

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АРЖАЕВА ИНГА АРКАДЬЕВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АКУШЕРСКОЙ
ТАКТИКИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.А. Салов

Волгоград

2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД В АКУШЕРСТВЕ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.....	12
1.1.Факторы риска и этиопатогенез преждевременного излития околоплодных вод.....	15
1.2.Патогенетические аспекты нарушения сократительной деятельности матки при преждевременном разрыве плодных оболочек.....	24
1.3. Современные методы родовозбуждения при преждевременном излитии околоплодных вод.....	39
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
2.1. Общая характеристика обследованного контингента пациенток.....	51
2.2. Клинические методы исследования.....	52
2.3. Оценка функционального состояния матки.....	53
2.4. Биофизические методы исследования.....	54
2.5. Лабораторные методы исследования.....	55
2.6. Методы статистической обработки данных.....	58
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПО ДАНЫМ ОБЩЕПРИНЯТЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1.Общая характеристика обследованного контингента первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод.....	59

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД.....	78
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД.....	87
5. 1. Особенности окситотической и окситоциновой активности крови в системе «мать-плацента-плод» у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод.....	87
5.2. Изменения синтеза и секреции стероидных гормонов у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод.....	97
ГЛАВА 6. УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.....	111
6.1. Применение окситоцина для родовозбуждения у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод по общепринятой методике.....	112
6.2. Родовозбуждение у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод путем введения окситоцина по методике, разработанной в нашей клинике.....	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.....	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	152

Список принятых сокращений

АРД - аномалии родовой деятельности

АР - рецепторы андрогенов

АП - артерия пуповины

ВП - вена пуповины

ВМД - внутриматочное давление

ГР - рецепторы глюкокортикоидов

ДЭАС - дегидроэпиандростерона сульфат

ЕР - рецепторы эстрогенов

ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 - интерлейкины 1, 6, 8

К - кортизол

КТГ - кардиотокография

ЛВ - локтевая вена

МР - рецепторы минералокортикоидов

ОТ - окситоцин

ОЦ - окситоциназа

П - прогестерон

ПИОВ - преждевременное излитие околоплодных вод

ПР - рецепторы прогестинов

ПСИФР-1 - протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста

СИОВ - своевременное излитие околоплодных вод

СДМ - сократительная деятельность матки

ФНО- α - фактор некроза опухоли

ФПК - фетоплацентарный комплекс

Э - эстрадиол

PgE, PgF_{2 α} - простагландины E, F_{2 α}

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.

К числу наиболее приоритетных направлений современного акушерства относятся вопросы охраны здоровья матери и ее потомства. Особенности демографической ситуации в настоящее время определяются рядом ключевых моментов, характеризующих сформировавшееся репродуктивное поведение: массовое распространение малодетности, откладывание срока рождения первого ребенка, рост внебрачной рождаемости, ухудшение состояния соматического и репродуктивного здоровья будущих родителей.

Неблагоприятным состоянием здоровья женщин обусловлены рост осложнений беременности и родов, высокая частота перинатальной патологии. Таким образом, в сложившейся демографической ситуации значимость благоприятного исхода каждой беременности существенно повышается. Нарастание доли первобеременных в общем числе родивших женщин диктуют необходимость изучения особенностей течения и тактики ведения родов у первобеременных. Исход первой беременности является интегрированным показателем репродуктивного поведения и здоровья женщины [12]. Неблагоприятный исход первой беременности, ее осложненное течение определяют последующее состояние здоровья женщины, ее репродуктивную функцию, а также соматическое здоровье родившихся детей и их репродуктивный потенциал [19,33,46,69]. В то же время целесообразность и благоприятные последствия для последующего поколения вагинальных родов очевидны [54,56].

В условиях стойкого дефицита воспроизводства населения поиск путей, способных позитивно воздействовать на репродуктивное поведение женщин, приобретает особое значение. Максимальное внимание к молодым, активным в репродуктивном отношении супружеским парам обусловлено тем, что именно их потомство будет определять репродуктивный потенциал

страны в будущем.

Организм беременной женщины – уникальная экосистема, биологическая направленность всех процессов в которой подчинена выполнению основной репродуктивной задачи – вынашиванию и рождению ребенка. Хотя перинатальный период составляет лишь 0,5% от всего срока жизни человека, в большинстве развитых стран мира на данный период приходится больше случаев гибели, чем на последующие 30 лет жизни. При этом существует мнение, что факторы риска в родах оказывают более сильное влияние на перинатальную заболеваемость и смертность, чем антенатальные факторы, роды рассматриваются как наиболее опасный период в жизни человека [69]. Следовательно, рациональное ведение родов, выбор оптимальной тактики – это важнейший резерв улучшения показателей здоровья новорожденного и населения в целом.

За последние десятилетия в современном акушерстве изменился взгляд на проблемы родовспоможения. Для достижения улучшения здоровья матери и ребенка разрабатываются рациональные программы ведения беременных с различной акушерской и экстрагенитальной патологией [1,3,17, 49,64,66,83,84]. Ведется поиск оптимальных технологий, обеспечивающих наибольшую эффективность службы родовспоможения, складывающуюся из результативности, наименьшей инвазивности используемых технологий и минимального уровня затрат на лекарственные препараты с допустимо наименьшим их количеством. В то же время результативность определяется частотой и характером осложнений у рожениц и родильниц, а также состоянием плодов и новорожденных.

Следует отметить, что преждевременное излитие околоплодных вод представляет собой сложную акушерскую проблему, многие аспекты которой в значительной степени остаются неразрешенными в связи с отсутствием единого мнения относительно исхода беременности для матери и плода [17,64,90]. В современном акушерстве продолжает оставаться

актуальным поиск способов рационального ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод.

Частота разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности, по данным различных авторов, не имеет тенденции к снижению и составляет 2,7 - 19,8% [4,5, 14,15,49]. Роды на фоне преждевременного излития околоплодных вод часто сопровождаются аномалиями родовой деятельности – в 41,8% случаев, гипо - и атоническими кровотечениями, высокими показателями травматизма мягких тканей родовых путей, нарушением маточно-плацентарного кровообращения и развитием гипоксии плода [15,17,30,31,67,90,142,163,164]. Преждевременные роды у 30-56% женщин начинаются с преждевременного излития околоплодных вод [63,64,133]. Морфофункциональная незрелость плода, высокая частота его внутриутробной гипоксии и инфицирования обуславливают высокую перинатальную заболеваемость и смертность недоношенных детей при этом осложнении беременности.

Несмотря на многочисленные исследования, многие вопросы прогнозирования, оценки клинической значимости электрофизиологических, биохимических, гормональных исследований при преждевременном излитии околоплодных вод остаются мало изученными.

Общепринятые методы преиндукции и индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных далеко не всегда характеризуются высокой эффективностью, что свидетельствует о необходимости совершенствования методов комплексной терапии указанной патологии и разработки более четких практических рекомендаций с целью профилактики осложнений родового акта.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: усовершенствование тактики ведения родов у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Провести ретроспективный анализ течения родов у первобеременных пациенток при своевременном и преждевременном излитии околоплодных

вод для выявления характера родовой деятельности, исхода родов для матери и плода, частоты и структуры показаний к оперативному родоразрешению.

2. Изучить сократительную деятельность матки у первобеременных в динамике родов при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод.

3. Определить особенности изменений гормональных показателей у первобеременных женщин в 37-41 неделю гестации и в динамике родов при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод.

4. Усовершенствовать акушерскую тактику при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных пациенток.

5. Оценить клиническую эффективность разработанной акушерской тактики.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые установлены причины отсутствия биологической готовности к родам у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод, значения расстройств гормонального баланса в системе «мать-плацента-плод» в возникновении аномалий родовой деятельности при указанной патологии гестации.

Впервые доказано возникновение миометрального прогестеронового блока при преждевременном излитии околоплодных вод, причиной которого является недостаточно зрелый фетальный метаболизм плацентарного прогестерона. Это проявляется гиперпрогестеронемией, гипокортизолемией, снижением концентрации дегидроэпиандростерона и эстрадиола в крови матери.

Впервые выявлена роль плодового окситоцина в патогенезе низкой сократительной способности матки у первобеременных женщин при преждевременном излитии околоплодных вод.

Научно обоснована методика введения окситоцина с целью индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод, основанная на определении содержания окситоцина в околоплодных водах пациентки и

индивидуальном расчете необходимой дозировки окситоцина. Показана более высокая клиническая эффективность разработанного метода введения окситоцина в профилактике аномалий сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Предложен патогенетически обоснованный новый, эффективный, простой и безопасный метод родовозбуждения и родостимуляции у первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод, разработана и внедрена в практику методика индивидуального расчета дозы окситоцина, необходимой для индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности, на основании определения содержания окситоцина в околоплодных водах.

Усовершенствованная акушерская тактика при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных позволила снизить процент аномалий сократительной деятельности матки в 2,3 раза, исключить возможность гиперстимуляции матки при родовозбуждении, снизить частоту гипоксии плода в родах в 1,8 раза, и, как следствие, уменьшить частоту оперативного родоразрешения в 2,1 раза, материнского травматизма в 2,7 раза и травматизма плода в 3,1 раза.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Течение родового акта у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод сопровождается высокой частотой аномалий сократительной деятельности матки, гипоксии плода в родах, оперативного родоразрешения, материнского и перинатального травматизма.
2. Развитие эффективной родовой деятельности при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин зависит от исходного содержания и соотношения половых стероидных гормонов, концентрации окситоцина и активности окситоциназы. Процесс индукции родовой деятельности у пациенток с указанной патологией гестации характеризуется постепенным снижением содержания прогестерона,

соотношения прогестерон/эстрогены, увеличением уровня эстрадиола и окситоцина в крови, достигающих наибольшей выраженности к моменту рождения плода. Высокий уровень прогестерона в крови беременных с указанной патологией гестации является патогенетическим обоснованием для использования синтетических антигестагенов с целью преиндукции родов.

3. Разработанная акушерская тактика, основанная на определении содержания окситоцина в околоплодных водах пациентки и индивидуальном расчете необходимой дозировки окситоцина, позволяет снизить частоту возникновения аномалий сократительной деятельности матки, развития прогрессирующей гипоксии плода в родах, снизить частоту оперативного родоразрешения, улучшить перинатальные исходы.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ ЕЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Материалы работы доложены и/или представлены на Международной научно-практической Интернет-конференции «Современные направления теоретических и прикладных исследований, 2010» (Одесса, 2010); X Всероссийском научном форуме (М., 2010); 14-й Поволжской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2010); V Региональном научном форуме (Геленджик, 2011); V съезде акушеров-гинекологов России (М., 2013).

Работа доложена и обсуждена на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета и акушерства и гинекологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ в 2014 г.

Предложенный в работе метод родовозбуждения и родостимуляции у первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод апробирован в родильном отделении МУЗ ГКБ №1 им. Ю.Я. Гордеева г. Саратова, МУЗ ГКБ №8 г. Саратова, МУЗ «Перинатальный центр»

г. Энгельса. Результаты исследований используются в процессе обучения студентов, интернов и ординаторов на кафедрах акушерства и гинекологии лечебного факультета, акушерства и гинекологии педиатрического факультета, акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендуемых ВАК. Получены патенты на полезную модель №86864 «Лечебно-диагностическое устройство послеродовых осложнений» от 20.09.2009г. и изобретение № 2405479 «Способ диагностики и лечения послеродовых маточных осложнений и устройство для осуществления способа» от 10.12.2010г.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Работа изложена на 173 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, состоящего из 82 отечественных и 124 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 11 рисунками.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД В АКУШЕРСТВЕ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Разрывом оболочек плодного пузыря до начала родов (преждевременным излитием околоплодных вод) называется спонтанный разрыв оболочек до начала регулярных сокращений матки [3]. Время между разрывом плодных оболочек и появлением схваток называется латентным периодом, а между разрывом плодных оболочек и рождением плода – безводным промежутком [54]. Как известно, плацента и оболочки плода являются барьером для бактериальной инфекции, в течение всей беременности плод развивается в стерильной среде. Залогом этой стерильности, а следовательно, и благополучия внутриутробного плода, является целостность околоплодных оболочек. Нарушение целостности плодного пузыря является серьезным состоянием, чреватое развитием целого ряда осложнений со стороны матери и плода; по мере удлинения безводного промежутка, независимо от причин разрыва оболочек, риск внутриутробной инфекции возрастает.

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1995), преждевременный разрыв плодных оболочек включен в рубрику (030 – 048) «Медицинская помощь в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения».

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) имеет рубрику 042 и включает следующие виды ПРПО:

- 042.0. Преждевременный разрыв плодных оболочек.
- 042.0. Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 часа.

- 042.1. Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов после 24-х часового безводного периода.

- 042.2. Преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией.

- 042.3. Преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточненный.

Вероятность восходящего инфицирования при преждевременном излитии околоплодных вод (ПИОВ) подтверждена многочисленными работами. У пациенток с ПИОВ в посевах из эндоцервикса обнаруживались условно-патогенные и патогенные микроорганизмы [11,30,43,47]. По данным Canova I. et al. (2002), бактериальный вагиноз у женщин с ПИОВ наблюдается в 2,6 - 3,8 раза чаще, чем при СИОВ [112].

Амниотическая жидкость является биологически активной средой, окружающей плод. На протяжении всей беременности околоплодные воды выполняют самые разнообразные функции, обеспечивая нормальное функционирование системы мать-плацента-плод [1,4,49,57]. ПИОВ нарушает нормальное течение родов и приводит к тому, что плод оказывается незащищенным от влияния неблагоприятных факторов внешней среды, в частности от инфекции [3,49]. Несмотря на то, что ведущим фактором преждевременного разрыва оболочек считают инфицирование, вопросы этиологии и патогенеза преждевременного излития околоплодных вод остаются недостаточно изученными.

На современном этапе развития акушерства возрос интерес к патологии околоплодных вод, являющихся непосредственной средой обитания плода, выдвинута концепция о главенствующей роли микроокружения в жизнеобеспечении плода [63,130,156,159]. Считается, что хориодецидуальная функция играет основную роль в развитии родов (в том числе преждевременных) посредством продукции простагландинов E_2 и F_{2a} .

Амниотическая жидкость вначале секретируется амнионом, к 10-й неделе она представляет собой главным образом транссудат плазмы плода. С 16 недель внутриутробного развития увеличение количества амниотической

жидкости происходит за счет небольшого несоответствия между ее поступлением и удалением за счет заглатывания плодом. К концу беременности плод продуцирует около 600 - 800 мл мочи, которая является значительной составной частью амниотической жидкости. Кроме того, через легкие плода происходит диффузия около 600 - 800 мл жидкости в сутки. Околоплодные воды представляют собой в основном фильтрат плазмы крови, содержащий белки, липиды, углеводы, гормоны, ферменты, витамины, факторы, влияющие на свертывание крови (тромбопластин, фибринолизин, факторы X и XIII), другие биологически активные вещества, а также кислород и углекислый газ [64,67].

При физиологическом течении родов разрыв плодных оболочек наступает в конце первого периода родов. Если околоплодные воды изливаются до достаточного раскрытия шейки матки, говорят о несвоевременном излитии околоплодных вод, а если это происходит до родов - о преждевременном излитии околоплодных вод [63]. Таким образом, все частные случаи излития околоплодных вод до достаточного раскрытия шейки матки относятся к более общей категории несвоевременного излития околоплодных вод.

Синонимом традиционного для отечественного акушерства термина «преждевременное излитие околоплодных вод» является пришедший из англо-американской литературы термин «преждевременный разрыв околоплодных мембран» PROM (Premature Rupture Of [the fetal] membranes). Особым случаем преждевременного излития околоплодных вод является преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности (PPROM (Pre-term Premature Rupture Of [the fetal] Membranes), т. е. происходящее при сроке беременности до 37 недель.

1.1. Факторы риска и этиопатогенез преждевременного излития околоплодных вод

Еще в 1885 году академик А.Я. Крассовский писал о том значении, которое имеет околоплодная жидкость во время родового акта. Околоплодная жидкость вместе с оболочками плодного яйца существенно влияет на правильное течение периода раскрытия. Действие плодного пузыря двоякое: динамическое и чисто механическое. Динамическое действие, по мнению А.Я. Крассовского, выражается в том, что плодный пузырь, соприкасаясь с нижним сегментом матки, в значительной степени усиливает маточные сокращения рефлекторным путем, способствуя раскрытию маточного зева. Механическое действие состоит в том, что с появлением родовых схваток нижняя часть плодного пузыря сначала оказывает давление на нижний сегмент матки, затем вступает в маточный зев и, действуя наподобие клина, способствует его раскрытию. С излитием вод маточные сокращения обычно усиливаются и отмечается ускорение течения родов. При этом автор подчеркивал, что преждевременное излитие околоплодных вод, хотя и усиливает маточные сокращения, но при этом способствует нарушению координированного характера схваток.

По мнению В.Н. Серова, функционирующий плодный пузырь следует отнести к действующим силам первого периода родов, гидравлическое давление которого способствует структурным изменениям шейки матки. Преждевременный разрыв плодных оболочек часто наблюдается в тех случаях, когда предлежащая часть не занимает вход в малый таз, пояс соприкосновения не образуется, передние и задние воды не разграничиваются [63]. Это отмечается при анатомическом сужении таза, крупном плоде, разгибательных предлежаниях головки плода, гидроцефалии, тазовом предлежании плода, косом или поперечном его положении. По мнению Г.М. Савельевой, ПИОВ связано с функциональной неполноценностью нижнего сегмента матки, анатомическими изменениями шейки матки, а также изменениями в самих плодных оболочках (пониженная

эластичность) [57]. Функциональная несостоятельность нижнего сегмента матки возникает при эндокринных нарушениях (гиперандрогении), в результате изменения пропорционального соотношения между мышечной и соединительной тканью, изменения реакции структурных элементов шейки матки на нейрогуморальные импульсы [64,67].

