического моделирования для прогнозирования тяжести ВУИ с целью определения тактики ведения беременности при ПРПО в 24-33 недели гестации.

Научная новизна. Установлена прогностическая значимость уровней α 2-МГ, α 1-АТ, альбумина и лактоферрина в сыворотке крови, околоплодных водах беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации в качестве маркеров наличия или отсутствия ВУИ и оценки. Доказаны предикторы генерализованной формы внутриутробной инфекции плода и недоношенного новорожденного в качестве низких уровней α 2-МГ и α 1-АТ в сыворотке крови беременных и повышенным уровнем α 2-МГ в околоплодных водах у беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации.

Установлены маркеры локализованной формы ВУИ, характеризующиеся повышенными концентрациями α 2-МГ и α 1-АТ в сыворотке крови беременных, в качестве дополнительного критерия прогноза локализованной формы определен повышенный сывороточный уровень лактоферрина.

Выявлена взаимосвязь повышения концентрации острофазового лактоферрина со снижением уровня ингибитора протеиназ – α 1-АТ в пуповинной сыворотке новорожденных с тяжелой генерализованной формой ВУИ, что указывает на снижение антипротеазной активности на фоне развития воспаления в реализации ВУИ.

Разработана программа для ЭВМ «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» на основе уровней регуляторно-транспортных белков у беременных, позволяющая с высокой долей вероятности оценить риск ВУИ и определить тактику безопасного пролонгирования беременности или своевременного родоразрешения.

Практическая значимость. На основании полученных данных разработана программа ЭВМ «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации», обоснована необходимость внедрения в практику определения содержания ЛФ, α 2-МГ, α 1-АТ в крови и околоплодных водах беременных с ПРПО в качестве дополнительных

прогностических критериев тяжести внутриутробной инфекции у плода и новорожденного с точностью прогнозирования более 90%. Создан комплексный алгоритм тактики ведения беременности, что позволяет увеличить срок безопасного пролонгирования беременности или, напротив, провести скорейшее родоразрешение, не утяжеляя состояние плода и матери, а также начать лечение ребенка своевременно, с первых минут жизни, так как для плода и здоровья будущего ребенка чрезвычайно важна каждая неделя внутриутробной жизни.

Методология и методы исследования. Для разработки эффективных прогностических критериев оценки степени тяжести ВУИ при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации в период 2015-2019 гг. на базе родильного дома Государственного Автономного Учреждения Здравоохранения Кемеровской Области «Новокузнецкий Перинатальный Центр» и женской консультации №1 Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения Кемеровской Области «Городская Клиническая Больница №2», а также на базе научно-исследовательской иммунологической лаборатории НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России обследовано 412 беременных женщин в 24-33 недели гестации, 119 из которых включены в научный анализ, согласно критериям включения, исключения и законченности набранной коллекции биологических жидкостей.

У включенных в исследование беременных женщин изучены анамнестические данные, проведены стандартные клинико-лабораторные исследования, а также исследования сыворотки крови, околоплодных вод и пуповинной сыворотки на содержание регуляторно-транспортных белков: лактоферрина, $\alpha 2$ -макроглобулина, $\alpha 1$ -антитрипсина и альбумина. В составе изучаемых биологических жидкостей перечисленные показатели определялись в группах сравнения с момента спонтанного излития околоплодных вод, а также в динамике до родов. Сопоставлены результаты клинического состояния новорожденных.

С помощью статистического анализа, математического моделирования, установлены предикторы локализованной и генерализованной формы ВУИ при ПРПО в 24-33 недели гестации. Разработана компьютерная программа по пренатальной диагностике внутриутробной инфекции.

Итогом работы явилась разработка алгоритма тактики ведения беременности при ПРПО в 24-33 недели гестации.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных от матерей с ПРПО в 24-33 недели гестации ассоциировано с паритетом женщины (первая, а также третья и более беременность), наличием потерь беременности,

абортов и инфекций, передаваемых половым путем в анамнезе, бактериальным вагинозом, ОРЗ и угрозой невынашивания во время настоящей беременности.

2. В сыворотке крови беременных при ПРПО в 24-33 недели гестации прогностическими критериями локализованной формы ВУИ новорожденных являются: повышенные уровни $\alpha 2$ -МГ ($\geq 3,2$ г/л) и $\alpha 1$ -АТ ($\geq 3,1$ г/л); генерализованной формы – резко сниженные показатели $\alpha 2$ -МГ ($< 2,2$ г/л) и $\alpha 1$ -АТ ($\leq 2,6$ г/л) с первого дня излития околоплодных вод, которые остаются неизменными при пролонгировании беременности в течение всего периода наблюдения, до родов.

3. Прогностическими критериями генерализованной формы ВУИ новорожденных являются: высокие уровни альбумина ($\geq 2,2$ г/л) и $\alpha 2$ -МГ (> 6 мг/л) в околоплодных водах беременных и комбинация повышенной концентрации ЛФ (0,9-3,7 мг/л) и низкого содержания $\alpha 1$ -АТ (1,8-2,4 г/л) в пуповинной крови новорожденных.