Как известно, шейка матки является фиброзным органом с высоким содержанием коллагена. В последние годы нарушение ее состоятельности (особенно у первобеременных) рассматривается с точки зрения наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Созревание шейки матки – процесс, требующий присутствия протеолитических ферментов. Для деградации коллагена при созревании шейки матки необходимо разрушение базальных мембран и экстрацеллюлярного матрикса, что связано с деятельностью целого ряда ферментов, ключевыми являются матриксные металлопротеиназы [103, 108, 131, 154, 201, 202]. Система матриксных металлопротеиназ активируется при снижении уровня стероидных гормонов в конце беременности, что запускает механизмы подготовки к родам [66,67]. В работах ряда зарубежных авторов показано, что активность матриксных металлопротеиназ повышается с началом схваток и снижается после родов [205,166, 168].

По мнению И.С. Сидоровой, В.И. Кулакова, И.О. Макарова (2007), структурная неполноценность миометрия (миома, аденомиоз, дистрофия и склероз отдельных мышечных участков, аномалии развития матки) предрасполагает к ПИОВ [67].

И.С. Сидорова (2000) рассматривает преждевременное излитие околоплодных вод как осложнение дискоординации сокращений мышц матки, в результате чего резко увеличивается скорость повышения внутриматочного давления (ВМД) [66]. На большом клиническом материале автором было показано, что у 85% пациенток, у которых отмечалось быстрое возрастание ВМД в период систолы схватки, наблюдалось ПИОВ. Резкое неравномерное, скачкообразное повышение ВМД является основной

причиной развития этого осложнения. ПИОВ предшествует увеличению активности матки на фоне гипертонуса миометрия, в результате чего резко увеличивается скорость повышения ВМД. Однако эффективность работы матки в этом случае значительно ниже, чем во время координированной схватки при физиологически протекающем подготовительном периоде. И.С. Сидорова указывает на то, что излитие околоплодных вод при наличии высокого тонуса матки является адаптационной реакцией, так как при уменьшении объема матки снижается тонус и напряжение миометрия, что способствует увеличению амплитуды спонтанных сокращений [66].

Если при ПИОВ имеется «зрелая» шейка матки, то роды могут пройти без осложнений, хотя ПИОВ свидетельствует о необходимости применения препаратов спазмолитического действия для снятия или предупреждения спастической активности поперечно расположенных мышечных пучков.

Следует отметить, что объем околоплодных вод в значительной степени определяет эффективность сократительной активности матки. От величины тонуса стенки матки зависит внутриамниотическое и внутримиометральное давление. Как показали исследования Г.А. Савицкого, А.Г. Савицкого (2007), давление околоплодных вод соответствует интрамиометральному давлению, что препятствует проникновению околоплодных вод в сосуды плацентарной площадки и преждевременной отслойке плаценты [58]. Установлено, что излитие околоплодных вод приводит к уменьшению объема полости матки, снижению ее базального тонуса, увеличению частоты и силы маточных сокращений, то есть объем матки – фактор, регулирующий сократительную деятельность матки.

В то же время сочетание ПИОВ и «незрелой» шейки матки, по мнению И.С. Сидоровой, свидетельствует о выраженной дискоординации маточных сокращений [66]. Согласно гемодинамической теории Г.А. Савицкого, А.Г. Савицкого (2007), патология периода вхождения в роды обусловлена преждевременным созреванием миометрального механизма спонтанной сократительной активности миоцитов при отсутствии созревания шейки

матки [58]. Повышение базального тонуса способствует ПИОВ и часто провоцирует развитие аномалий родовой деятельности.

Хотя многие вопросы этиологии и патогенеза ПИОВ, несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, окончательно не решены, одним из ведущих факторов преждевременного излития околоплодных вод считают инфицирование [11,26,34, 65,96]. Как известно, инфекционные заболевания матери играют ведущую роль в развитии различных осложнений беременности, изменяют функциональное состояние беременной матки, ее сократительную способность [29,30,37,47].

Острые и хронические инфекции оказывают неблагоприятное воздействие на плод двояким образом: в результате воздействия на него непосредственно, вызывая первичную фетопатию, и вследствие поражения плаценты, вызывая плацентарную недостаточность и вторичную фетопатию [29,65].

В последние десятилетия существенно изменился спектр микроорганизмов, определяющий структуру заболеваемости женщин и новорожденных. Особое место в последние годы уделяется группе инфекционных заболеваний, объединенных термином TORCH-инфекции (токсоплазмоз, уреаплазмоз, хламидиоз, цитомегаловирусная, герпетическая инфекция и др.), которые вызывают у плодов (эмбрионов) сходные клинические проявления, оказывают выраженное отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщин, осложняют течение родового процесса в виде ПИОВ - в 38,4% случаев, развития аномалий родовой деятельности – в 42,1% случаев [26,65]. В.И. Козлова и А.Ф. Пухнер придают большое значение микоплазменной инфекции и грибам [29]. Внимание ряда исследователей привлекают вирусные и хламидийные инфекции, возросла за последнее десятилетие выявляемость перинатального герпеса [47,65,96].

Кроме TORCH-инфекции, по мнению В.М. Сидельниковой (2002), важную роль в развитии ПИОВ имеют условно-патогенные микроорганизмы [64]. Согласно исследованиям Menon R., Fortunato S.J. (2007), важная роль в развитии ПИОВ принадлежит бактериальному вагинозу, он выявлен

авторами у 30-50% беременных с указанной патологией гестации [157]. Установлено, что преобладающие в составе микрофлоры влагалища при дисбиозе микроорганизмы вырабатывают протеазы, разрушающие коллаген, который составляет каркас соединительной ткани и определяет прочность и эластичность плодных оболочек [157].

Как известно, лактобактерии влагалища в процессе метаболизма образуют молочную и другие органические кислоты, поддерживающие низкий pH влагалищной среды, что подавляет пролиферацию таких условно - патогенных микроорганизмов, как пептострептококки, бактероиды, гарднереллы и другие бактерий, выделяющиеся из влагалища женщин с дисбиотическими нарушениями. Некоторые виды грамотрицательных облигатно - анаэробных бактерий в составе клеточной стенки содержат липополисахарид, являющийся индуктором образования ИЛ-8, основного цитокина, запускающего воспалительный процесс; кроме того, они вырабатывают янтарную кислоту, ингибирующую миграцию полиморфноядерных нейтрофилов в очаг воспаления и их фагоцитарную способность. Следовательно, при этом возрастает возможность инфицирования плода и матери [29,96].

Локальный воспалительный процесс активирует металлопротеиназы, которые начинают растворять соединительнотканый каркас амниона и делать плодные оболочки истонченными и легко рвущимися даже при небольшом повышении тонуса матки [103, 108, 131, 154, 199, 201, 202]. Одновременно местные воспалительные процессы запускают каскады биохимических реакций, приводящих к образованию простагландинов - самых мощных стимуляторов сократимости матки, способных индуцировать родовую деятельность в любые сроки беременности.

В случае разрыва околоплодных оболочек продукция простагландинов усиливается, что может приводить к немедленному запуску родовой деятельности. Уменьшение объема полости матки в результате излития вод

может приводить к смещению стенки матки относительно плаценты, т. е. к отслойке плаценты и риску острой гипоксии плода и кровотечения [71].

Фактором риска возникновения преждевременного излития околоплодных вод является также экстрагенитальная патология. По мнению Н.А. Жаркина, Ю.А. Шатиловой (2010, 2013), существенную роль в возрастании риска возникновения осложненного течения родового акта играют заболевания, сопровождающиеся снижением функциональной активности симпатико-адреналовой системы, нарушением равновесия вегетативной нервной системы [23,24]. Имеет существенное значение наличие нейроэндокринных и психоневрологических заболеваний, вегетативно-сосудистых нарушений, нейроциркуляторной дистонии, вегетативно-обменных нарушений [15].

В соответствии с данными литературы, при физиологически протекающей беременности функция симпатико-адреналовой системы повышается только к концу III триместра и преобладает в родах [66,67]. При нарушении равновесия вегетативной нервной системы возникают такие симптомы, как плохой сон, повышенная возбудимость, плаксивость, тревожное настроение. При осмотре обращают на себя внимание мраморность кожи ладоней, сосудистая лабильность, асимметрия артериального давления, тахикардия или брадикардия, повышенная потливость, стойкий красный или белый дермографизм. Имеются многочисленные наблюдения, указывающие на зависимость течения беременности и родов от функционального состояния ЦНС [23,24, 66,80].

В настоящее время доказано, что эмоциональное состояние, вегетативные сдвиги и реакция на стресс обусловлены типом нервной деятельности, состоянием и устойчивостью антистрессовой системы мозга, преобладанием в крови содержания адреналина и норадреналина. Снижение функциональной активности симпатико-адреналовой системы наиболее часто наблюдаются у женщин, страдающих неврастенией, неврозами, симпатико-адреналовыми кризами, артериальной гипертензией, при наличии

отрицательных эмоций [24,64]. Однако оценить роль непосредственно экстрагенитальных заболеваний в возникновении ПИОВ не всегда представляется возможным. К. Нисвандер, А. Эванс [3] отметили, что экстрагенитальная патология часто служит фоном для возникновения различных гестационных осложнений.

Кроме того, осложненное течение настоящей беременности оказывает неблагоприятное влияние на течение родового акта. Это объясняется нарушениями в системе мать-плацента-плод, при котором одно из звеньев указанной системы не готово к развитию родовой деятельности [1,57,58, 63].

Роды являются логическим завершением беременности, сопровождающимся завершением функционирования системы мать-плацента-плод [4]. При физиологической гестации роды наступают при созревании функциональных систем плода и адаптации их к внеутробной жизни на фоне подготовки к родам женского организма. Подготовка организма матери и плода к родам является мультифакторной, и любое неблагоприятное воздействие на течение этого процесса оказывает отрицательное влияние на развитие родового акта, в том числе и в виде ПИОВ.

Определенного внимания в развитии гестационных осложнений, в том числе и ПИОВ, заслуживает характер производственной деятельности беременной. По мнению В.В. Абрамченко (2003), велико влияние неблагоприятных профессиональных факторов на исход беременности и родов [1]. И.С. Сидорова (2007) считает, что определенные виды производственной деятельности связаны с хроническим переутомлением, истощением функции коры надпочечников, вредными химическими факторами, длительным пребыванием беременной в вертикальном положении (врачи, педагоги, операторы, диспетчеры, маляры и другие) [67].

По мнению Г.М. Савельевой (2004), И.А. Салова (1998), В.В. Абрамченко (2003), одним из основных факторов, подлежащих учету при планировании тактики ведения беременности и родов, является возраст [1, 57, 59].

Основное внимание должно быть обращено на первородящих женщин 30 лет и старше. Не меньшее внимание следует обратить на группу юных первородящих (в возрасте до 18 лет).

Согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальным фертильным возрастом является период 19-35 лет, однако на фоне снижения общих показателей фертильности женщин в мире продолжает расти частота беременностей среди юных [32]. Вынашивание беременности и роды у женщин, не достигших 18 лет, является серьезной медико-социальной проблемой, поскольку число осложнений беременности и родов у них может быть изначально выше, чем у взрослых рожениц [3,32]. По данным многих авторов, роды у женщин моложе 18 лет не всегда протекают благоприятно и сопровождаются большим числом осложнений, чем роды у женщин в возрасте 19-25 лет. Высокой остается перинатальная заболеваемость и смертность, количество оперативных вмешательств во время беременности и родов в данной группе первородящих женщин [32].

Незрелость нервной регуляции у юных первородящих сопровождается неудовлетворительным формированием гестационной и родовой доминант, что ведет к невынашиванию беременности и осложненному течению родового акта, в том числе и ПИОВ [63,64]. Вследствие незрелости организма у юной первородящей течение беременности чаще осложняют ранние и поздние гестозы (35,1-67%), угрожающее прерывание беременности (16,1-41%), фетоплацентарная недостаточность (77,4%), гипоксия плода [32]. В родах возможно развитие аномалий сократительной деятельности матки, ПИОВ, функционально узкого таза, гипоксии плода, кровотечения в последовом и послеродовом периодах, инфекционных заболеваний [1,57].

В последние годы возросло число женщин, выполняющих функцию материнства в возрасте старше 30 лет [4,12]. По имеющимся литературным данным, за последние 15 лет число первых родов у женщин в возрасте между 30 и 39 годами удвоилось, а число женщин старше 40 лет рожавших первый

раз за этот же период возросло на 50% [13,14]. Удельный вес таких женщин в различных регионах СНГ колеблется от 2,8 до 22% [12,13]. Помимо социально-экономических условий, к причинам поздних родов относят позднее начало половой жизни (23-53%), различные формы полового инфантилизма, острые и хронические заболевания в пубертатном возрасте, экстрагенитальные заболевания (16,9-79,8%), эндокринопатии, воспалительные заболевания гениталей, бесплодие (17,7%), доброкачественные заболевания шейки, тела матки и ее придатков (20-63,5%) [12,13].

Большинство исследователей считают, что особенности течения и осложнения беременности и родов у первородящих после 30 лет определяют не возраст, а сопутствующая генитальная и экстрагенитальная патология. Частыми осложнениями беременности у женщин старшей возрастной группы являются невынашивание беременности (6,3-7,6%) и гестозы [4,12,13]. Как указывает И.А. Салов (1998), невынашивание беременности может быть и причиной нарушения функции плаценты, и следствием нарушения функционального состояния фетоплацентарной системы [60]. У 63% женщин в возрасте 30 лет и старше имеются осложнения в родах: ПИОВ (от 18,3 до 20,45%), что в свою очередь сопровождается слабостью родовой деятельности, первичной чаще вторичной, в том числе и слабостью потуг, соответственно увеличением общей продолжительности родов (у 52,2%) [12, 69]. Вышеуказанные факторы, особенно на фоне осложнений течения беременности, приводят к неблагоприятным перинатальным исходам.

Общеизвестно, что основой благополучного существования каждого организма является его способность адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям внешней среды, что требует постоянной активации компенсаторных механизмов. Следует отметить, что неблагоприятные экологические факторы, а также вредные привычки оказывают определенное влияние на репродуктивную функцию женского организма и состояние плода: за счет влияния на состояние здоровья матери, изменения структуры

и функции плаценты, непосредственного воздействия на плод повреждающих факторов (физических, химических и др.), а также за счет изменения патогенности и вирулентности микроорганизмов [3,14].

Подводя итог выше изложенному, следует отметить, что многочисленные исследования последних лет показывают многофакторность этиологии ПИОВ. В практическом акушерстве обычно сложно выделить единственную причину данного гестационного осложнения. Как правило, ПИОВ обусловлено сочетанными причинами. Поэтому правильным будет считать, что к ПИОВ ведет неблагоприятный прегравидарный и гравидарный фон, созданный, чаще всего, сочетанными причинными факторами.

1.2.Патогенетические аспекты нарушения сократительной деятельности матки при преждевременном разрыве плодных оболочек

В процессе филогенетической эволюции и онтогенетического развития человека сформированы три типа регуляции сократительной функции матки.

1. Миогенная, основанная на особенностях структуры миометрия. Этот вид регуляции позволяет матке сохранять способность к сокращению и расслаблению даже при полной денервации органа.

2. Нейрогенная, включающая участие центральной и вегетативной нервной системы посредством действия медиаторов.

3. Эндокринная (гормональная), определяемая образованием специфических адренергических рецепторов и воздействием на них гормонов гипофиза, плаценты, децидуальной и плодных оболочек, надпочечников, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [77].

Знание механизмов формирования нарушений СДМ при ПИОВ является необходимым условием для успешной терапии при данном осложнении гестационного процесса. Понимание механизма функционирования миометрия и регуляции этого процесса предопределяет успешное ведение родов.

В соответствии с данными литературы, роды на фоне ПИОВ сопровождаются аномалиями родовой деятельности в 41,8% - 57,5% случаев, гипо- и атоническими кровотечениями, высокими показателями травматизма мягких тканей родовых путей, нарушением маточно-плацентарного кровообращения и развитием гипоксии плода [15,23,31,33].

Аномалии родовой деятельности (АРД) остаются по-прежнему актуальной и до конца не решенной проблемой в современном акушерстве. В настоящее время частота АРД составляет от 7 до 33% от общего числа родов и не имеет тенденции к снижению [66,67,79]. Актуальность проблемы АРД определяется значительной частотой данной патологии, многочисленными осложнениями в родах и послеродовом периоде, как для матери, так и для плода.

Согласно современным литературным данным, каждая третья операция кесарева сечения производится по поводу АРД, внутриутробная гипоксия диагностируется у 55,4% плодов, рожденных от матерей с АРД [13]. С точки зрения источника, направляющего свое регулирующее воздействие на сократительный аппарат матки, целесообразно говорить о материнских, фетальных и плацентарно-фетально-оболочечных механизмах регуляции СДМ [58]. С функциональной точки зрения все известные механизмы регуляции СДМ целесообразно разделить на три системы: активации СДМ, ингибирования СДМ, модуляции физиологических свойств миоцитов [77].