4. Выявленные новые критерии прогноза тяжести ВУИ новорожденных от матерей при ПРПО в 24-33 недели гестации позволили создать высокоэффективную компьютерную программу «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» и использовать ее для выбора тактики ведения беременности и срочности родоразрешения в акушерском стационаре.

Степень достоверности результатов. Научные результаты достоверны, выводы обоснованы достаточным количеством проведенных наблюдений и исследований с использованием статистических методов обработки данных лицензионной версии, сертифицированной PC программы для биостатистики InStat 2.0 (GraphPad, США) и IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). На основании полученных результатов даны практические рекомендации.

Внедрение в практику и апробация результатов исследования. Методики прогноза тяжести ВУИ и алгоритм тактики ведения беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации внедрены в работу акушерских отделений ПЦ ГАУЗ НГКБ №1 г. Новокузнецк (акт внедрения от 10 сентября 2020 г.) и используются в лекционном материале на кафедре акушерства и гинекологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 10 сентября 2020 г.).

Результаты научного поиска удостоены дипломом II степени конкурса научно-инновационных разработок в рамках Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежные исследования и инициативы» (Новокузнецк, 2018 г.), представлены на научно-практических

форумах: XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2019 г.), IV Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2019 г.), XII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2019 г.), XIV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2020 г.), научно-практической конференции: «Актуальные вопросы женского здоровья» (Новокузнецк, 2020 г.).

Диссертация апробирована на заседании кафедры акушерства и гинекологии 28 сентября 2020 года и заседании экспертного совета ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России 17 ноября 2020 года.

Публикации. По теме исследования опубликованы 13 научных работ, 4 из которых в рецензируемых журналах из перечня, рекомендованного Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

По материалам диссертации получен патент РФ: № 2695356 «Способ прогнозирования состояния плода при преждевременном разрыве плодных оболочек с 24 до 33 недель беременности» (зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 14.11.2018 г.); зарегистрирована программа ЭВМ: №2020663049 «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» (зарегистрирована в Государственном реестре программ для ЭВМ РФ 22.10.2020 г.); база данных: № 2020622019 «Клиническая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции у ребенка в 24-33 недели гестации» (зарегистрирована в Государственном реестре базы данных РФ 23.10.2020 г.); база данных: №2020622024 «Иммунологическая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции у ребенка в 24-33 недели гестации» (зарегистрирована в Государственном реестре базы данных РФ 26.10.2020 г.).

Личный вклад автора. Автором лично проведено обследование пациенток и наблюдение при пролонгировании беременности с момента поступления в акушерский стационар до родов, разработка дизайна исследования, обзор литературных источников, сбор материала, проведение исследований, систематизация результатов. Статистическая обработка результатов выполнялась под руководством к.т.н., преподавателя кафедры

медицинской кибернетики и информатики НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО А.Е. Власенко. Автором представлены результаты работы на конференциях различного уровня (региональных, российских и международных), проведены публикации по материалам научного поиска.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, имеет 34 таблицы и 17 рисунков, содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы, приложения. В списке литературы 142 источника, из которых 62 отечественных и 80 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа представляет собой проспективное исследование, проводившееся на протяжении 2015-2020 гг. Из общего числа 412 обследованных беременных, в исследование включены 119 (27 контрольная группа, 93 – основные группы: 35 женщин с ПРПО при сроке беременности 24-33 недели, родивших недоношенных детей без признаков ВУИ, 30 женщин с ПРПО при сроке беременности 24-33 недели, родивших недоношенных детей с локализованной формой ВУИ, 27 женщин с ПРПО при сроке беременности 24-33 недели, родивших недоношенных детей с генерализованной формой ВУИ), согласно критериям включения, исключения и законченности коллекции биологических жидкостей.

Критерии включения для контрольной группы исследования: женщины со сроком беременности 24-33 недели, впоследствии родившие здоровых доношенных детей; для основных групп: женщины с ПРПО в сроке беременности 24-33 недели, родившие детей с отсутствием ВУИ, локализованной формой ВУИ (конъюнктивит, лимфаденит, пиодермии), с генерализованной формой ВУИ (ранний неонатальный сепсис, разлитая герпетическая, хламидийная и кандидозная инфекции, а также пневмония и менингит).

Критерии исключения: онкологические, аутоиммунные заболевания, острые воспалительные заболевания на момент обследования, декомпенсированная сердечно-сосудистая, дыхательная, печеночная либо почечная недостаточность, беременность с АВО- и резус-изосенсибилизацией или ВИЧ.

У включенных в исследование беременных изучены анамнестические данные, проведены стандартные клинико-лабораторные исследования. В научно-исследовательской лаборатории иммунологии НГИУВа – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проводилось исследование

сыворотки крови, околоплодных вод и пуповинной сыворотки на содержание регуляторно-транспортных белков: ЛФ (методом ИФА с использованием тест-систем Вектор-Бест, Новосибирск), $\alpha 2$ -МГ, $\alpha 1$ -АТ (методом ракетного низковольтного электрофореза и моноспецифических антисывороток) и альбумина биохимическим методом (с бромкрезоловым зеленым, Spnreast, Испания). Для определения $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах был разработан ИФА-метод на базе НИЛ иммунологии НГИУВа. В составе изучаемых биологических жидкостей перечисленные показатели определялись в группах сравнения с момента излития околоплодных вод и в динамике до родов. В контрольной группе исследовалась только сыворотка крови беременных.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Клиническая характеристика групп обследованных

С целью выявления клинических предикторов риска тяжелых генерализованных форм ВУИ новорожденных от матерей с ПРПО, были изучены: паритет, социальный статус беременных, ЭГЗ, гинекологический анамнез, течение беременности, клиничко-лабораторные показатели, состояние детей при рождении, течение раннего неонатального периода, исходы беременностей.

Наибольшее количество женщин $n=67$ (55,8%) находились в возрасте от 21 до 29 лет. В возрасте от 30 и более было 48 женщин (40%) и до 20 лет (4,2%) 5 женщин. Анализ детородной функции продемонстрировал следующее: группа

контроля и группа с ПРПО статистически значимо различались по паритету беременности ($p=0,001$), в частности, в группе беременных с ПРПО выше доля женщин с третьей беременностью и более (57% против 26%, $p=0,005$), за счет меньшей доли женщин с первой беременностью (12% против 41%, $p=0,001$). Также в группе беременных с ПРПО статистически значимо выше, чем в контроле, доля женщин с потерями беременности в анамнезе (32% против 0%, $p=0,001$) и абортами (57% против 19%, $p=0,001$). Анализ социального статуса выявил следующее: по профессиональной деятельности, образованию и семейному положению статистических различий между группами не было.

В структуре соматических заболеваний у беременных основных групп наблюдения и группы контроля достоверно значимых различий не было, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия хронических заболеваний на исход для плода при ПРПО у матери. Чаще всего наблюдалась ВСД по гипертоническому типу, а также болезни крови (анемия). При анализе влияния гинекологических заболеваний в анамнезе на риск ВУИ выявлено, что у беременных с ПРПО чаще было наличие ИППП в анамнезе (65% против 19%, $p<0,001$).

Анализ случаев ПРПО с разбивкой по наличию и тяжести ВУИ выявил, что группы исследования статистически значимо отличаются по частоте встречаемости женщин с бактериальным вагинозом ($p<0,001$): при генерализованной форме ВУИ доля таких женщин составила 78% против 23% в группе с локализованной формой ВУИ ($p<0,001$) и 17% в группе без ВУИ ($p<0,001$). Также было выявлено, что по сравнению с группой без ВУИ в группах с локализованной и генерализованной формой ВУИ статистически значимо чаще встречалась угроза прерывания беременности в ранних сроках (60% и 59% против 31%, $p=0,03$) и в группе с локализованной формой ВУИ - ОРЗ во время беременности (13% против 0%, $p=0,05$). Анализ длительности безводного периода и длительности родов выявил, что в группе с генерализированной формой ВУИ медиана длительности безводного периода выше, чем в группе без ВУИ и группе с локализованной формой ВУИ: 113 часов против 66 часов ($p=0,03$) и 73,5 часов ($p=0,05$) соответственно.

Осложнений послеродового периода в группах наблюдения не выявлено.

В группе беременных с ПРПО по сравнению с контролем на первые сутки после излития вод отмечалась повышенная медиана концентрации лейкоцитов $13,7 \times 10^9$ Ед/л против $6,7 \times 10^9$ Ед/л ($p<0,001$). В группе беременных с ПРПО у 54% (50 из 92) женщин концентрация лейкоцитов превышала нормативный уровень (13×10^9 Ед/л), в группе контроля таких женщин не было ($p<0,001$).

Таким образом, в работе выявлено, что ПРПО ассоциирован с повышенным уровнем лейкоцитов, третьей и более по счету беременностью женщины, наличием потерь беременности и аборт, ИППП в анамнезе, в том числе носительство возбудителей персистирующих инфекций *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*. Генерализованная форма ВУИ статистически значимо ассоциирована с наличием потерь беременности в анамнезе, бактериальным вагинозом, носительством ИППП, в том числе *Herpes simplex*, угрозой прерывания беременности в ранних сроках, большей длительностью безводного периода (113 часов). Локализованная форма ВУИ ассоциирована с ИППП в анамнезе, угрозой прерывания беременности в ранних сроках, ОРЗ во время текущей беременности.

Результаты иммунологического исследования

В настоящее время продолжается активный поиск предикторов ПРПО, а также диагностических и прогностических маркеров ВУИ в оценке состояния новорожденного. Нами проведено сравнительное изучение содержания регуляторно-транспортных белков: альфа2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ), альфа1-антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ), лактоферрина (ЛФ) и альбумина в сыворотке крови, околоплодных водах беременных с ПРПО и пуповинной сыворотке новорожденных, как возможных прогностических маркеров наличия/отсутствия ВУИ и ее тяжести.

Установлено, что в сыворотке венозной крови женщин при ПРПО (с 24 до 33 недель беременности), по сравнению с контрольной группой здоровых беременных в аналогичном сроке, выше уровень острофазового ЛФ (3,2 мг/л, против 1,7 мг/л, $p < 0,001$), и ниже транспортного белка - альбумина (35,5 г/л, против 38,4 г/л, $p < 0,001$), что указывает на признаки выраженной воспалительной реакции.

Анализ взаимосвязи показателей исследуемых белков в крови беременных с ПРПО со степенью тяжести ВУИ выявил высокодостоверную зависимость уровней $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ от степени тяжести ВУИ новорожденного (таблица 1).