Большое значение имеет стадийность изменений в системе мать-плацента-плод после ПИОВ, т.к. и ее отдельные компоненты, и система в целом принимают самое непосредственное участие в регуляции СДМ. Одним из важных аспектов является состояние фетоплацентарного комплекса (ФПК). Во время беременности плацента и ФПК вырабатывают те же или аналогичные гормоны, что и так называемые классические эндокринные железы матери (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа), но суточная продукция гормонов в 10-1000 раз превышает суточную секрецию гормонов классическими эндокринными железами [20,22,25]. Такой интенсивный

биосинтез гормонов ФПК позволяет считать, что именно гормоны плаценты и ФПК осуществляют регуляцию гестационного процесса и регулируют СДМ [21,48,50]. Нарушение гормональной функции ФПК, оцениваемое по изменению уровня продуцируемых им гормонов, лежит в основе патогенеза различных гравидарных осложнений, в том числе и ПИОВ при своевременных родах.

В 1899 году G.Born предложил теорию, согласно которой яичники являются железой внутренней секреции, необходимой для процесса имплантации и раннего развития зиготы. Классическая работа Allen и Corner (1928) показала роль в этом процессе прогестерона. Как известно, прогестерон синтезируется в желтом теле яичника и плаценте из холестерина крови матери: холестерол превращается в прегненолон, а последний - в прогестерон [22]. В настоящее время общепризнано, что прогестерон, с одной стороны, играет важную роль в имплантации и развитии плодного яйца, а с другой - тормозит СДМ. Кроме того, прогестерон способствует поддержанию тонуса истмико-цервикального отдела матки, создавая опору для растущего плодного яйца [50].

Обладая иммуносупрессивным действием, прогестерон влияет на подавление реакций отторжения плодного яйца, является предшественником синтеза стероидных гормонов плода, а также влияет на обмен натрия в организме беременной, способствуя увеличению объема внутрисосудистой жидкости и адекватному удалению продуктов метаболизма плода. В течение всей беременности концентрация прогестерона в крови постоянно возрастает в соответствии с увеличением функционирующей ткани плаценты, достигая своего пика в 38 - 39 недель беременности. При исследовании содержания прогестерона в крови женщин с физиологически протекающей беременностью И.А. Саловым (1998) отмечено прогрессивное повышение концентрации прогестерона, достигающее максимальных значений к 36 неделям беременности с незначительным снижением к началу родов ($89,42 \pm 11,24$ - $99,14 \pm 18,15$ нг/мл) [60]. От 20 до 25% выработанного гормона

попадает в организм плода, где прогестерон является предшественником синтеза фетальных кортикостероидов, а остальное подвергается метаболизму в печени беременной и выводится с мочой в виде прегнандиола [48,50].

Снижение уровня прогестерона значительно увеличивает риск развития гестационных осложнений [66,67]. Так, отмечается существенное снижение гормона при угрозе прерывания беременности и гестозе [20]. В соответствии с тяжестью ФПН концентрация прогестерона уменьшается на 30 - 80%.

От исходного уровня содержания в крови прогестерона зависит действие катехоламинов на адренергические рецепторы миометрия. На фоне высоких доз прогестерона активируются β -адренорецепторы и проявляется тормозящий эффект катехоламинов на миометрий. Данный феномен лежит в основе механизма торможения СДМ во время беременности [64,66,67].

Известно, что адренергические процессы занимают исключительное место в регуляции сократительной деятельности матки и развитии ряда акушерских осложнений [77]. Физиологические реакции зависят от плотности адренорецепторов, восприимчивости к лиганду и их доступности. Снижение уровня прогестерона к началу родов является основным фактором растормаживания миометрия и включения в цепь стимуляции сокращения мышечных клеток других биологически активных соединений [64,77].

Данные о содержании прогестерона в конце беременности и в процессе родов весьма противоречивы, несмотря на то, что этой проблемой ученые занимаются давно. По данным Л.С. Персианинова и соавторов (1972), по мере развития родов уровень содержания прогестерона в крови закономерно снижается: в начале первого периода родов составляет 134 нг/мл, во втором периоде – 77 нг/мл и в третьем периоде – 59 нг/мл. Авторы отмечают, что существует прямая закономерность между динамикой снижения содержания прогестерона в крови и раскрытием шейки матки. Высокие уровни прогестерона в крови выявлены у рожениц с длительным течением родов. Аналогичные данные получены И.А. Саловым (1998) при изучении влияния уровня стероидных гормонов на активацию СДМ при неразвивающейся

беременности [60]. В то же время в литературе имеются и другие сведения. Ряд исследователей указывает на тот факт, что концентрация прогестерона в конце беременности и в процессе физиологических родов достоверно не изменяется [20]. Работы, посвященные изучению уровня прогестерона в плазме крови у рожениц со слабостью родовой деятельности, весьма немногочисленны и противоречивы. По-видимому, наиболее важным накануне и в процессе родов является не абсолютное содержание гормона в периферической крови, а соотношение коэффициента эстрогены/прогестерон. Для инициации родов необходимо повышение уровня эстрогенов и снижение концентрации прогестерона, соотношение Э / П меняется в пользу эстрогенов [42].

Эстрогены играют важную роль в регуляции гестационного процесса и развитии СДМ. В.И. Циркин и С.А. Дворянский (1997) выделяют следующие свойства эстрогенов:

- 1) способствуют нормальному течению всех этапов развития плода, начиная с имплантации;
- 2) при беременности повышают сократимость миометрия за счет усиления процессов гипертрофии и гиперплазии миометрия, повышения его АТФ-ной активности и мощности его энергообразующих систем;
- 3) ближе к родам повышают концентрацию в миометрии окситоциновых и серотониновых рецепторов;
- 4) способствуют «созреванию» шейки матки перед родами и усиливают синтез простагландинов в тканях матери и в плодных оболочках путем дестабилизации лизосомальных мембран [77].

На первом месте по биологической активности среди других фракций эстрогенов стоит эстрадиол (Э). Синтез Э до зачатия и на начальных этапах беременности происходит в основном в яичниках. После третьего месяца беременности основное количество гормона образуется в трофобласте из дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭАС) материнского и, главным образом, плодового происхождения под действием сульфатаз и

ароматизирующих ферментов [20,82]. В трофобласте под действием ферментов ДЭАС – дегидрогеназы и изомеразы ДЭАС превращается в 17-кетостероид – андростендион. Под действием ароматазы в «А» кольце андростендиона образуется эстрон. Перед ароматизацией кетонная группа андростендиона в 17 положении может восстанавливаться, что приводит к образованию тестостерона, при ароматизации тестостерона образуется Э [22]. В динамике развития беременности содержание эстрогенов в крови значительно возрастает, постепенно повышаясь с 1,91нг/мл в срок 6-10 недель до 20,98 нг/мл в 36-40 недель беременности [60].

При нормально развивающейся беременности отмечается резкий подъем уровня эстрогенов к 9-10 неделям беременности и затем постепенное увеличение до конца беременности с тремя пиками более высокой концентрации: в 23-24, 35-36, 39-40 недель беременности [20,60]. И.В. Жуковец, Э.Н. Зарицкая (2012) утверждают, что для нормального развития гестационного процесса важное значение имеет не только соотношение эстрогенов и прогестерона, но и соотношение отдельных фракций эстрогенов [25]. Перед родами увеличивается значение эстрадиола, который непосредственно влияет на активность и силу схваток. Именно таким образом эстрогены участвуют в регуляции сократительной деятельности миометрия. Является установленным, что с развитием беременности повышается экскреция с мочой эстрогенов и прегнандиола.

И.С. Бакшеев и Г.К. Степанковская, исследуя экскрецию эстрогенов в последние дни предродового периода, установили, что накануне родов значительно увеличивается освобождение организма беременных от эстриола и задерживаются в организме активные фракции гормона – эстрон и эстрадиол. В родах соотношение гормонов остается почти таким же, как и накануне родов, однако значительно возрастает выделение прегнандиола [22,28,82].

Таким образом, хотя эстрогены и не могут быть основной причиной родовой деятельности, но их высокий уровень в крови является

необходимым условием для ее индукции. Очевидно, значительная часть гормонов включается в метаболические процессы в тканях матки, плода, плаценты, обеспечивая созревание плода и подготовку органов к родам. С наступлением родовой деятельности в крови рожениц повышается содержание активных фракций эстрогенов и снижается концентрация прогестерона. Учитывая высокий показатель использования эстрогенов накануне родов и в родах, можно полагать, что в этот период эстрадиол максимально фиксируется рецепторными белками матки и создаются оптимальные условия для течения биохимических и биофизических процессов в тканях-мишенях. Достоверно установлено, что чем больше содержание эстрогенов в крови, тем интенсивнее реакция на их действие эффекторного органа. Нормальная родовая деятельность развивается на фоне оптимального содержания эстрогенов и образования достаточного количества рецепторов действия в матке [66,67,82].

Если считать установленным, что восстановление сократительной функции матки ко времени родов зависит от снятия блокирующего эффекта прогестерона на фоне нарастания в миометрии и крови содержания эстрогенов, то дальнейшее превращение возникших сокращений в родовые схватки должно определяться влиянием других биологически активных соединений, специфически действующий на этот орган.

Во время беременности и в родах происходят изменения и в гипоталамо-гипофизарной системе плода. Подготовка к родам начинается с активизации функции коркового вещества надпочечников плода. Установлено, что со второй половины гестационного срока размеры надпочечников плода увеличиваются, достигая величины фетальной почки. Увеличение размеров надпочечников плода происходит преимущественно за счет развития «фетальной» зоны, которая составляет около 80% всей массы надпочечников. Остальная часть представляет дефинитивную «взрослую» зону, из которой потом формируется корковое вещество надпочечников взрослого человека [66].

Основными стероидами, продуцируемыми надпочечниками, являются ДГЭА-сульфат и глюкокортикостероид кортизол. При этом ДГЭА-сульфат выделяется преимущественно фетальной, а кортизол - дефинитивной («взрослой») зоной. По данным И.В. Должиковой (2011), дефинитивная зона коры надпочечников плода, ответственная за синтез кортизола, развивается на 50 день, а способность секретировать стероиды появляется в конце первой трети беременности [22]. Предшественником кортизола является прогестерон. На важность эмбриональной коры надпочечников указывает тот факт, что развитая кора надпочечников плода (вторая треть беременности) составляет 5% фетальной массы, в то время как масса надпочечников взрослого человека составляет лишь 0,01% массы тела [66].

ДГЭА-сульфат является основным предшественником биосинтеза стероидов в плаценте. Плацента способна интенсивно отсекать сульфатную цепь ДГЭА-сульфата благодаря активности сульфатазы и превращать конъюгированные стероиды в свободные. Повышение синтеза эстрогенов в III триместре беременности закономерно связано с повышением синтеза ДГЭА-С надпочечниками плода. Интенсивный расход стрессорных гормонов надпочечников у матери и плода перед родами и в родах столь высок, что основная масса фетальной зоны коркового вещества надпочечников у плода потребляется (исчезает) в интранатальном периоде [66]. Надпочечники новорожденного представлены тонкими листочками (у плода перед родами размеры надпочечников равны величине фетальной почки).

Е.А. Чернуха и соавт., изучавшие гормональный гомеостаз при невынашивании беременности, отмечают быстрое увеличение активности надпочечников плода при угрозе прерывании беременности, подтвержденное повышением концентрации в плазме пуповинной крови синтезируемого ими кортизола [79]. По мнению авторов, увеличение уровня фетального К свидетельствует об активации пусковых механизмов в инициации СДМ.

Большую роль надпочечников плода в развитии родовой деятельности признают многие авторы [20,82]. Плодовый К оказывает угнетающее

действие на П и тем самым стимулирует активность эстрогенов и простагландина $F_{2\alpha}$. К плода активизирует ферментные системы плаценты, обеспечивая продукцию неконъюгированных эстрогенов. Многочисленными исследованиями установлено, что содержание фетального кортизола увеличивается в процессе прогрессирования родов [66]. После изгнания плода его уровень снижается. Также установлено, что количество К в пупочной артерии плода выше, чем в вене, что подтверждает его плодовое происхождение [66,67]. При АРД содержание К в плазме крови матери и плода достоверно ниже, чем при нормальных родах [42], что свидетельствует о причастности К к регуляции сократительной деятельности матки. Этот факт подтверждается и тем, что при родоразрешении путем кесарева сечения количество К в пупочной артерии плода в десятки раз меньше, чем его уровень при спонтанно развившейся родовой деятельности. Так как, при плановом кесаревом сечении, произведенном до начала родовой деятельности, плод рождается без стрессовой реакции. В этих случаях фетальная зона коркового вещества надпочечников плода уменьшается незначительно [66]. Исключение родового стресса при абдоминальном родоразрешении нарушает нормальные гормональные взаимоотношения матери и плода, при этом плод, видимо, недополучает от матери гормоны, участвующие в ранней адаптации новорожденных к вне утробной жизни. Однако механизмы действия кортизола ограничиваются не только «ферментативным» созреванием плода (созревание легочной ткани, образование сурфактантной системы для обеспечения внешнего дыхания, формирование и созревание ферментных систем печени плода, включая ферменты гликогенолиза, эпителия желудочно-кишечного тракта плода для перехода на иной тип питания). Кортизол плода, проникая в околоплодные воды, децидуальную оболочку, взаимодействует с рецепторами прогестерона, разрушает лизосомы клеток и повышает синтез простагландинов, что приводит к возникновению родовой деятельности [22,25,82].

Центральное место в представлениях о причинах развития и регуляции СДМ занимает участие в них окситоцина (ОТ).

В связи с получением в 1953г. V. du Vigneaud и его сотрудниками кристаллического окситоцина возникли новые возможности для стимуляции родов у женщин. Успех был настолько очевиден, что уже в 1955г. V. du Vigneaud был удостоен Нобелевской премии. С этого времени начались интенсивные исследования по изучению роли ОТ в регуляции сократительной деятельности матки. Считается, что ОТ за счет своего прямого действия на сократительную активность миоцитов, а также интенсификации синтеза простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 в плодных оболочках и децидуальной ткани вызывает активацию СДМ и тем самым индуцирует родовую деятельность.

Одной из проблем при изучении синтеза ОТ является способность самостоятельного синтеза ОТ плодом. В.Н. Серов и соавт. [62] обнаружили повышение уровня ОТ во время родов с 18 нг/мл до 85 нг/мл. Авторами было показано, что плод является главным источником этого гормона в родах.

И.А. Саловым (1998) при сравнении 2-х групп пациенток - с неразвивающейся и физиологически протекающей беременностью - была убедительно доказана выработка окситоцина плодом, роль фетального окситоцина в инициации сократительной деятельности матки [60].

Исследований уровня окситоцина у беременных с ПИОВ, уровня окситоцина в пуповинной крови и окситотической активности околоплодных вод при ПИОВ ранее не проводилось.

Уровень ОТ в крови при беременности регулирует синтезируемая в синцитиотрофобласте окситоциназа (ОЦ) [62]. По данным В.В. Абрамченко, окситоциназной активности в сыворотке крови плода не выявлено [1]. ОЦ является единственным специфическим для беременности ферментом, который, контролируя окситоциновую активность, наряду с другими факторами способствует сохранению беременности.

Положение о том, что окситоцин в настоящее время является наиболее сильным утеротропным средством, не вызывает никаких сомнений. В организме эндогенный окситоцин синтезируется в клетках гипоталамуса и концентрируется в задней доле гипофиза [64,66]. При физиологически протекающей беременности и родах количество эндогенного окситоцина вполне достаточно для того, чтобы роды закончились без нарушений сократительной деятельности матки. Исследования, проведенные В.Н. Серовым и соавт. [62], подтвердили, что фетальный окситоцин индуцирует развитие родовой деятельности. В то же время другие исследователи считают, что основными факторами развития родовой деятельности являются простагландины [3,14], а действие окситоцина реализуется в процессе родов, главным образом, в активную фазу родов. Существует и еще одна точка зрения: окситоцин действует не только на миометрий как утеротоник, но и на децидуальную ткань, стимулируя выработку простагландина $F_{2\alpha}$: окситоцин через свои рецепторы повышает активность простагландин-синтетазы в хорион-децидуальной оболочке [77]. Таким образом, действие утеротоников и простагландинов в инициации и регуляции родовой деятельности тесно связаны между собой. Кроме того, одним из механизмов действия окситоцина является угнетение активности холинэстеразы, изменение электролитного баланса в клетках, стимуляция α -адренорецепторов и блокада β -адренорецепторов матки [77].

Активность окситоцина наиболее выражена в процессе развития родов и направлена на их завершение и предотвращение послеродовых кровотечений [66]. По мере прогрессирования беременности увеличиваются и количество окситоцина, и активность окситоциназы. В процессе родов уровень окситоциназы прогрессивно снижается [62]. При относительно постоянном уровне соотношения содержания окситоцина и окситоциназы в плазме крови маточная активность к концу беременности повышается, и биохимическим эквивалентом этого повышения является увеличение в миометрии количества рецепторов, чувствительных к окситоцину [77,149].

Таким образом, в последние годы пересмотрена роль окситоцина как основного фактора начала родовой деятельности. Доказано, что запуск автоматизма сокращения матки определяется плодовыми и материнскими простагландинами, а действие окситоцина присоединяется в процессе развития родов, точнее в активную фазу родов. Так, содержание окситоцина максимально возрастает к третьему периоду родов, после рождения плода. По-видимому, его действие необходимо для отделения последа и уменьшения неизбежной при этом потере крови [63,66].