Показатели $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ сыворотки крови беременных при отсутствии у новорожденных ВУИ не отличались от контрольных данных у здоровых беременных в аналогичном сроке, в случаях локализованных форм были повышены и, напротив, резко снижены при рождении детей с генерализованной формой ВУИ. Точность классификации составила 90,2%: чувствительность (доля верно классифицированных случаев ПРПО) – 88%, специфичность (доля верно классифицированных случаев контроля) – 81%, прогностическая ценность положительного результата – 83%.

Таблица 1 – Концентрация иммунорегуляторных белков в крови беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО)

Показатель	Контроль, Ме (Q1;Q3)	ПРПО, Ме(Q1;Q3)			Сравнения	
		без ВУИ	локализованная ВУИ	генерализованная ВУИ	омнибусный тест ¹	апостериорные тесты ²
АЛБ, г/л	38,4 (35,5; 39,4)	35,3 (33,0; 37,3)	36,3 (33,5; 38,4)	32,9 (30,1; 38,0)	H=13,3, p=0,004	$p^{1-2}=0,007$, $p^{1-3}=0,03$, $p^{1-4}<0,001$, $p^{2-3}=0,68$ $p^{2-4}=0,22$ $p^{3-4}=0,12$
$\alpha 2$ -МГ, г/л	2,6 (2,1; 3,0)	2,6 (2,1; 2,9)	3,6 (3,2; 4,1)	1,9 (1,5; 2,1)	H=54,2, p<0,001	$p^{1-2}=0,40$, $p^{1-3}<0,001$, $p^{1-4}<0,001$, $p^{2-3}<0,001$, $p^{2-4}<0,001$, $p^{3-4}<0,001$
$\alpha 1$ -АТ, г/л	3,1 (2,6; 3,5)	2,9 (2,1; 3,3)	3,8 (3,1; 4,5)	2,3 (1,9; 2,6)	H=40,0, p<0,001	$p^{1-2}=0,09$, $p^{1-3}=0,002$, $p^{1-4}<0,001$, $p^{2-3}<0,001$, $p^{2-4}=0,002$, $p^{3-4}<0,001$
ЛФ, мг/л	1,7 (1,4; 2,1)	2,9 (2,0; 3,9)	3,7 (2,2; 5,0)	2,6 (2,1; 5,0)	H=30,0, p<0,001	$p^{1-2}<0,001$, $p^{1-3}<0,001$, $p^{1-4}<0,001$, $p^{2-3}=0,09$ $p^{2-4}=0,34$ $p^{3-4}=0,49$
Примечания: ¹ – применялся критерий Краскела-Уоллиса; ² – применялся апостериорный критерий Коновера-Инмана.						

Изменения в крови беременных с ПРПО концентраций двух изученных ингибиторов протеиназ ($\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ) демонстрируют однонаправленный характер и выраженную ассоциацию с тяжестью ВУИ новорожденного. Это является важным прогностическим компонентом ВУИ, поскольку низкая концентрация ингибиторов протеиназ при генерализованной форме свидетельствует о резко сниженном потенциале защитных антипротеазных механизмов беременной в борьбе с инфекцией, а повышенный уровень данных белков в крови, напротив, отражает достаточный уровень защиты, хороший иммунный ответ беременной в ответ на патогены и сохранную барьерную

функцию плаценты. Учитывая тот факт, что данные белки относятся и к острофазовым: $\alpha 2$ -МГ – отрицательный реактант острой фазы, $\alpha 1$ -АТ – положительный, одновременное снижение показателей данных белков в крови беременных с ПРПО при тяжелых формах ВУИ указывает на проявление неклассического воспаления и срыв биорегуляции.

Одной из значимых проблем при ПРПО является вопрос тактики ведения: срочное родоразрешение либо пролонгирование беременности. Однако вопрос эффективных прогностических критериев и показаний к пролонгированию беременности, особенно при ПРПО на малых сроках, остается открытым. Для оценки роли изучаемых показателей в прогнозе исхода беременности при ПРПО мы изучили динамику изменений сывороточных концентраций вышеперечисленных белков при пролонгировании беременности.

Установлено, что при рождении здоровых детей, в течение всех дней выжидательной тактики, концентрация $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ в крови беременных оставалась практически неизменной ($\alpha 2$ -МГ – 2,3-2,5 г/л; $\alpha 1$ -АТ – 2,6-3,0 г/л) и значимо не отличалась от показателей здоровых беременных в сроках 24-33 недели, родивших доношенных здоровых детей ($\alpha 2$ -МГ – 2,6 г/л; $\alpha 1$ -АТ – 3,1 г/л). При рождении детей с локализованными формами ВУИ уровни $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ были повышены с первых суток и в течение всего периода наблюдений ($\alpha 2$ -МГ – 3,6-3,2 г/л и $\alpha 1$ -АТ – 3,5-3,8 г/л), как в сравнении с показателями здоровых беременных женщин контрольной группы, так и с показателями беременных основной группы с ПРПО и рождением здоровых детей ($p < 0,001$). Рождение детей с тяжелой генерализованной формой ВУИ сопровождалось резко сниженными концентрациями белков ($\alpha 2$ -МГ – 1,6-1,8 г/л; $\alpha 1$ -АТ – 1,7-2,4 г/л) на протяжении всего периода наблюдения.

При этом, показатели лактоферрина были повышены у всех женщин при ПРПО (2,4-2,5 мг/л), а уровни альбумина оставались стабильно низкими (как и при поступлении – 30,0-33,9 г/л) в течение всего периода наблюдения, независимо от степени тяжести ВУИ и состояния новорожденных.

При использовании в расчетах многофакторного дисперсионного анализа удалось установить прогностические значения концентраций исследуемых белков в оценке степени тяжести ВУИ при динамическом наблюдении. Концентрации $\alpha 2$ -МГ $\geq 2,2$ г/л и $\alpha 1$ -АТ $\geq 2,6$ г/л в крови беременных с ПРПО, не изменяющиеся статистически значимо в течение всего периода наблюдения, являются дополнительными критериями, определяющими возможности пролонгирования беременности с высокой степенью вероятности рождения детей с легкими локализованными признаками ВУИ плода и новорожденного или без ВУИ. Низкие уровни $\alpha 2$ -МГ ($< 2,2$ г/л) и $\alpha 1$ -АТ ($< 2,6$ г/л) в крови

беременных с ПРПО свидетельствуют о наличии тяжелой генерализованной формы ВУИ плода, нецелесообразности пролонгирования беременности и необходимости срочного родоразрешения. Доля верно выявленных случаев ПРПО с генерализованной формой ВУИ (чувствительность) составляет 88%, доля верно выявленных случаев ПРПО с локализованной формой ВУИ и без ВУИ (специфичность) составила 88% и 83% соответственно.

Как показало проведенное нами исследование, содержание лактоферрина в околоплодных водах при ПРПО было сопоставимо в группах обследованных и не зависело от состояния новорожденных (таблица 2).

Таблица 2– Содержание альбумина, лактоферрина и альфа2-макроглобулина в околоплодных водах при ПРПО и ВУИ

Показатели	Состояние новорожденных детей			Статистика ¹
	без ВУИ (1) n=35	локализованная ВУИ (2) n=30	генерализованная ВУИ (3) n=27	
ОКОЛОПЛОДНЫЕ ВОДЫ (Ме-Q1;Q3)				
Альбумин, г/л	1,3 (1,2; 2,1)	2,4 (1,3; 4,3)	2,2 (1,6; 3,2)	H=7,3; p=0,03 p ¹⁻² =0,03 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,07
α2-МГ, мг/л	4 (3; 10)	40 (20; 100)	20 (10; 40)	H=16,0; p<0,001 p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ =0,002 p ²⁻³ =0,49
Лактоферрин, мг/л	3,0 (1,7; 5,0)	4,1 (2,8; 5,2)	3,2 (2,9; 4,0)	H=1,5; p=0,50
Примечания: ¹ – применялся критерий Краскела-Уоллиса (H), в случае его статистической значимости на уровне p≤0,05 проводились апостериорные тесты методом Коновера-Инмана. Статистическая значимость различий между: p ¹⁻² – группой без ВУИ и локализованной ВУИ, p ¹⁻³ – группой без ВУИ и группой с генерализованной ВУИ, p ²⁻³ – группой с локализованной и генерализованной ВУИ				

Рождение детей с ВУИ, независимо от степени ее тяжести, сопровождалось повышением уровня альбумина в околоплодных водах в сравнении с показателями в группе без ВУИ (p=0,01 для локализованной и p=0,03 для генерализованной формы ВУИ). Содержание α2-МГ в околоплодных водах также было существенно выше при ВУИ от 4,5 до 8,8 раз (p<0,001 для локализованной и p=0,002 для генерализованной формы ВУИ) по сравнению с группой без ВУИ. С помощью ROC-анализа было выявлено, что при концентрации α2-МГ в околоплодных водах выше либо

равной 6 мг/л в 89% случаев прогнозируется рождение ребенка с ВУИ. Точность классификации составляет 88%, чувствительность – 94%, специфичность – 78%.

При исследовании пуповинной сыворотки установлено, что уровни лактоферрина, альбумина, $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ статистически значимо не различались в группах обследованных и не зависели от состояния новорожденных. Колебания концентраций белков в пуповинной сыворотке составили: $\alpha 2$ -МГ – 2,0-2,5 г/л; $\alpha 1$ -АТ – 2,2-2,4 г/л; ЛФ – 1,3-2,5 мг/л; альбумина – 31,1-33,4 г/л.

Однако, при использовании многофакторного анализа (применялась логистическая регрессия), выявлена достоверная обратная взаимосвязь концентраций двух белков – лактоферрина и $\alpha 1$ -АТ при тяжелой генерализованной форме ВУИ ($p=0,004$, рисунок 2).