Важнейшими факторами, способствующими наступлению и влияющими на развитие родовой деятельности, являются эндогенные простагландины [1, 79]. Различают 2 основных вида простагландинов: $\text{PgF}_{2\alpha}$ и PgE , которые действуют синхронно, но оказывают разнонаправленное действие. PgE в большей степени влияют на процессы созревания шейки матки путем увеличения синтеза коллагеназ, что приводит к размягчению и укорочению шейки матки. Они включают автоматизм развития регулярной родовой деятельности, вызывая синхронные сокращения матки, с одной стороны, а с другой - вызывают релаксацию циркулярного слоя миометрия, что особенно важно в начале родов, когда схватки вызывают укорочение, сглаживание и раскрытие шейки матки. Простагландины $\text{PgF}_{2\alpha}$ стимулируют сокращения всей матки, их продукция максимальна в активную фазу родов.

В свете современных концепций развития родовой деятельности считается, что инициация родов в основном принадлежит фетальным простагландинам и окситоцину, а поддержание родовой деятельности и экспульсию плода обеспечивают утеротоники и простагландины, которые синтезируются в материнском организме [62,66,77]. Основным местом синтеза простагландинов в беременной матке являются плодные (амнион и хорион) и децидуальная оболочки, а также шейка матки [101.149]. При этом в амнионе и хорионе образуются PgE , а в децидуальной оболочке и миометрии синтезируются как $\text{PgF}_{2\alpha}$, так и PgE .

Субстратом для образования простагландинов являются свободные полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды мембран клеток. В шейке матки в большей степени имеются рецепторы к PgE, а в теле матки преобладают рецепторы к простагландину $\text{Pgf}_{2\alpha}$ [77]. Простагландины - и PgE и $\text{Pgf}_{2\alpha}$ - оказывают сходное, но не однозначное действие. С одной стороны, они вызывают сокращения матки, с другой - воздействуют на сосуды и систему гемостаза. Действие их различно: PgE оказывают антиагрегантное действие и улучшают кровоток и микроциркуляцию; $\text{Pgf}_{2\alpha}$ оказывают сосудосуживающее действие, усиливают агрегацию форменных элементов крови для уменьшения неизбежной кровопотери в родах. Сбалансированное соотношение простагландинов $\text{Pgf}_{2\alpha}$ и PgE обеспечивает сохранение микроциркуляции в миометрии и адекватный маточно-плацентарный кровоток [17]. Возрастание концентрации простагландинов и их метаболитов происходит одновременно с процессом раскрытия шейки матки. Важно подчеркнуть, что амниотическая жидкость способствует сохранению простагландинов, так как период полураспада в крови $\text{Pgf}_{2\alpha}$ и PgE составляет 6 - 8 мин, а в амниотической жидкости он колеблется от 4 до 6 часов.

Усиление синтеза простагландинов перед родами связано с реакциями старения структурных элементов плаценты, децидуальной оболочки и эпителия амниона, что приводит к каскадному синтезу как $\text{Pgf}_{2\alpha}$, так и PgE и развитию родовой деятельности. Данные литературы свидетельствуют о том, что экспрессия гена циклооксигеназы (фермента, участвующего в синтезе простагландинов) в децидуальной оболочке и плодовых мембранах существенно повышается во время родов [77]. Таким образом, простагландины являются непосредственными модуляторами развития родовой деятельности [101,149]. К усилению синтеза простагландинов и развитию родовой деятельности могут привести в первую очередь выброс фетального кортизола, разрыв плодных оболочек, а также гипоксия плода, инфекция, изменение осмолярности околоплодных вод, механическое

раздражение шейки матки, отслойка нижнего полюса плодного пузыря и другие факторы, вызывающие каскадный синтез и выброс простагландина E_2 .

Роль промежуточного модулятора в развитии родовой деятельности могут играть цитокины [139]. Одним из возможных молекулярных механизмов действия цитокинов на миометрий во время беременности и в родах является их способность стимулировать продукцию простагландинов PgE и $PgF_{2\alpha}$ [64]. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали связь между наступлением родов (как срочных, так и преждевременных) и усилением продукции некоторых цитокинов тканями фетоплацентарного комплекса $PgF_{2\alpha}$.

Из всего многообразия цитокинов следует выделить интерлейкины: 1, 6, 8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Данные литературы свидетельствуют о том, что во время родового акта ФНО- α продуцируется преимущественно клетками амниона, ИЛ-6 и ИЛ-8 - амнионом и хорионом, ИЛ-1 - только хорионом [64]. Увеличение концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 наблюдается в цервико-вагинальном секрете у женщин со спонтанной родовой деятельностью, развившейся как в срок, так и преждевременно [23,36]. Постепенное нарастание содержания ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в матке по мере приближения срока родов также свидетельствует о возможной роли этих цитокинов в процессе родов [81,140].

В последнее время в литературе появились данные о взаиморегулирующем влиянии иммунной и эндокринной систем. Это выражается как в реализации гормонального влияния через цитокиновый каскад, так и в непосредственном участии цитокинов в высвобождении ряда гормонов [81,146]. Таким образом, основные свойства, характеризующие систему цитокинов (индуцибельный характер образования и рецепции, каскадный механизм действия, локальность функционирования), позволяют этой системе претендовать на роль участника регуляции родовой деятельности [140, 146].

Таким образом, существенным условием устойчивого гравидарного гомеостаза является системный синтез стероидных гормонов, осуществляемый в плаценте, а также в коре надпочечников матери и плода посредством последовательной биохимической переработки прогестерона. Кроме того, все перечисленные звенья регуляции сократительной деятельности миометрия взаимосвязаны: эстрогены стимулируют выработку рецепторов к прогестерону, а прогестерон снижает экспрессию собственных рецепторов и рецепторов эстрадиола [20,22]. Половые стероиды неоднозначно влияют на уровень окситоциновых рецепторов в миометрии: эстрогены повышают, а прогестерон блокирует их синтез. Кроме того, эстрадиол стимулирует выработку эндогенных простагландинов, а прогестерон повышает мембранный потенциал клетки, блокирует транспорт различных ионов и снижает тонус матки, амплитуду и частоту схваток [20]. По всей видимости, изменение или нарушение синтеза и концентрации стероидных гормонов проявляется развитием гестационных осложнений в виде ПИОВ, развития аномалий родовой деятельности.

Однако на основании многочисленных исследований выявить триггерную роль какого-либо гормона или механизма в регуляции сократительной деятельности не представляется возможным. В индукции родов и определении характера родовой деятельности участвуют ЦНС, нейрогуморальная, эндокринная, иммунная системы, и в конечном итоге орган-мишень – матка и находящийся в ней плод. Автоматизм нормальных родовых схваток запускается на фоне одновременной готовности организмов плода и матери к родам. Если синхронная готовность системы мать – плацента - плод нарушена, роды принимают осложненный характер. Отражением указанной патологии является отсутствие достаточной зрелости шейки матки, преждевременное излитие околоплодных вод, аномальная родовая деятельность, неблагополучное состояние плода [66].

1.3. Современные методы родовозбуждения при преждевременном излитии околоплодных вод

Целью подготовки шейки матки и родовозбуждения является предотвращение неблагоприятных материнских и перинатальных исходов при родах через естественные родовые пути. Современные принципы подготовки к родам и их ведения должны обеспечивать рождение не только живого, но и здорового ребенка. В настоящее время общепризнанным показанием к проведению родовозбуждения являются преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности.

При принятии решения об индукции родов необходима предварительная оценка соматического и акушерско-гинекологического статуса с точки зрения возможности и целесообразности проведения мероприятий по преиндукции и индукции родов, которая основана на данных клиническо-лабораторного обследования, при необходимости - консультации смежных специалистов. Акушерско-гинекологическое обследование, кроме клинических данных, должно учитывать результаты последнего ультразвукового исследования сроком давности не более 7-14 дней, фокусируя внимание на положении, предлежании, массе плода, топографо-анатомических особенностях локализации плаценты, пуповины и ее сосудов.

При влагалищном исследовании прицельно оценивается состояние шейки матки, плодного пузыря, высота расположения предлежащей части, емкость таза. Степень зрелости шейки матки определяется в соответствии со шкалой Бишопа (Bishop E.H., 1964).

Для начала и прогрессирования нормальной родовой деятельности одним из важных условий является наличие «зрелой» шейки матки, что отражает готовность организма матери и плода к родам. «Незрелая» шейка матки не способна к адекватной дилатации в ответ на сокращения матки. В связи с этим попытки индукции родов в этой ситуации приводят к высокому уровню неудач. Наличие «зрелости» шейки матки позволяет рассчитывать на

самостоятельное начало родовой деятельности и значительно снизить родовой травматизм [66]. По мнению В.Е. Радзинского, исходное состояние шейки матки перед родами является практически единственно значимым фактором риска возникновения аномалий родовой деятельности [49]. Процесс «созревания» шейки матки представляет собой сложный каскад реакций с включением ряда ферментов и изменений в синтезе экстраклеточных маточных протеинов и гликопротеинов [3,49]. В результате этого процесса ткань шейки матки, состоящая на 80 - 85% из коллагеновых волокон, а также фибробластов, эластина, протеогликанов, гликозаминогликуронгликанов, подвергается гидратации, разрыхлению, разрушению связей в коллагеновых волокнах. На процессы «созревания» шейки матки оказывают влияние не только высокий уровень эстрогенов (регулируют изменение гликозаминогликуронгликанов), прогестерон (подавляет фермент - коллагеназу), но в большей степени простагландины E_2 плодового происхождения. Кроме того, имеет значение продукция релаксина. Таким образом, серия биохимических процессов, направленных на разрушение структуры коллагена и соединительнотканного компонента, приводит к размягчению и повышению эластических свойств шейки матки. Недостаток гормонов, простагландинов E_2 и релаксина оставляют ткань шейки тугой и плотной, что осложняет течение родов [40,41,68].

Как правило, процессы подготовки к родам миометрия и шейки матки имеют общие факторы регуляции и в норме происходят синхронно, заканчиваясь к 38-й неделе беременности, что чаще всего отражает достаточную биологическую готовность плода и матери к процессу родов [3,14,68]. Однако в известной степени они могут протекать независимо, отставать друг от друга, что приводит к повышенной возбудимости матки, гипертонусу миометрия при неподготовленной, «незрелой» шейке матки [66]. По мнению Г.А. Савицкого, А.Г. Савицкого (2007), наиболее неблагоприятные результаты течения и исхода родов наблюдается у пациенток при наличии «незрелой» шейки матки. Происходит нарушение

физиологического процесса «дозревания» шейки матки в периоде раскрытия [58]. Этот процесс подразумевает постоянную адаптацию степени податливости тканей шейки матки к степени её раскрытия. С точки зрения теории процесса адаптивной деформации, ткани шейки матки в первом периоде родов к каждому последующему циклу раскрытия должны приобретать новую степень податливости к радиальному и продольному растяжению. При этом этот процесс может носить генерализованный характер, охватывающий все ткани шейки матки при каждой последующей схватке. В другом случае, чаще при патологическом течении родов, наблюдаются локальные, «гнездные» изменения свойств шеечной ткани. При первом варианте эти изменения соответствуют биомеханике маточного сокращения, и роды протекают физиологически. При локальном «дозревании» возникает несоответствие величины активации маточной активности и резистентности шейки матки давлению подлежащей части плода. Как следствие, возникают варианты нарушения СДМ, которые фактически являются адаптивной реакцией на неадекватную жёсткость тканей шейки матки. При «гнездовой» форме процесса создаются условия для травматического преодоления регионарной плотности тканей шейки и, как исход, происходит травматизация шейки с появлением разрывов. Клинически неравномерность процесса перманентной адаптации тканей шейки матки в латентной фазе периода раскрытия проявляется в обнаружении участков «различной плотности» ткани, а в активной фазе - вариантами «ригидности», образованием «спастического кольца», вариантами отёка тканей вплоть до появления «свисающей дистонии шейки» [58]. Таким образом, родовая деятельность должна развиваться на фоне достаточной «зрелости» шейки матки, так как наличие только одного фактора - «незрелой» шейки матки - увеличивает шансы развития АРД больше, чем такие факторы, как многоводие, патологический прелиминарный период, преждевременное излитие околоплодных вод вместе взятые [68,72,91].

В настоящее время существует широкий спектр механических и медикаментозных методов подготовки шейки матки к родам и способов родовозбуждения. К механическим методам подготовки к родам относят пальцевое отслоение плодных оболочек, введение в шейку матки баллона (катетера Фолея), ламинарий или гигроскопических дилататоров.

Медикаментозные методы включают применение аналогов простагландина E_1 (мизопростол), простагландина E_2 (динопростон), антигестагена (мифепристон) и с целью родовозбуждения - окситоцина.

В литературе имеются сообщения об успешном применении для подготовки шейки матки к родам, в том числе и при ПИОВ, интраназальной электростимуляции, электростимуляции сосков молочных желез, акупунктуры, использования гомеопатических препаратов [76,80].

Наибольшее распространение в нашей стране и за рубежом получили медикаментозные методы подготовки шейки матки, из них в отечественной практике в прошлом наиболее часто применялись эстрогены. Однако традиционный способ подготовки шейки матки к родам с комплексным использованием эстрогенов, спазмолитиков, витаминов, растворов глюкозы и препаратов кальция не дает быстрого эффекта. Эффективность этого метода, по данным литературы составляет около 50%. По мнению И.С. Сидоровой и соавт. (2006), использование эстрогенов малоэффективно в акушерстве, так как быстро разрушаются ферментными системами организма [67].

Начало использования в акушерской практике простагландинов расширило возможности преиндукции родов, усиления родовой деятельности при необходимости, простагландины оказались высокоэффективными препаратами в борьбе с гипотоническими маточными кровотечениями.

Начиная с 1970-го года, проведены фундаментальные исследования по изучению действия не только простагландинов, но и их производных.

Синтезированы, изучены и нашли широкое применение в акушерской практике медикаментозные препараты PgE и F_{2α}.

Как известно, молекула простагландинов состоит из пятичленного кольца и двух боковых цепей. В зависимости от положения наиболее функциональной молекулы простагландины могут иметь весьма различное действие. Они могут обладать сосудосуживающим, агрегантным действием, повышая артериальное давление и коагуляционные свойства крови, и напротив - расширять просвет сосудов, снижать адгезию и агрегацию форменных элементов крови. Из-за мощности своего действия, краткости существования и возможности быстрой трансформации простагландины требуют очень осторожного применения. Любая передозировка может вызвать тяжелую аллергическую реакцию вплоть до анафилактического шока. С другой стороны, препараты PgE и F_{2α} являются наиболее эффективными средствами в акушерской практике, так как могут вызвать прерывание нежелательной беременности в любом сроке ее развития («терапевтический аборт»), за 24 - 48 ч подготовить «незрелую» шейку матки к процессу родоразрешения, усилить сократительную активность матки на любом этапе родовой деятельности [14,101, 149].

Следует отметить, что внутривенное введение простагландинов вызывает значительный процент осложнений, к которым относятся нарушение агрегационных свойств тромбоцитов, возникновение тромбофлебитов, расстройства функций желудочно-кишечного тракта, бронхоспазм, внутричерепные кровоизлияния [3,14]. В связи с этим в мире ведется постоянный поиск новых лекарственных форм простагландинов. Созданы синтетические аналоги природных простагландинов, которые эффективны не только при внутривенном, но и при внутримышечном введении, вызывают меньше побочных эффектов [1,40].

Наиболее распространены следующие аналоги ПГ F_{2α} и ПГ E₂: 15-метил ПГ F_{2α}, гемепрост, 9-метилен ПГ E₂ и сульпростон. Первые три препарата

используют для влагалищного применения, четвертый - для внутримышечного [101, 149].

Сравнение двух режимов введения влагалищного геля, содержащего динопростон: по 0,5мг каждые 6 часов (№3) или 12 часов (№3) показало, что лучшие показатели созревания шейки матки, частоты родоразрешения в течение 24 часов после начала подготовки были в первой группе наблюдения. Частота побочных эффектов составила 8,1% и 1,4%, соответственно [101].

Синтетические аналоги простагландина E_1 (Сайтотек, Мизопростол, Миролют) могут применяться как перорально, так и интравагинально. Таблетки ПГЕ₁ обладают рядом преимуществ перед другими формами простагландинов: стабильность при комнатной температуре, возможность перорально введения, быстрое начало действия, отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Интравагинальное введение мизопростола с целью родовозбуждения у беременных с ПИОВ на фоне неудовлетворительной зрелости шейки матки является эффективной альтернативой внутривенной инфузии энзапроста [101].

К применению простагландинов имеется ряд противопоказаний: бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, глаукома, анемия, колит, рубец на матке, гестоз.

Эффективность действия простагландинов может быть также значительно увеличена путем их совместного использования с гидрофильными расширителями. Имеются сообщения об успешном использовании ламинарий, вводимых интрацервикально, для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждению. Полагают, что созревание шейки матки связано с усилением синтеза простагландинов [40,41].