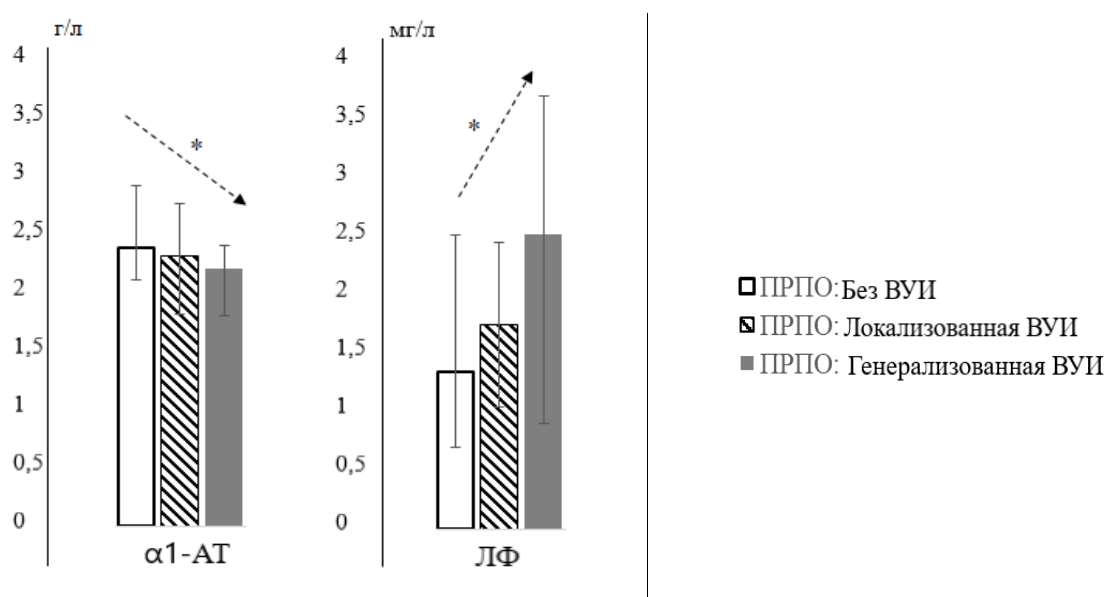


Рисунок 2 – Концентрации иммунологических показателей ($\alpha 1$ -АТ и ЛФ) в пуповинной сыворотке рожениц при ПРПО и ВУИ

Примечания: * – статистически значимая взаимосвязь концентрации показатели в пуповинной сыворотке плода и степени выраженности ВУИ.

Данная взаимосвязь также подтверждается статистически значимым коэффициентом корреляции между степенью тяжести ВУИ и уровнем лактоферрина ($\tau=0,19$, $p=0,05$) и $\alpha 1$ -АТ ($\tau=-0,24$, $p=0,02$). Максимально высокие показатели лактоферрина (от 1,9-4,6 мг/л) на фоне низких показателей $\alpha 1$ -АТ (от 0,4-1,6 <г/л) – свидетельствовали о наличии тяжелой, генерализованной формы ВУИ у новорожденного. Для практического применения была разработана визуальная прогнозная шкала, отражающая взаимосвязь частоты случаев генерализованной формы ВУИ в зависимости от концентрации лактоферрина и $\alpha 1$ -АТ. Точность классификации по этой шкале составила 81%, чувствительность – 78%, специфичность – 83 %.

На последнем этапе работы были разработана прогнозирующая модель, основанная на совокупности иммунологических показателей во всех рассматриваемых биологических средах и учитывающая клинико-социологические характеристики женщины.

С помощью построения множества решающих правил (метод бэггинга деревьев решений) и расчета индекса Джини были отобраны переменные с наибольшей прогностической ценностью: концентрация $\alpha 2$ -МГ в сыворотке ($p=0,009$) и околоплодных водах ($p=0,009$), бактериальный вагиноз ($p=0,009$), потери беременности в анамнезе ($p=0,04$), угроза прерывания беременности ($p=0,03$) и ОРЗ ($p=0,04$), при ИППП в анамнезе ($p=0,002$).

В качестве метода моделирования выбрана нейронная сеть прямого распространения с одним скрытым слоем (содержит 9 нейронов) и скоростью затухания 0,1. Где, в качестве входных нейронов определены следующие характеристики: v_1 – $\alpha 2$ -МГ в сыворотке, v_2 – $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах, v_3 – бактериальный вагиноз, v_4 – потери беременности в анамнезе, v_5 – сочетание ИППП в анамнезе и угрозы прерывания беременности, v_6 – сочетание ИППП в анамнезе и ОРЗ, v_7 – базовый коэффициент. Выходной слой представлен тремя нейронами: z_1 - ВУИ отсутствует, z_2 – локализованная форма ВУИ, z_3 – генерализованная форма ВУИ. Нейроны скрытого слоя (f_1 - f_9) связаны с входным и выходным слоями матрицей весовых коэффициентов.

Оценка качества построенной модели проводилась и на обучающем ($n=73$) и на тестовом множестве ($n=19$) (таблица 3).

Качество прогноза (по показателю AUC) и на обучающем и на тестовом множестве оценивается как отличное (показатель больше 0,9). Показатель D-Соммерса также показывает статистически значимую согласованность прогнозных и реальных значений и на обучающей и на тестовой выборке.

Таблица 3– Качество построенной нейронной сети

	На обучающей Выборке	На тестовой Выборке
AUC[95%ДИ] – без ВУИ,	0,97[0,95-1,00]	0,98[0,95-1,00]
AUC[95%ДИ] – локализованная ВУИ	0,98[0,96-1,00]	0,98[0,94-1,00]
AUC[95%ДИ] – генерализованная ВУИ	0,99[0,97-1,00]	1,00[1,00-1,00]
D-Соммерса (p)	0,88 ($p<0,001$)	0,94 ($p<0,001$)
Правильно классифицировано – всего	94,5% (69/73)	94,7% (18/19)
- без ВУИ	92,3% (24/26)	89,0% (8/9)
- локализованная ВУИ	96,0% (24/25)	100% (5/5)
- генерализованная ВУИ	95,5% (21/22)	100% (5/5)

Всего правильно классифицировано 94,5% всех случаев на обучающей выборке и 94,7% на тестовой. Показатели качества разработанной модели говорят о том, что построенная нейронная сеть обладает отличным качеством прогноза и может применяться на практике. Но стоит отметить, что провести расчеты по представленным формулам без применения вычислительной техники является очень трудоёмкой задачей. В связи с этим, с целью адаптации построенной модели к практическому применению, была разработана компьютерная программа «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» (рисунок 3).

Рисунок 3 – Интерфейс программы «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации», прогнозируемый исход – генерализованная ВУИ

Для написания кода программы применялся язык программирования JavaScript. Разработанная программа позволяет по клиническим и иммунологическим факторам риска беременных спрогнозировать наличие и степень тяжести ВУИ у новорожденного при ПРПО у беременной.

Разработанный алгоритм тактики ведения беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации без признаков ХА наглядно изображен на рисунке 4.



Рисунок 4 – Алгоритм тактики ведения беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации без признаков ХА

Преимущества предлагаемой нами компьютерной программы «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» при применении выжидательной тактики заключаются в возможности давать отсроченный прогноз в каждом индивидуальном случае, что позволяет провести не только подготовку плода, но и продлить его созревание, имеющее огромное значение при преждевременных родах.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили разработать тактику ведения беременности при ПРПО, на основании прогноза тяжести ВУИ плода и проведения безопасного периода выжидательной тактики.

Высокая прогностическая эффективность программы позволяет проводить обоснованный объем акушерской помощи с решением вопроса о срочности родоразрешения. Особую актуальность представляет возможность антенатального прогнозирования тяжести инфекционного процесса плода, проведения выжидательной тактики со своевременной антенатальной глюкокортикоидной терапией и нейропротекцией при риске локализованных форм ВУИ, так как это определяет благоприятные перинатальные исходы вследствие увеличения степени морфофункционального созревания плода – двух основополагающих факторов, обеспечивающих жизнеспособность новорожденного при ПРПО. В случае прогнозирования генерализованной ВУИ показано экстренное родоразрешение для сохранения жизни глубоко больного, инфицированного младенца из группы высокого риска по перинатальной смертности.

Мы также предполагаем, что наша программа обладает определенными преимуществами по сравнению с разработанными ранее аналогами, поскольку они учитывают уровни более дорогих и более подверженных индивидуальной вариабельности цитокинов.

ВЫВОДЫ

1. Перечень клинических антенатальных предикторов ВУИ у беременных с ПРПО зависит от степени тяжести внутриутробного инфекционного процесса: локализованная форма ВУИ ассоциирована с наличием ИППП в анамнезе, угрозой прерывания беременности и ОРВИ при беременности; тяжелая генерализованная форма ВУИ ассоциирована с потерями беременности в анамнезе, бактериальным вагинозом, большой длительностью безводного периода.

2. Показатели альбумина в крови беременных при ПРПО в 24-33 недели гестации снижены (35,5 г/л), а лактоферрина повышены (3,2 мг/л), независимо от состояния новорожденного.

При тяжелой генерализованной форме ВУИ в крови беременных с ПРПО резко снижен уровень $\alpha 2$ -МГ ($\leq 2,2$ г/л) и $\alpha 1$ -АТ ($\leq 2,6$ г/л). Локализованные формы ВУИ ассоциированы с повышенными концентрациями $\alpha 2$ -МГ (3,6 г/л) и $\alpha 1$ -АТ (3,8 г/л).

При отсутствии ВУИ у новорожденного показатели белков ($\alpha 2$ -МГ – 2,6 г/л; $\alpha 1$ -АТ – 2,9 г/л) в крови беременных не отличаются от уровней здоровых женщин.

3. Отсутствие динамического изменения нормальных или повышенных уровней $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ в сыворотке крови беременных основных групп наблюдения с момента излития околоплодных вод до преждевременных родов свидетельствует об отсутствии генерализованной формы ВУИ и возможности безопасного пролонгирования беременности при ПРПО.

Статистически значимо сниженные концентрации $\alpha 2$ -МГ $\leq 2,2$ г/л и $\alpha 1$ -АТ $\leq 3,0$ мг/мл с первого дня излития околоплодных вод свидетельствуют о высокой вероятности генерализованной формы ВУИ у новорожденного.

4. Предикторами тяжелой генерализованной ВУИ у беременных с ПРПО в 24-33 недели гестации являются повышенные уровни в околоплодных водах $\alpha 2$ -МГ (≥ 6 мг/л), а также взаимозависимо разнонаправленные показатели двух белков в пуповинной сыворотке новорожденных с момента рождения: повышенные уровни лактоферрина (0,9-3,7 мг/л) и сниженные $\alpha 1$ -АТ (1,8-2,4 г/л).