В акушерско-гинекологической практике нашли применение натуральные (приготавливаются из водорослей *Laminaria digita* или *Laminaria japonica*), синтетические ламинарии (полимерные соединения поливинилового спирта -

ламицель, мероцел) и гидрогельные полимеры (дилапан). Все указанные расширители обладают гидрофильностью и, разбухая в поперечнике, расширяются с применением радиальной силы. Кроме того, пребывание ламинарии в шейечном канале стимулирует синтез простагландинов в тканях шейки матки и сопровождается повышением концентрации эндогенных простагландинов в сыворотке крови. Важно отметить, что после разбухания натуральные ламинарии остаются неизменными по длине в отличие от синтетических ламинарий, которые укорачиваются и нередко подвергаются фрагментации при удалении. Естественные ламинарии увеличивают диаметр шейки матки в 3 - 5 раз в течение 4 - 12 ч.

Ламицель делается из губчатого полимера поливинилалкоголя, пропитанного сульфатом магния и сформированного в виде цилиндрических тампонов диаметром 3 - 5 мм и длиной 75 мм. Такой тампон увеличивается в диаметре при абсорбции жидкости из шейки матки и при этом оказывает относительно слабое давление на нее, поскольку остается относительно мягким. Он стимулирует коллагенолитическую активность в шейке матки и увеличивает чувствительность ее тканей к простагландину E_2 .

Дилапан представляет собой тонкий пластиковый стержень, покрытый гидрофильным полимером полиакрилнитрила. Он набухает более быстро и расширяет шейку матки более эффективно, чем другие гидрофильные расширители, открывая ее с 5 до 12 мм в течение 2 - 4 ч. Действует главным образом механическим путем. Дилапан легко вводится и легко удаляется, но если он остается в шейке матки более 4 ч, то небольшое сжатие может препятствовать его удалению.

Представляет интерес использование катера Фолея для ускоренного созревания шейки матки [45]. Полагают, что созревание шейки матки при их использовании обусловлено выделением простагландинов и, возможно, окситоцина, которые усиливают сократительную активность матки. Несмотря на доказанную эффективность, известны и противопоказания для применения данных методов - дисбиоз влагалища, наличие инфекций

нижних отделов родовых путей, гипоксия плода, многоводие, маловодие [56].

Вместе с тем нарушение микробиоценоза влагалища - одно из самых частых состояний, сопровождающих беременность. Кроме того, вагинальные формы лекарственных средств, используемых для подготовки шейки матки, требуют наличия подготовленного медицинского персонала, а процедура введения сопряжена с существенными неудобствами для пациентки. В связи с этим, применение новых альтернативных методов подготовки шейки матки и индукции родов является крайне актуальным.

Несмотря на относительно высокий процент созревания шейки матки при применении простагландина E_2 , у достаточно большого числа женщин он оказывается неэффективным. К независимым и значимым факторам, влияющим на неэффективность простагландина E_2 для подготовки шейки матки, относятся возраст беременной более 30 лет, первые предстоящие роды, индекс массы тела до беременности более 25 кг/м^2 , раскрытие шейки матки 1 см и менее, укорочение шейки матки на 50% и менее, срок беременности 37 недель и менее [33,39,101].

В 70-е годы XX века исследовательским центром Романвилля во Франции была начата программа исследования стероидов с антигормональной активностью. В 1980 г. в лаборатории фирмы Russel Uclaf был разработан и лицензирован первый антигестаген - мифепристон (Ru 486). В результате многолетних исследований в клиниках Франции, Великобритании, США, Швеции, Китая, Индии были разработаны оптимальные схемы применения препарата. В 1988 г. мифепристон впервые был применен во Франции в качестве средства для медикаментозного прерывания беременности в I триместре. С начала 90-х годов он применяется в Швеции, Великобритании, с 1997 г. - в США.

Фармакологическим комитетом РФ зарегистрирован ряд лекарственных средств с международным наименованием «мифепристон», в том числе отечественный препарат Мифепристон (ЗАО «Мир-Фарм», Россия),

Мифепристон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, что определяет рецепторный механизм его действия. Рецептор прогестерона относится к суперсемейству ядерных рецепторных белков S/T/A1. К данному суперсемейству относятся рецепторы глюкокортикоидов (ГР), минералокортикоидов (МР), прогестинов (ПР), андрогенов (АР), эстрогенов (ЕР), диоксивитамина D3 (ДР), экдизонов (ЭР), трийодтиронина (ТР), ретиноидов (A1P). В составе суперсемейства выделяют два семейства, представители каждого из них характеризуются наибольшим сходством структуры и свойств всех доменов и соответствующих гормоночувствительных элементов. К первому семейству относятся ГР, МР, ПР, АР, ко второму - ЕР, ТР, ДР, ЭР, A1P. Гормон-рецепторные комплексы семейств могут давать перекрестные реакции. Известно, что мифепристон обладает не только антигестагенным, но и антиандрогенным, антиглюкокортикоидным действием, а также антиминералокортикоидной активностью.

Мифепристон связывается с рецептором прогестерона, что ведет к его конформационной перестройке, и дальнейшие транскрипционные эффекты становятся невозможными. Таким образом, мифепристон блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора [41].

Мифепристон - это синтетическое антигестагенное средство, 19-норстероид. Он активен при пероральном введении, быстро адсорбируется в желудочно-кишечном тракте и пиковые уровни его содержания в плазме крови достигаются менее чем через 2 ч после приема (2,5 мг/л) [16]. В плазме мифепристон на 98% связывается с белками. Период его полувыведения из плазмы крови равен 24 - 48 ч. Сократимость матки возрастает в течение 12 ч после введения препарата и достигает максимума приблизительно через 36 часов [40]. Обладая высоким сродством к рецепторам прогестерона, мифепристон действует как его антагонист.

Антипрогестероновый эффект данного препарата обусловлен как подавлением биосинтеза прогестерона, так и блокированием действия последнего на уровне рецепторов. Блокада рецепторов прогестерона приводит к выраженному расслабляющему действию на шейку матки, разрушению материнских капилляров в децидуальной оболочке, синтезу простагландинов в эпителии децидуальных желез и угнетению простагландиндегидрогеназы. Возросшие в результате этого концентрации эндогенных простагландинов индуцируют сокращения матки, стимулируя высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках, потенцируя тем самым влияние эндогенных простагландинов. Мифепристон ингибирует синтез рецепторов простагландина E_2 в эндометрии, изменяет соотношение цАМФ/цГМФ в цитоплазме клеток шейки матки, увеличивая уровень цАМФ и снижая уровень цГМФ, что приводит к релаксации шейки матки, накануне родов повышает чувствительность миометрия к окситоцину, сниженную под влиянием эндогенного прогестерона, приводит к нормализации сократительной деятельности матки за счет увеличения синтеза и экспрессии рецепторов интерлейкина-1 β на поверхности клеток миометрия [16, 41].

В результате повышается спонтанная маточная активность, а чувствительность миометрия к утеротоническим веществам возрастает примерно в 5 раз. Блокада рецепторов глюкокортикоидов быстро компенсируется увеличением продукции АКТГ и увеличением секреции глюкокортикоидов надпочечниками.

После накопления опыта применения мифепристона для прерывания беременности в I и II триместре появились исследования, посвященные возможности его использования для подготовки шейки матки и индукции родов при доношенной и переносной беременности. При введении мифепристона в течение двух дней по 200 мг частота развития родовой деятельности составляет 54%, средний интервал от начала терапии до родоразрешения составляет 51,7 часа, в то время как при использовании

плацебо частота развития родовой деятельности составила 18%, средний интервал от начала терапии до родоразрешения - 74,5 часа [16].

Не выявлено отрицательного влияния мифепристона на становление лактационной и менструальной функций женщин после родов. Таким образом, использование мифепристона является эффективным методом подготовки к родам, снижает потребность в применении простагландинов и окситоцина.

Анализируя приведенные выше данные литературы, следует заключить, что хотя в распоряжении акушера в настоящее время имеется целый арсенал средств для подготовки шейки матки к родам, проблема выбора наиболее эффективного и безопасного метода в каждом конкретном случае является одной из наиболее важных в современном акушерстве.

Данные методы должны отвечать ряду требований: являться высокоэффективными, безопасными, максимально щадящими, простыми в исполнении и экономически доступными.

В большинстве стран окситоцин по-прежнему остается ведущим средством индукции родов. Его используют как единственный препарат, так и в комбинации с амниотомией или после подготовки шейки матки другими препаратами.

Применение окситоцина для индукции родов повышает частоту родоразрешения в течение 24 часов, хотя сочетается с более высокой частотой кесарева сечения, его эффективность напрямую зависит от методики применения [62,88].

Существующие схемы его применения с целью индукции родов различаются дозой и интервалом ее увеличения.

Различают низкодозированные и высокодозированные схемы.

Низкодозированные схемы реже приводят к развитию гиперстимуляции матки и связанными с ней изменениями показателей КТГ, тогда как, высокодозированные сокращают продолжительность родов и снижают частоту кесарева сечения, а также инфекционных осложнений [84].

Оптимально дозированное введение окситоцина с помощью инфузомата. Низкодозированная схема предполагает введение окситоцина в начальной дозе 0,5-2 мЕД/мин с увеличением на 1-2 мЕД каждые 15-40 мин.

Высокодозированная схема начинается с 6 мЕД/мин с увеличением на 3-6 мЕД каждые 15-40 мин [84].

Увеличение дозы осуществляют до достижения частоты схваток 3 за 10 минут при минимально возможной дозе и при постоянном сопоставлении с индивидуальной реакцией роженицы и плода. Целесообразен постоянный кардиомониторный контроль. Обычно достаточно 12 мЕД/мин, не более 20 мЕД/мин. При высокодозированной схеме не допускается превышения скорости 32 мЕД/мин.

Использование родостимулирующей терапии в ряде случаев приводит к повышению количества аномалий сократительной деятельности матки, прогрессирующей гипоксии плода, родовому травматизму и увеличению частоты оперативного родоразрешения [12,16,38].

Таким образом, на основании выше изложенного поиск усовершенствованных методов индукции родовой деятельности у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод является актуальной проблемой.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика обследованного контингента пациенток

В связи с поставленными в работе целью и задачами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 298 женщин со сроками беременности 37-41 неделя в возрасте от 16 до 42 лет, находившихся в родильном отделении МУЗ Городская клиническая больница №1 г. Саратова с 2011 по 2014 гг.

Все обследованные пациентки были разделены на 3 группы.

В **основную группу** вошли 206 пациенток. Критериями включения пациенток в исследование явилось осложнение первой беременности преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) при сроках гестации 37-41 неделя; удовлетворительное состояние плода; отсутствие показаний к экстренному родоразрешению.

Критериями исключения явились: недоношенная и переношенная беременность; многоплодная беременность; тяжелые формы преэклампсии и экстрагенитальной патологии; тазовое предлежание плода; наличие острых и обострение хронических инфекций; наличие у пациентки синдрома задержки роста плода II и III степени; мекониальное окрашивание околоплодных вод; признаки восходящей инфекции.

Беременные этой группы были разделены на подгруппы по степени «зрелости» шейки матки. В **первую подгруппу** вошли 29 беременных со «зрелой» шейкой матки, **вторую подгруппу** составили 177 беременных с «созревающей» и «незрелой» шейкой матки.

В группу сравнения были включены 92 первобеременных пациентки со своевременным излитием околоплодных вод.

Группу контроля составили 45 женщин с неосложненным течением беременности в аналогичные сроки гестации (37-41 неделя).

В целях выявления предшествующей соматической, гинекологической патологии и выявления факторов риска развития ПИОВ была проведена экспертная ретроспективная оценка 888 историй родов пациенток со сроком беременности 37-41 неделя и ПИОВ (основная группа), а также 1009 женщин с СИОВ (группа сравнения), госпитализированных в МУЗ «1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева» г. Саратова в период с 2006 по 2010 гг.

Комплексное обследование беременных проводилось с использованием общеклинических, лабораторных, инструментальных методов. Результаты объективного исследования сопоставлялись с анамнестическими данными и показателями лабораторного обследования.

2.2. Клинические методы исследования

Клиническое обследование пациенток включало прежде всего тщательный сбор анамнестических данных. Пристальное внимание уделялось изучению менструальной функции: времени менархе, характеристикам менструального цикла. Анализ детородной функции заключался в сборе сведений о начале половой жизни, наличии бесплодия в анамнезе. Особое внимание уделяли гинекологическому анамнезу, выяснялись наличие и характер гинекологических заболеваний.

Изучались течение настоящей беременности, сведения об осложнениях гестационного процесса, перенесенных заболеваниях, наличии экстрагенитальных заболеваний.

Данные объективного исследования включали общий осмотр, оценку телосложения, наличие и степень ожирения, гирсутизма. Определялось состояние сердечно-сосудистой, нервной, мочевыводящей систем, желудочно-кишечного тракта.

У всех обследованных отсутствовали поражения жизненно важных органов (сердца, легких, почек, печени, мозга и др.), острые инфекционные заболевания. В момент обследования женщины не болели гриппом, ангиной и другими острыми респираторными заболеваниями.

При акушерском исследовании определяли состояние наружных и внутренних половых органов, выявляли наличие пороков развития гениталий, определяли срок беременности, тонус миометрия и состояние шейки матки. Устанавливали наличие двигательной активности и сердцебиения плода. Измеряли окружность живота и высоту стояния дна матки, обращая при этом внимание на соответствие размеров матки гестационному сроку.

2.3. Оценка функционального состояния матки

Биологическую готовность организма женщины к плодизгнанию оценивали по степени «зрелости» шейки матки. Для оценки «зрелости» шейки матки использовали видоизмененную схему Е.Н. Вичор (1964). Отдельные показатели (длину, консистенцию, положение шейки матки, проходимость цервикального канала) оценивали в баллах. Суммируя баллы, судили о степени «зрелости» шейки матки: 0 - 5 баллов соответствовали «незрелой» шейке матки; 6 – 7 - «недостаточно зрелой»; 8 - 13 баллов - «зрелой» шейке матки.

Функциональное состояние матки изучали методом наружной гистерографии. В работе нами использовался одноканальный кардиотокограф «Fetalgard-2000» (фирма «Analogic», США) с тензометрическим датчиком, преобразующим механические импульсы матки в электрические сигналы, которые после усиления, регистрировались в виде кривой изображения волн сокращения матки на движущейся со скоростью 1 см/мин бумажной ленте. Запись осуществляли не менее 20 минут в положении женщины на спине. Для обработки гистерограмм

использовали методы качественного и количественного анализа. Учитывались базальный тонус, частота, амплитуда и длительность отдельных сокращений. С целью объективизации и стандартизации полученных данных, нами применялся математический метод, разработанный А.З. Хасиным [75], который заключался в определении интенсивности ритмических сокращений матки по формуле:

$$E = \frac{\sum A * T}{t}$$

где E - эффективность сократительной деятельности матки (усл. ед.);

$\sum$ - математический знак суммы;

A - величина амплитуды единичного сокращения (мм рт. ст.);

T - длительность единичного сокращения (сек);

t - время анализируемого процесса (1200 сек).

2.4. Биофизические методы исследования

Ультразвуковая эхография

Сонографическое детектирование проводилось на ультразвуковом диагностическом сканере модели EUB-5500 (Hitachi medical corporation).

При ультразвуковом исследовании проводилась фетометрия с определением бипариетального размера головки, среднего диаметра живота и длины бедренной кости плода, что позволяло уточнить срок беременности и диагностировать синдром задержки развития плода. Оценивалось количество околоплодных вод, толщина и локализация плаценты. Особое внимание уделяли анализу структурности плаценты, определяемой по Р.А. Grannum et al. (1979).

Метод ультразвуковой доплерометрии кровотока

Изучение состояния маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у обследованных пациенток проведено с использованием ультразвукового диагностического сканера модели EUB-5500

(Hitachi medical corporation). При качественном анализе кривых скоростей кровотока основное внимание обращали на следующие параметры: максимальную систолическую скорость кровотока, отражающую в первую очередь сократительную функцию сердца и эластичность стенок исследуемого сосуда, и конечную диастолическую скорость, которая определяется сопротивлением периферического сосудистого русла [18].

Для оценки кривых скоростей кровотока нами были использованы такие показатели, как систоло-диастолическое отношение (СДО), пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР).

Систоло-диастолическое отношение (C/D) представляет собой отношение максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока.

Пульсационный индекс (ПИ) выражается отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока.

Индекс резистентности (ИР) определяется отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости кровотока.

$СДО = C/D$, где C - систолическая скорость кровотока, D - конечная диастолическая скорость кровотока;

$ПИ = (C - D)/M$, где M - средняя скорость кровотока;

$ИР = (C - D)/C$.

Эти показатели отражают степень затухания пульсовой волны при прохождении ее через сосудистое русло и используются для оценки периферического сосудистого сопротивления.

2.5. Лабораторные методы исследования

Диагноз ПИОВ уточнялся в сомнительных случаях с помощью экспресс-теста для диагностики разрыва плодных оболочек Actim PROM

производства Oy Medix Biochemica, Финляндия.

Actim PROM тест - наиболее эффективный, быстрый, неинвазивный метод диагностики ПИОВ, обладающий высокой чувствительностью (94,7 - 100%) и специфичностью (89-97%), основанный на качественном определении во влагалище элементов околоплодных вод. Данный тест позволяет обнаружить биохимическими методами во влагалище белок ПСИФР-1 (протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста). Так как концентрация ПСИФР-1 в околоплодных водах существенно выше, чем в других жидкостях организма, то присутствие ПСИФР-1 во влагалище и выделениях указывает на разрыв плодных оболочек.

Методика проведения теста. С помощью стерильного вагинального зеркала полиэфирным тампоном отбирают пробу отделяемого из влагалища, которую затем экстрагируют буферным раствором. Извлеченный тампон помещают в раствор для экстракции из набора и делают смыв, энергично вращая его в течение примерно 10 секунд в жидкости для экстрагирования. Желтую зону полоски (нижний конец) погружают в пробу и выжидают до тех пор, пока в тестовой зоне не станет видно появление жидкости. После этого полоску вынимают и кладут на горизонтальную ровную поверхность. Появление двух голубых линий означает положительный результат. Появление одной голубой линии на полоске означает отрицательный результат. Отсутствие контрольной линии означает, что результат недействителен.

Исследование окситотической и окситоциназной активности сыворотки крови

А) Определение окситоцина (ОТ)

Определение в сыворотке крови и в околоплодных водах содержания окситоцина производили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Диасис» (РФ).

Образцы плазмы крови сохраняли до момента исследования при температуре - 20°C.

Б) Определение окситоциназы (ОЦ)

Окситоциназная активность сыворотки крови определялась биохимическим кинетическим методом, предложенным V. Oudheusden [199]. В основе данного метода лежит способность окситоциназы реагировать со специальным субстратом с образованием продукта реакции, оптическая плотность которого измеряется спектрофотометром. Субстратом являлся L-цистин-bis-p-нитроанилид фирмы «Merek», в молекуле которого ОЦ отделяет нафтамин от цистина. Измерение оптической плотности реакционной смеси определяли отечественным спектрофотометром СФ-26 в односантиметровой кювете за 1 минуту при 410 нм и температуре 37°C. Измерения проводили через каждую минуту.

Расчеты экстинкции производили по формуле:

$$E = A/\text{мин} \times 1470,$$

где E - экстинкция (активность фермента) в Е/л;

A - оптическая плотность раствора;

1470 - расчетный коэффициент.

Образцы сыворотки крови сохраняли до момента исследования при температуре - 20°C.

Иммуноферментное определение гормонов в сыворотке крови

Определение концентрации в сыворотке крови эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, прогестерона, кортизола проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «Алкор-Био» и «Био-Рад» (РФ). Принцип действия наборов основан на иммуноферментном анализе по типу «сэндвич», разработанном A.G. Ahmed el al.[180]. Принцип метода состоит в том, что

исследуемые образцы сыворотки крови инкубируются в лунках планшета с адсорбированными моноклональными антителами к определенному гормону или белку и определяемое вещество связывается с антителами покрытия. Концентрация гормона в биологической жидкости пациента прямо пропорциональна интенсивности окрашивания жидкости в лунках с исследуемым образцом, измеряемой на фотометре. В работе нами использовались фотометр «Униплан» (фирма «Пикон», РФ).

Для проведения анализов забор крови производился из локтевой вены беременных, вены и артерии пуповины плода в объеме 2-5 мл. Кровь центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 2000 об/мин., полученную сыворотку хранили при температуре - 20°C.

2.6. Методы статистической обработки данных

Все результаты проведенных исследований были подвергнуты компьютерному статистическому анализу с помощью программ Statistica 6.0 (Версия 5,5A, «Statsoft, Inc», г. Москва, 2006), «Microsoft Excel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997), посредством которого определяли критерий Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической, среднего квадратического отклонения, ошибки средней арифметической.

Достоверность различий (p) определяли параметрическим критерием достоверности (t). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $< 0,05$ [51].

В ряде случаев проведен расчет коэффициентов линейной корреляции [51].

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПО ДАННЫМ ОБЩЕПРИНЯТЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика обследованного контингента первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод

В период с 2006 по 2010 годы в акушерско-гинекологическом объединении МУЗ «1-я Городская клиническая больница имени Ю.Я. Гордеева» г. Саратова родоразрешены при доношенной беременности 3010 первобеременных женщин. У 888 пациенток (29,5%) течение родового акта осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ).

В соответствии с поставленными целью и задачами нами проведена экспертная ретроспективная оценка 888 историй родов женщин с доношенной беременностью и данной патологией, которые составили основную группу. В группу сравнения вошли 1009 пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (СИОВ). У всех пациенток тщательно изучены данные анамнеза, течение и осложнения настоящей беременности, характер родовой деятельности, частота и показания к оперативным вмешательствам в родах, а также состояние здоровья новорожденных в неонатальном периоде.

Нами проведено изучение факторов риска развития ПИОВ по ряду общепринятых показателей (социальных и биологических), в частности возрасту, характеру генитальной и экстрагенитальной патологии, предшествующей или сопутствующей развитию указанной гестационной патологии.

В развитии преждевременного излития вод определенная роль принадлежит наличию профессиональных вредностей и другим социальным

факторам. В связи с этим проведена оценка профессиональной и социальной принадлежности пациенток, беременность которых осложнилась ПИОВ (табл. 1).

Таблица 1

**Профессиональная принадлежность беременных
с преждевременным излитием околоплодных вод**

Профессия	Абсолютное число обследованных беременных	% наблюдений
Служащие	346	38,9
Лица, занятые в промышленности и сельском хозяйстве	164	18,4
Студентки	92	10,6
Неработающие	286	32,1
Всего	888	100%

Нам не удалось выявить прямой корреляции между развитием ПИОВ у работающих и неработающих женщин. Тем не менее, среди беременных с ПИОВ 49,5% составили лица, занятые умственным трудом (служащие, студентки), что значительно превышает количество женщин, занятых физическим трудом (18,4%). В то же время 32,1% беременных с ПИОВ были домохозяйками, что является косвенным подтверждением того, что развитие изучаемой гестационной патологии во многом зависит от эндогенных факторов, в том числе от исходного состояния здоровья женщины.

В целях выявления зависимости развития ПИОВ от возраста дана возрастная характеристика 888 беременных с указанной гестационной патологией (табл.2). Группу сравнения составили 1009 женщин со своевременным излитием околоплодных вод.

Таблица 2

Возрастная характеристика обследованных беременных с преждевременным и своевременным излитием околоплодных вод

Группы наблюдения Возраст	Группа сравнения (n=1009)		Основная группа (n=888)	
	Абсолютное число	% наблюдений	Абсолютное число	% наблюдений
16-18	79	7,9	140	15,7*
19-25	568	56,2	47	5,3***
26-30	68	6,8	236	26,7***
31-35	285	28,2	442	49,8***
36-40	9	0,9	23	2,5
Всего	1009	100%	888	100%
*- различия достоверны, $p < 0,05$				
*** - различия достоверны, $p < 0,001$				

Как оказалось, наибольшее число беременных (49,8%) с преждевременным излитием околоплодных вод было в возрасте 31-35 лет, т.е. в позднем репродуктивном возрасте. В то же время обращает на себя внимание значительный процент (15,7%) беременных с ПИОВ в возрасте 16-18 лет, хотя очевидно, что частота родов в этом возрасте значительно меньше, чем в других возрастных группах. Вероятно, указанный факт связан с недостаточной адаптацией организма беременной к различным патогенным факторам и стрессам в данном возрастном периоде.

При анализе социально-демографических факторов нами установлено, что каждая вторая женщина в группе с ПИОВ была в возрасте от 31 года до 40 лет (52,3%), что достоверно чаще, чем в группе с излитием околоплодных вод на фоне родовой деятельности (29,1%). По нашим данным, возраст матери до 18 лет и старше 30 лет является фактором риска в отношении излития вод до начала родовой деятельности.

Анализ перенесенных заболеваний выявил высокую частоту детских инфекций, перенесенных беременными с ПИОВ (40,7%), по сравнению с группой пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (18,4%). При этом необходимо отметить повышенную заболеваемость в критические (7-9 и 12-15 лет) периоды становления центральных механизмов регуляции генеративной функции - формирование функциональных связей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В пре- и пубертатном периодах 266 (29,95%) пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод перенесли хронический тонзиллит и различные оперативные вмешательства (аппендэктомию, тонзилэктомию, аденоидэктомию и т.д.).

Периодические колебания частоты встречаемости излития вод до начала родовой деятельности демонстрируют сезонный характер этой патологии беременности. Преждевременное излитие околоплодных вод отмечено в зимние месяцы у 17,46% пациенток, в период с марта по май – у 37,39%, в летний период – у 39,75% пациенток, в осенние месяцы – у 5,4%.

В результате проведенного нами ретроспективного исследования выявлена четкая связь возникновения ПИОВ у первобеременных с сезоном зачатия: зима - 5,4%, весна - 17,46%, лето - 37,39%, осень - 39,75%. Максимум встречаемости приходится на периоды, соответствующие зачатиям, произошедшим на «стыках» овуляторных и ановуляторных циклов, то есть в периоды смены времен года. Таким образом, можно значительно сократить данную патологию родового акта, исключив зачатие в сезонные периоды десинхронизации овуляции и процесса созревания яйцеклетки, согласно схеме Р.Н. Jongbloet (1975).

Известно, что экстрагенитальные заболевания могут оказывать отрицательное влияние на течение беременности, родов и состояние плода и новорожденного. В последующих наблюдениях проведено исследование характера сопутствующей экстрагенитальной и генитальной патологии у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод.

Таблица 3

**Характеристика соматической патологии у пациенток с
преждевременным и своевременным излитием околоплодных вод**

Группы наблюдения Характер патологии	Группа сравнения (n=1009)		Основная группа (n=888)	
	Абсолютное число	% наблюдений	Абсолютное число	% наблюдений
Заболевания почек	48	4,8	54	6,0
Заболевания гепатобилиарной системы	127	12,6	120	13,6
Эндокринная патология	49	4,6	69	7,8
Ожирение	141	13,9	178	20,0
Гипертоническая болезнь, вегетососудистая дистония	140	13,7	157	17,7
Заболевания органов дыхания	16	1,6	15	1,7
Варикозная болезнь	17	1,7	35	4,0

Примечание. У ряда пациенток имела место сочетанная экстрагенитальная патология.

Анализ собственного материала (табл. 3) показал, что преждевременное излитие околоплодных вод отмечается на фоне ряда соматических заболеваний и эндокринопатий. Достаточно часто (17,7%) у беременных с ПИОВ встречалась патология сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония, а также врожденные пороки сердца. Данная патология имела место у 13,9% пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод.

У 178 беременных с ПИОВ (20%) имелось ожирение, причем у 64 из них (35,9%) ожирение являлось проявлением нейро-обменно-эндокринного синдрома, у остальных ожирение было алиментарно-конституционным.

Часто встречалась патология щитовидной железы (диффузное увеличение щитовидной железы как с явлениями эутиреоза, так и с проявлениями тиреотоксикоза), сахарный диабет. Достаточно высокой у беременных с ПИОВ была частота заболеваний пищеварительной системы (хронический гастрит, энтероколит, язвенная болезнь), особенно патологии печени (состояние после вирусного гепатита, хронический холецистит) - у 120 пациенток (13,6%).

Неспецифические хронические заболевания легких (прежде всего бронхиальная астма и бронхит) выявлены у 15 (1,7%) пациенток основной группы. Частота заболеваний органов дыхания в группе сравнения существенно не отличалась от таковой в основной группе (1,6%).

Существенную роль в возрастании риска возникновения ПИОВ у первобеременных по данным ретроспективного анализа играют заболевания, сопровождающиеся изменениями гемодинамики и микроциркуляции. В основной группе достоверно чаще (в 2,3 раза) регистрировалась варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Проведенный анализ с очевидностью свидетельствует о значении фоновой патологии сердечно-сосудистой системы, гепатобилиарной системы, эндокринопатий в осложненном течении гестации у наблюдаемых нами пациенток.

Гинекологическая патология в анамнезе отмечена у подавляющего большинства беременных с преждевременным излитием околоплодных вод, (табл. 4), ее характер представлен ниже.

Таблица 4

Характеристика гинекологических заболеваний у пациенток с преждевременным и своевременным излитием околоплодных вод

Группы наблюдения Характер патологии	Группа сравнения (n=1009)		Основная группа (n=888)	
	Абсолютное число	% наблюдений	Абсолютное число	% наблюдений
Сальпингооофорит	277	27,5	454	51,2**
Эктопия шейки матки	180	17,8	284	32**
Первичное бесплодие в анамнезе	24	2,4	35	4
Пороки развития матки	12	1,2	18	2
Нарушение менструального цикла	86	8,5	178	20***
Миома матки	12	1,2	40	4,5***
** - различия достоверны, $p < 0,01$				
*** - различия достоверны, $p < 0,001$				

Примечание. Общее количество пациенток с гинекологической патологией превышает 100%, т.к. у ряда пациенток имели место сочетанные формы патологии.

Как показывают представленные в таблице 4 данные, наиболее важными факторами риска преждевременного излития околоплодных вод являются заболевания гениталий инфекционно-воспалительной природы. На первом месте по частоте встречаемости у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод регистрировались воспалительные заболевания органов малого таза: каждая вторая пациентка с ПИОВ (51,2%) указывала на перенесенный воспалительный процесс органов малого таза, что существенно чаще, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (27,50%).

Кроме того, в группе пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод значительно выше частота бесплодия (4%), дисфункции яичников (20%), фибромиомы матки (4,5%), пороков развития женских половых органов (2%), чем в контрольной группе (соответственно – у 2,4%, 8,5%, 1,2%, 1,2% беременных).

Таким образом, преждевременное излитие околоплодных вод достоверно чаще возникает у женщин, имеющихотягощенный гинекологический анамнез, в котором наиболее важны такие факторы, как бесплодие, аномалии развития гениталий, структурная неполноценность миометрия (фибромиома матки, воспалительные заболевания органов малого таза). Следует отметить, что в группе женщин с неосложненным течением беременности частота данных заболеваний существенно меньше.

Кроме указанных выше воспалительных заболеваний генитальной и экстрагенитальной локализации, острый воспалительный процесс, вызванный вирусами и условно-патогенной флорой (ангина, ОРВИ и др.), перенесли во время беременности 113 (12,8%) пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод. Таким образом, наличие хронических и острых очагов инфекции в гестационном периоде значительно увеличивает риск преждевременного излития околоплодных вод.

Таблица 5

**Осложнения беременности у пациенток с преждевременным
и своевременным излитием околоплодных вод**

Патология беременности	Группы наблюдения	Группа сравнения n=1009	Основная группа n= 888
Хроническая внутриутробная гипоксия плода		80 (7,9%)	320 (36%)*
Анемия различной степени выраженности		28 (2,76%)	133 (14,97%)*
Гестоз		41 (4%)	111 (12,5%)*
Угрожающее невынашивание беременности, в том числе рецидивирующее		23 (2,28%) 6 (0,59%)	132(14,86%)* 51 (5,7%)
Рвота беременных		6 (0,59%)	26 (2,92%)*
Проявления ОРВИ во время беременности		77 (7,65%)	113 (12,8%)*
*- различия достоверны, $p < 0,05$ ** - различия достоверны, $p < 0,01$ *** - различия достоверны, $p < 0,001$			

Целью последующих наблюдений явилось изучение характера течения беременности и осложнений в родах у 888 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод (табл.5).

Каждая третья пациентка с преждевременным излитием околоплодных вод (56,36%) имела осложненное течение настоящей беременности, что достоверно чаще, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (15,0%). Наиболее частыми осложнениями,

предшествующими преждевременному излитию околоплодных вод, были хроническая плацентарная недостаточность (хроническая внутриутробная гипоксия плода и задержка внутриутробного развития плода), встретившаяся у 320 беременных основной группы (36%), анемия различной степени выраженности отмечена у 133 пациенток (14,97%), угроза прерывания беременности - у 132 (14,86%), гестоз - у 111 (12,5%), токсикоз первой половины беременности - у 26 (2,92%).

Обращает на себя внимание тот факт, что рецидивирующая угроза невынашивания беременности выявлена у 51 (5,7%) женщин основной группы. Это осложнение беременности может быть и причиной нарушения функции плаценты и следствием нарушения функционального состояния фетоплацентарной системы (И.А. Салов, 1998) [60]. У 113 (12,79%) женщин, срочные роды у которых осложнились ПИОВ во время беременности отмечены клинические проявления ОРВИ и Herpes Labialis. Аналогичные заболевания в группе сравнения встречались в 1,7 раза ниже (у 77 беременных - 7,65%).

Нами установлено, что тяжелые формы гестоза, а также его манифестация регистрировались почти в 2 раза чаще в группе пациенток с ПИОВ (6,1%), чем группе пациенток со своевременным излитием вод на фоне родовой деятельности (3,14%).

Одним из ведущих факторов преждевременного излития околоплодных вод многие исследователи считают инфицирование [61,65,67]. Проведенный нами ретроспективный анализ медицинской документации показал, что чаще всего преждевременному излитию околоплодных вод предшествуют цитомегаловирусное инфицирование – 12,8%, герпетическая инфекция – 12,6%, хламидиоз – 2,9%, уреаплазмоз – 2,8%, трихомониаз – 2,3%, уrogenитальный кандидоз - 1,7%, микоплазмоз – 0,58%, токсоплазмоз – 0,58%. Бактериальный вагиноз во время беременности был обнаружен у 7,8% обследованных. Следует отметить, что практически во всех случаях имела место смешанная урогенитальная инфекция (табл.6).

Таблица 6

Факторы риска развития преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных женщин

Группы наблюдения Факторы риска	Группа сравнения n=1009	Основная группа n= 888
Возраст первобеременных менее 18 и более 30 лет	373 (36,98%)	564 (63,36%)*
Отягощенный гинекологический анамнез	358 (32,50%)	544 (61,27%)*
Указание на ЗППП	367 (36,67%)	562 (63,33%)*
Нейроэндокринные причины (дисфункция яичников, ожирение, др.)	90 (8,92%)	193 (21,73%)**
Структурная неполноценность миометрия (миома матки, эндометрит)	279 (27,65%)	460 (51,8%)*
Осложненное течение беременности	152 (15%)	500 (56,36%)**
Хроническая плацентарная недостаточность	80 (7,9%)	320 (36%)**
Угрожающее прерывание беременности	23 (2,28%)	132 (14,86%)**
Проявления ОРВИ при гестации	77 (7,65%)	113 (12,79%)*
Гестоз	41 (4%)	111 (12,5%)**
*- различия достоверны, $p < 0,05$, ** - различия достоверны, $p < 0,01$; *** - различия достоверны, $p < 0,001$		

Таким образом, большинство обследованных женщин с ПИОВ перенесли различные заболевания при беременности, причем данных пациенток в группе первобеременных с ПИОВ существенно больше (56,36%), чем в группе пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (15,0%).

В структуре выявленных нами заболеваний преобладала хроническая плацентарная недостаточность, на втором месте по частоте встречаемости в

основной группе находилась анемия беременных различной степени выраженности, невынашивание беременности, на третьем – гестоз, ОРВИ в среднетяжелой и тяжелой формах. Следует заключить, что наиболее существенное влияние на течение гестационного процесса оказывают осложнения беременности и заболевания, перенесенные женщиной при беременности (хроническая плацентарная недостаточность, анемия беременных, невынашивание беременности, гестоз, ОРВИ), которые могут расцениваться как факторы риска развития ПИОВ.

В целях выявления зависимости влияния преждевременного излития околоплодных вод на течение родового акта нами был проведен анализ показаний к оперативному родоразрешению при преждевременном и своевременном излитии околоплодных вод.

В период 2006-2010 гг. в акушерско-гинекологическом объединении МУЗ «1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева» путём операции кесарева сечения были родоразрешены 1556 пациенток, из них 319 (20,5%) были первобеременными.

Как видно из таблицы 7, 62 роженицы основной группы (6,97%) были родоразрешены в экстренном порядке в связи с развитием первичной и вторичной слабости родовой деятельности; 73 (8,22%) пациенток были экстренно родоразрешены в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения; в 10 случаях (1,14%) – в связи с возникновением признаков клинически узкого таза; 30 рожениц (3,38%) были прооперированы в связи с возникновением в родах острого дистресс - синдрома плода; 45 (5,06%) – по поводу дискоординации маточных сокращений.

Таким образом, у пациенток основной группы с преждевременным излитием околоплодных вод родоразрешение путем операции кесарева сечения проводилось в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения, - соответственно у 220 (24,7%) и 99 (9,8%) пациенток.

Таблица 7

Показания к оперативному родоразрешению при преждевременном и своевременном излитии околоплодных вод

Группы наблюдения Показания	Группа сравнения n=1009	Основная группа n= 888
Первичная слабость родовой деятельности	—	38 (4,27%)
Вторичная слабость родовой деятельности	24 (2,37%)	24 (2,7%)
Острый дистресс-синдром плода	8 (0,79%)	30 (3,38%)*
Клинически узкий таз	51 (5,05%)	10 (1,14%)*
Дискоординация маточных сокращений	16 (1,58%)	45 (5,06%)*
Отсутствие эффекта от родовозбуждения	—	73 (8,22%)
Всего операция кесарево сечение	99 (9,8%)	220 (24,7%)*
** - различия достоверны, $p < 0,01$ *** - различия достоверны, $p < 0,001$		

Проведенная нами ретроспективная оценка течения родов при ПИОВ у первобеременных показала, что наиболее часто роды пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод осложнялись нарушениями сократительной деятельности матки – у 580 женщин (65,3%), 180 из них (20,25%) в связи с отсутствием эффекта от медикаментозной коррекции

нарушений сократительной деятельности матки были родоразрешены путем операции кесарево сечение.

Среди нарушений сократительной деятельности матки наиболее часто показанием для оперативного родоразрешения была дискоординированная родовая деятельность (в 5,06% случаев). И.С. Сидорова (2007) рассматривает несвоевременное излитие околоплодных вод как осложнение дискоординации сокращений мышц матки, в результате чего резко увеличивается скорость повышения внутриматочного давления (ВМД). По мнению И.С. Сидоровой, неравномерное, скачкообразное повышение ВМД является основной причиной развития ПИОВ [66].

Обращает на себя внимание тот факт, что начавшаяся гипоксия плода у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод стала показанием к оперативному родоразрешению в несколько раз чаще, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (в 3,38% и 0,79% случаев соответственно).

Классические положения акушерства говорят о том, что возникновение гипоксии плода при отсутствии к началу родов каких-либо признаков нарушения его состояния чаще всего связано с аномалиями сократительной деятельности матки, приводящих к нарушению маточно-плацентарного кровотока. В соответствии с данными, приведенными в таблице 7, частота различных нарушений сократительной деятельности матки у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод, послуживших основанием для родоразрешения путем операции кесарево сечение, составила 20,25%, а в группе сравнения – в 3,96% всех родов.

Анализ собственного материала позволил выявить параллелизм между состоянием шейки матки в момент преждевременного излития вод и эффективностью родовой деятельности (таблица 8). Как оказалось, у 489 (55,07%) беременных с ПИОВ шейка матки была «зрелой», у 291 (32,77%) – «созревающей», у 108 пациенток основной группы (12,16%) – «незрелой».

**Особенности течения и исхода родов при различном
морфофункциональном состоянии шейки матки у первобеременных
пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод**

Изучаемые параметры	Морфофункциональное состояние шейки матки		
	«незрелая» N=108	«созревающая» N=291	«зрелая» N=489
Средняя продолжительность родов (часы)	9,2±0,9*	7,33±0,6	6,3±0,5
Средняя масса плода (граммы)	3428±32,0	3381±31,0	3498±31,6
Средняя оценка плода по шкале Апгар (баллы)	6,7±0,5	7,3±0,6	7,8±0,4
Длительность безводного промежутка (часы)	12±1,2**	10±0,9*	7,5±0,7
Развитие самостоятельной родовой деятельности	4 (0,45%)*	269 (33,33%)*	475 (53,49%)
Средняя кровопотеря	480±24,0**	380±30,0	280±20,0*
*- различия достоверны, $p < 0,05$ ** - различия достоверны, $p < 0,01$ *** - различия достоверны, $p < 0,001$			

Спонтанная родовая деятельность в группе беременных с ПИОВ достоверно чаще возникала у женщин со «зрелой» шейкой матки (53,49%), при наличии «созревающей» шейки матки – в 33,33% случаев, а при

«незрелой» шейке матки – в 0,45% наблюдений. Соответственно частота родоразрешения путем операции кесарева сечения была выше у женщин с «незрелой» и «созревающей» шейкой матки, т.е. при отсутствии биологической готовности к родам, за счет достоверного увеличения отсутствия эффекта от родовозбуждения и аномалий родовой деятельности. Так, при «незрелой» шейке матки в основной группе пациенток родовозбуждение и родостимуляция оказались неэффективными в 8,22% случаев, при «созревающей» шейке матки - в 2,36% наблюдений.

Полученные нами данные согласуются с современными представлениями о том, что индукция родовой деятельности тесно связана с наличием биологической готовности организма к родам. Особое значение придается достаточной выработке простагландинов, необходимых как для созревания шейки матки, так и для увеличения «окситоциновых» рецепторов и повышения их чувствительности к эндогенному окситоцину [66].

В ходе дальнейших исследований нами были изучены течение и осложнения родового акта у пациенток основной группы и группы сравнения.

Как оказалось, при ПИОВ, последующем родовозбуждении и родостимуляции возрастала частота травм родовых путей, таких, как разрывы шейки матки (у 2,04% пациенток основной группы и у 1% рожениц в группе сравнения). Ручное обследование полости матки в связи с выявленным дефектом плацентарной ткани выполнено у 3,2% пациенток основной группы и у 1,25% рожениц в группе сравнения.

Кровопотеря в раннем послеродовом периоде превысила физиологическую у 220 пациенток (24,6% обследованных) и составила у 58 пациенток с «незрелой» шейкой матки $480 \pm 40,0$ мл, у 168 пациенток с «созревающей» и «зрелой» шейкой матки - $430 \pm 26,0$ мл.

Общепризнанным является факт, что в случае нарушения сократительной активности матки в последовом и раннем послеродовом периодах возникает опасность поступления большого количества тромбопластических

субстанций в маточный и общий круг кровообращения, что может стать причиной остро развившегося ДВС-синдрома [67]. Поэтому роды при преждевременном излитии околоплодных вод представляют собой высокую опасность возникновения тяжелейших коагулопатических кровотечений.

Наиболее неблагоприятным было течение родов у пациенток при наличии «незрелой» шейки матки. По мнению Г.А. Савицкого, А.Г. Савицкого (2003), при ПИОВ нарушается физиологический процесс «дозревания» шейки матки в периоде раскрытия. Этот процесс подразумевает постоянное повышение растяжимости тканей шейки матки по мере её раскрытия. При нарушении «дозревания» шейки матки возникает несоответствие интенсивности сократительной деятельности матки и резистентности шейки матки. Как следствие, возникают разнообразные варианты нарушения сократительной деятельности матки [58].

Существенные различия были выявлены нами при сопоставлении заболеваемости детей, родившихся у пациенток основной группы и группы сравнения. Заболеваемость новорожденных пациенток основной группы составила 17,73% и была практически в 2,8 раза выше, чем при СИОВ (6,15%) (табл.9).

Наиболее частой патологией новорожденных при преждевременном излитии околоплодных вод была гипоксически-ишемическая энцефалопатия - 16,5%, в группе сравнения этот показатель составил 5,62%.

Средняя масса новорожденных составила $3435 \pm 32,0$ г у первобеременных основной группы и $3330 \pm 31,0$ г у первобеременных группы сравнения. Однако удельный вес новорожденных с массой 4000 г и более достоверно выше у пациенток, роды которых осложнились ПИОВ (9,54% и 6,05% соответственно).

Средняя оценка состояния плода при рождении по шкале Апгар составила $7,27 \pm 0,12$ балла у пациенток основной группы и $7,89 \pm 0,14$ балла у пациенток группы сравнения.

**Структура заболеваемости новорожденных при преждевременном и
своевременном излитии околоплодных вод**

Группы наблюдения Заболевания новорожденных	Группа сравнения n=1009	Основная группа n= 888
Оценка состояния плода при рождении по шкале Апгар (баллы)	7,89±0,14	7,27±0,12*
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	57 (5,62%)	145 (16,5%)**
Кефалогематомы	3 (0,28%)	7 (0,78%***
Аспирация околоплодных вод	2 (0,19%)	4 (0,45%)**
Заболеваемость новорожденных (всего)	62 (6,15%)	156 (17,73%)**
*- различия достоверны, $p < 0,05$ ** - различия достоверны, $p < 0,01$ *** - различия достоверны, $p < 0,001$		

Кефалогематомы были обнаружены у 7 (0,78%) детей, рождение которых осложнилось ПИОВ, и у 3 (0,29%) новорожденных группы сравнения. Необходимо отметить, что из 78 новорождённых группы сравнения, состояние которых оценено при рождении на 7 баллов по шкале Апгар, у 46 в первые 2-3 дня жизни были отмечены признаки перенесённой в родах гипоксии.

Таким образом, есть все основания полагать, что сочетанное повреждающее воздействие на плод гипоксии, гиперкапнии, ацидоза и

механического сдавления, возникающее на фоне нарушений сократительной деятельности матки у пациенток с ПИОВ, оказывает неблагоприятное влияние на состояние здоровья новорожденных детей. Как видно из представленных данных (табл. 9), чаще всего у новорожденного выявляются ишемически-гипоксические повреждения ЦНС. Гипоксически-ишемические повреждения ЦНС плода опасны не только возникновением внутричерепных, субарахноидальных, субдуральных кровоизлияний, но и поражением вещества мозга на клеточном уровне (некротические изменения клеток, кальцификация артерий).

В результате проведенного ретроспективного исследования выявлено, что ПИОВ у первобеременных наблюдается в 29,5% случаев своевременных родов и является проявлением различных, нередко сочетающихся патологических процессов, возникающих до наступления гестации или во время нее. Роды при данной акушерской патологии в 2,5 раза чаще требуют оперативного родоразрешения, осложняются аномалиями родовой деятельности в 65,3% случаев, повышением заболеваемости в перинатальном периоде по сравнению с пациентками со своевременным излитием околоплодных вод. Заболеваемость новорожденных при ПИОВ у матери в 2,8 раза выше, чем при СИОВ, что не соответствует представлениям о «безопасном материнстве» и стандартам перинатального акушерства и диктует необходимость дальнейшего усовершенствования тактики ведения пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

В конце беременности по мере приближения к родам возрастают интенсивность и продолжительность сокращений матки, повышается их частота и регулярность. Сокращения матки, характерные для беременности переходят в типичные родовые схватки. Основные положения о качественных особенностях СДМ при физиологических родах были сформулированы И.С. Сидоровой [66]. В соответствии с точкой зрения И.С. Сидоровой, физиологическое развитие процесса родов обеспечивается уменьшающейся сократительной активностью матки в направлении от дна к шейке. Родовой акт протекает при наличии сформированной родовой доминанты, объединяющей в единое целое (единую динамическую систему) высшие нервные центры и исполнительные органы.

Данные литературы о характере сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод весьма противоречивы. Вместе с тем именно аномалии сократительной деятельности матки являются причиной осложненного течения родового акта, возрастания частоты оперативного родоразрешения пациенток при преждевременном излитии околоплодных вод, увеличения заболеваемости новорожденных, а также одним из факторов нарушения послеродового гемостаза [16,31,33,39,68,72], поэтому целью наших дальнейших исследований был количественный и качественный анализ спонтанной сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин.

Нами проведено сравнительное изучение сократительной деятельности матки у 206 первобеременных с преждевременным излитием околоплодных

вод при доношенной беременности (основная группа) и у 92 пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (группа сравнения).

Группу контроля составили 45 первобеременных женщин с неосложненным течением беременности в аналогичные сроки гестации (37-41 неделя).

Основные клинические характеристики течения родов у первобеременных при ПИОВ и СИОВ были следующими: общая длительность родов составила $612 \pm 42,4$ минут и $539 \pm 38,5$ минут соответственно ($p < 0,05$); длительность I периода - $564 \pm 19,5$ и $499 \pm 12,0$ минут ($p < 0,05$); длительность II периода составила при ПИОВ $37 \pm 6,5$ минут, при СИОВ - $32 \pm 3,9$ минут ($p > 0,5$); длительность III периода - соответственно $11,4 \pm 2,5$ и $7,6 \pm 3,8$ минут ($p > 0,5$). Общая кровопотеря в родах была равна $385,5 \pm 20,5$ у пациенток с ПИОВ и $287 \pm 15,5$ мл у рожениц с СИОВ ($p < 0,05$). Масса плодов составила соответственно $3451 \pm 30,5$ и $3391 \pm 34,4$ г ($p > 0,5$), рост новорожденных $50 \pm 4,5$ и $50 \pm 3,5$ см. Оценка по шкале Апгар $7,7 \pm 0,47$ при ПИОВ и $8,5 \pm 0,5$ балла у рожениц с СИОВ.

Таким образом, при сравнении основных характеристик родового акта, осложненного ПИОВ, и родов с СИОВ у первобеременных достоверные различия были выявлены в отношении общей длительности родов и длительности I периода родов, а также в отношении кровопотери в родах.

Характер сократительной деятельности матки у наблюдаемых нами пациенток изучался методом наружной гистерографии. Обработка гистерограмм проводилась методом качественного и количественного анализа. Оценка качественной активности сократительной деятельности матки проводилась с учетом частоты, амплитуды и длительности маточных сокращений.

В ходе гистерографических исследований в контрольной группе зарегистрирована спонтанная сократительная деятельность матки. При качественном анализе гистерограмм нами условно выделены 2 группы волн сокращений миометрия: волны 1-го и 2-го порядка. Волны 1-го порядка

(изометрические) характеризовались высокой амплитудой, продолжительностью, выраженной фазой покоя между ними. Они соответствовали достаточно интенсивным сокращениям матки. Волны с подобными характеристиками регистрируются у женщин во время родов. Однако в отличие от родовых схваток сокращения этого типа не вызывали у беременных неприятных ощущений и не приводили к раскрытию шейки матки. Волны 2-го порядка (изотонические) имеют значительно меньшую амплитуду и продолжительность, но гораздо большую частоту. При сокращениях подобного рода беременные не предъявляют жалоб.

У большинства женщин (66%) с физиологически протекающей беременностью на гистерограммах регистрировались как волны 2-го, так 1-го порядка, в то время как у 34,0% - только волны 2-го порядка.

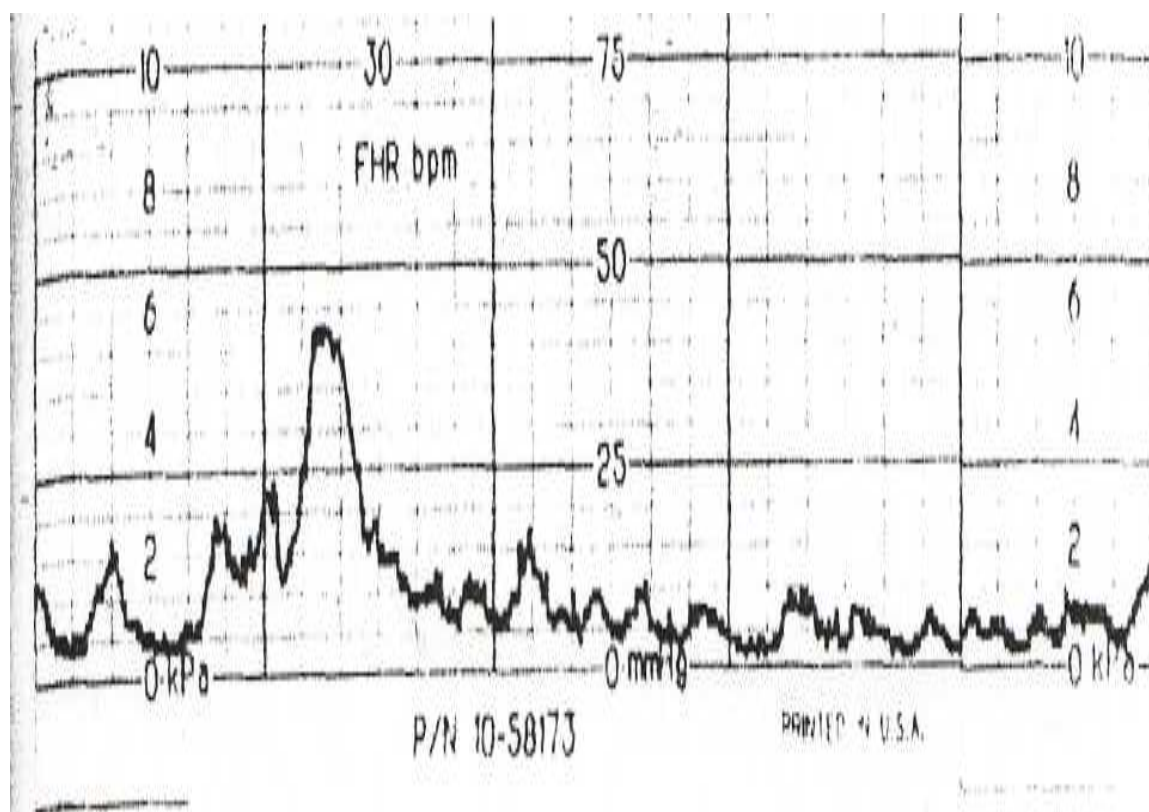


Рис. 1. Гистерограмма у женщины с физиологически протекающей беременностью (волны 1-го порядка)

Беременная В. (ИР № 844). Диагноз: беременность 40 нед.

Изометрические сокращения (волны 1-го порядка) характеризовались при доношенной беременности амплитудой 35-45 мм рт. ст., продолжительность волн составляла 60-90 секунд (рис.1).

Изотонические сокращения (волны 2-го порядка) регистрировались у всех без исключения женщин (рис.2). Их амплитуда составляла 12-18 мм рт. ст. в 37-41 неделю гестации, продолжительность составляла 40-70 секунд (рис.2).

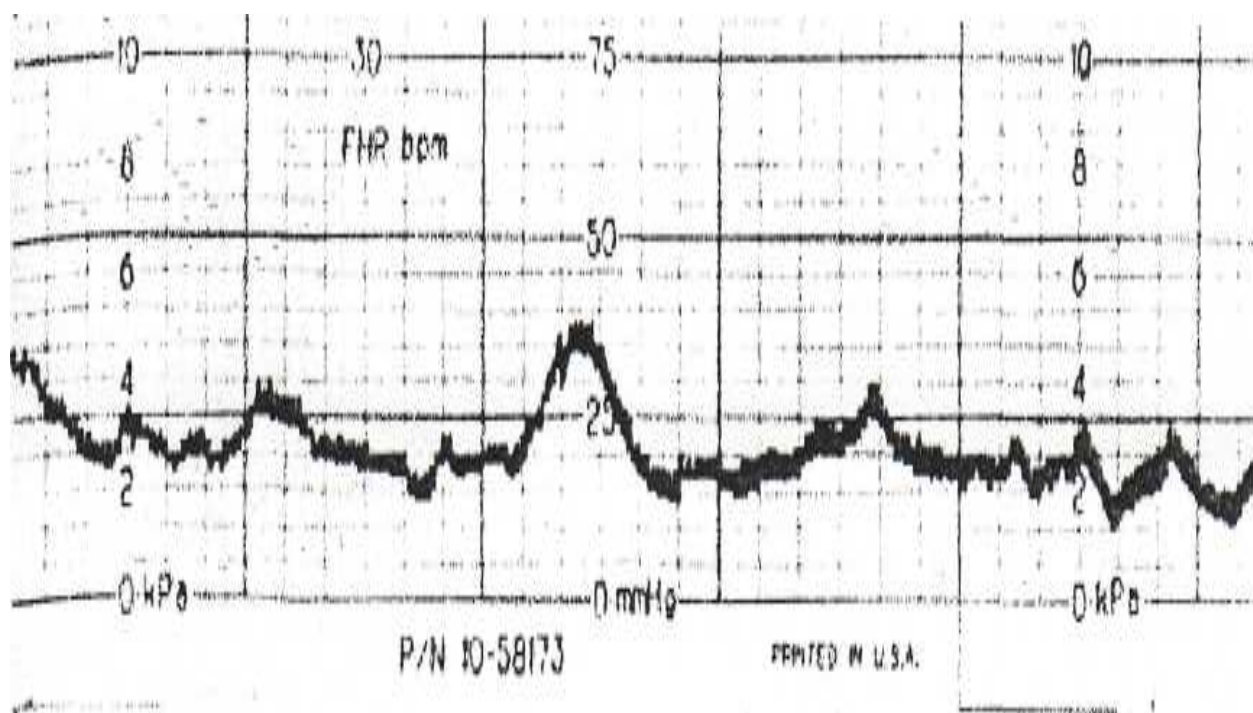
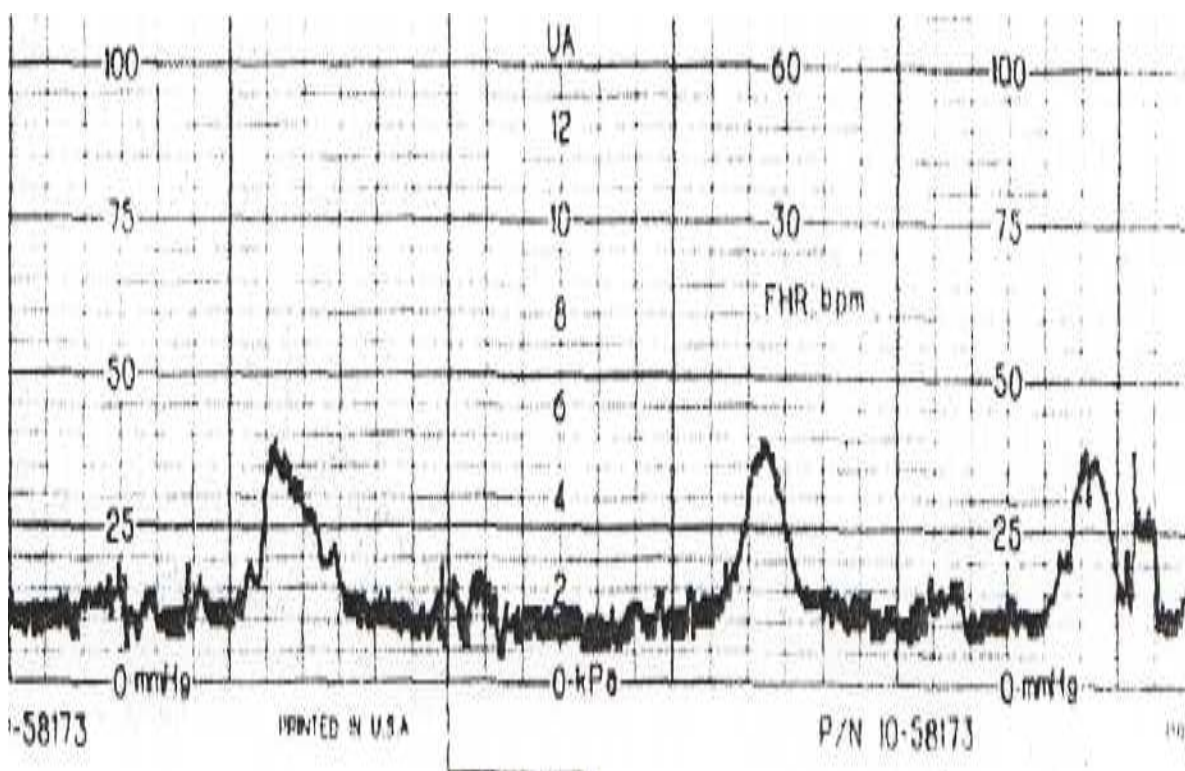
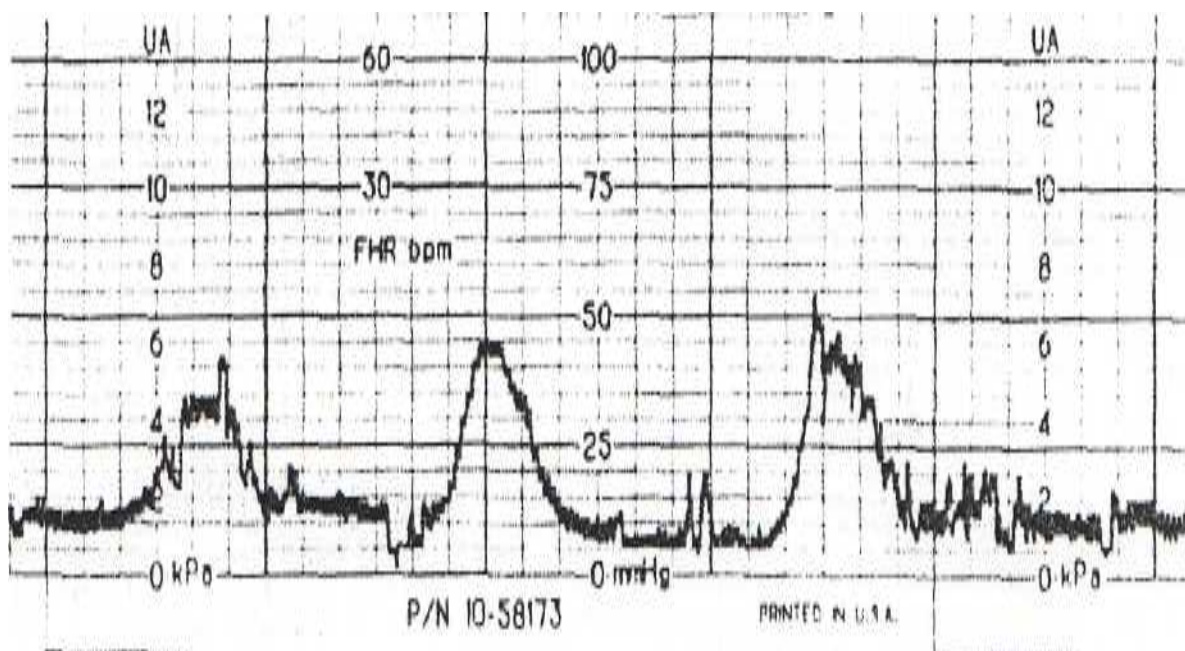


Рис. 2. Гистерограмма у женщины с физиологически протекающей беременностью (волны 2-го порядка)

Беременная А. (ИР № 765). Диагноз: беременность 38 нед.

Гистерографические показатели у женщин сравнительной группы значительно отличались от аналогичных показателей у беременных основной группы (рис.3, табл.10). Гистерограммы пациенток с СИОВ свидетельствовали о существенном повышении эффективности сокращений матки за счет увеличения амплитуды, продолжительности и частоты волн 1-го порядка (рис.3, табл.10).



**Рис. 3. Сократительная активность матки у женщин со
своевременным излитием околоплодных вод**

Беременная П. (ИР № 457). Диагноз: I период I срочных родов.

Беременная А. (ИР № 431). Диагноз: I период I срочных родов.

**Сравнительная характеристика амплитудно-временных параметров
СДМ в динамике родов при преждевременном и своевременном излитии
околоплодных вод**

Параметр СДМ	№ групп	I период родов		
		I фаза	II фаза	III фаза
Амплитуда маточных сокращений, мм рт. ст.	1**	20,27±0,17	19,8±0,23	20,6±0,12
	2**	29,4±0,16	30,34±0,33	32,4±0,43
	3	32,7±0,12	40,2±0,16	46,2±0,89
Тонус матки, мм рт. ст.	1	7,9±0,11	9,2±0,12	11,8±0,12
	2**	9,8±0,11	12,6±0,78	14,3±0,37
	3	7,7±0,12	10,3±0,56	11,1±0,78
Частота схваток за 20 минут	1**	3,0±0,12	3,5±0,78	3,8 ±0,12
	2*	3,9±0,09	3,0±0,16	4,0±0,16
	3	5,4±0,21	5,7±0,28	6,1±0,67
Длительность схватки, сек	1*	72,5±0,78	78,7±0,65	80,0±0,57
	2*	80,8±0,72	87,6±0,50	81,3±0,99
	3	87,9±0,56	88,0±0,78	93,0±0,12
Эффективность СДМ	1**	3,65±0,12	4,4±0,25	5,4±0,68
	2**	7,72±0,09	6,6±0,11	8,8±0,43
	3	13,1±0,78	16,9±0,31	21,9±0,41
*- различия достоверны, $p < 0,05$				
** - различия достоверны, $p < 0,01$				

Примечание.

Группа 1 – пациентки с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки;

группа 2 – пациентки с ПИОВ и «незрелой» или «созревающей» шейкой матки;

группа 3 – пациентки с СИОВ.

У пациенток группы сравнения, при своевременном излитии околоплодных вод, кривые сокращений матки имели характерную конфигурацию (колоколоподобная форма с одной вершиной) (рис.3). Систола схватки составила 1/3 кривой. Диастола соответствовала 2/3 продолжительности сократительного процесса. Продолжительность схватки составила $89 \pm 3,5$ секунды. Величина базального тонуса в I периоде родов составила в среднем $9,7 \pm 0,62$ мм рт. ст.

При преждевременном излитии околоплодных вод кривая гистерограммы имела неправильную не куполообразную форму (крутой подъем, заостренная вершина, крутой спуск, либо более длительный подъем и укороченный спад) (рис.4). Базальный тонус матки был несколько выше, чем при излитии вод на фоне родовой деятельности ($12,2 \pm 0,82$ мм рт. ст.).

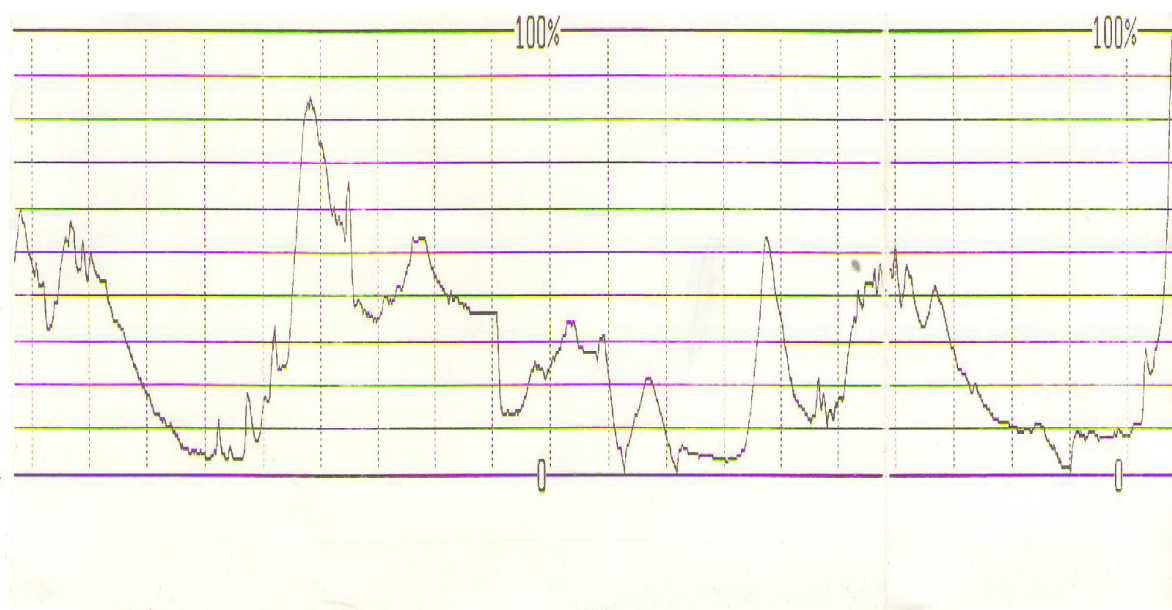


Рис. 4. Гистерограмма у женщины с ПИОВ

Беременная Ф. (ИР № 980). Диагноз: беременность 39 нед.,
преждевременное излитие околоплодных вод.

Для заключения об эффективности маточных сокращений у пациенток с ПИОВ и СИОВ нами был использован количественный анализ СДМ, предложенный А. З. Хасиным в 1971 г.[75].

Следует отметить, что на протяжении всех фаз I периода родов у пациенток с ПИОВ сохраняется меньшая по сравнению с показателями при СИОВ интенсивность схваток, что выражается в более низких показателях амплитуды маточных сокращений. Обнаружены значительные различия в показателе частоты схваток - у пациенток с СИОВ частота схваток превышала данный показатель при ПИОВ (табл.10, рис.5).