5. Выявленные изменения изученных показателей и коррелятивных взаимосвязей подтверждают активное участие регуляторно-транспортных белков в развитии внутриутробных инфекций и позволяют с помощью

высокоэффективной комплексной программы «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» оценить риск развития тяжести ВУИ с вероятностью 94,5 % и определить тактику ведения беременности и срочности родоразрешения у беременных с ПРПО.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе выжидательной тактики ведения беременности при ПРПО следует рассчитывать вероятность рождения новорожденного с генерализованной формой внутриутробной инфекции с помощью программы ЭМВ «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации».

2. При определении высокого персонифицированного риска по программе ЭМВ генерализованной формы ВУИ требуется немедленное родоразрешение без применения выжидательной тактики ведения и пренатальной стимуляции легких плода, с целью исключения утяжеления состояния плода, ранней неонатальной смертности новорожденного.

3. При высокой вероятности локализованной формы ВУИ или отсутствии ВУИ по программе ЭМВ «Расчет риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации» показана выжидательная тактика ведения до развития родовой деятельности контролем $\alpha 2$ -МГ в крови и околоплодных водах.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее изучение проблемы ПРПО и пролонгирования беременности при отсутствии или локализованной ВУИ до спонтанных родов, снижая перинатальную патологию новорожденных, обусловленную незрелостью и инфицированием плода, раннюю неонатальную смертность.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Григорьева, Е.Ю. Иммунорегуляторные и транспортные белки как маркеры антенатального прогноза состояния недоношенных детей при преждевременном разрыве плодных оболочек / Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова, В.В. Лихачева // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С. 148-154.

2. Григорьева, Е.Ю. Динамика сывороточных уровней острофазовых белков как фактора пренатального прогноза внутриутробной инфекции новорожденных при пролонгировании

беременности на сроке 24-33 нед. с преждевременным разрывом плодных оболочек / Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, А.Е. Власенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – № 3. – С. 5-10.

3. Григорьева, Е.Ю. Неселективная проницаемость плацентарного барьера при преждевременном разрыве плодных оболочек и внутриутробной инфекции новорожденного / Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, А.Е. Власенко, С.Н. Филимонов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – №2 (81). – С. 38-43.

4. Григорьева, Е.Ю. Успешный пример диагностики и лечения эмболии околоплодными водами / Д.А. Масленкова, С.Ф. Калинина, Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – №3 (82). – С. 73–76.

5. Григорьева, Е.Ю. Способ прогнозирования состояния плода при преждевременном разрыве плодных оболочек с 24 до 33 недель беременности: патент РФ № 2695356 / Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова, А.Н. Полукаров. – №2018140281; заявл. 14.11.2018.

6. Григорьева, Е.Ю. Программа расчета риска развития и степени тяжести внутриутробной инфекции новорожденного при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24-33 недели гестации: программа для ЭВМ № 2020662451 / А.Е. Власенко, Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге. – патент №2020663049; заявл. 20.10.2020.

7. Григорьева, Е.Ю. Клиническая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции у ребенка в 24-33 недели гестации: база данных №2020621918 / А.Е. Власенко, Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге. – патент №2020622019; заявл. 20.10.2020.

8. Григорьева, Е.Ю. Иммунологическая характеристика беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек с учетом наличия и степени тяжести внутриутробной инфекции у ребенка в 24-33 недели гестации: база данных №2020621917 / А.Е. Власенко, Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге. – патент №2020622024; заявл. 20.10.2020.

9. Григорьева, Е.Ю. Показатели острофазовых белков в крови беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек до 33 недель беременности / Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге, Л.Г. Баженова // Сборник материалов VIII научно-практической конференции молодых ученых. Медицина XXI века. – 2018. – С. 21-23.

10. Григорьева, Е.Ю. Применение методов моделирования и прогнозирования для снижения младенческой смертности и инвалидности /

А.Е. Власенко, Е.Ю. Григорьева // Молодежные исследования и инициативы. Труды Всероссийской научно-практической конференции ученых и специалистов. – 2018. – С. 45-47.

11. Григорьева, Е.Ю. Алгоритмы антенатального персонифицированного прогноза патологических состояний новорожденных / А.Е. Власенко, Е.Ю. Григорьева // Молодежные исследования и инициативы. Труды Всероссийской научно-практической конференции ученых и специалистов. – 2018. – С. 51-62.

12. Григорьева, Е.Ю. Показатели альфа2-макроглобулина в околоплодных водах беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек до 33 недель беременности / Е.Ю. Григорьева // Scientist (Russia). – 2020. – №4 (14). – С. 1.

13. Григорьева, Е.Ю. Оценка влияния клинических факторов на преждевременный разрыв плодных оболочек в 24-33 недели гестации / Е.Ю. Григорьева, Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, А.Е. Власенко, В.В. Лихачева // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – №3 (19). – С. 31-35.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛБ - альбумин

а1-АТ - альфа1-антитрипсин

а2-МГ - альфа2-макроглобулин

ВУИ-внутриутробное инфицирование (беременность)

ВУИ – внутриутробная инфекция (новорожденный)

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИФА – твердофазный иммуноферментный анализ

ЛФ – лактоферрин

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ХА – хориоамнионит

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания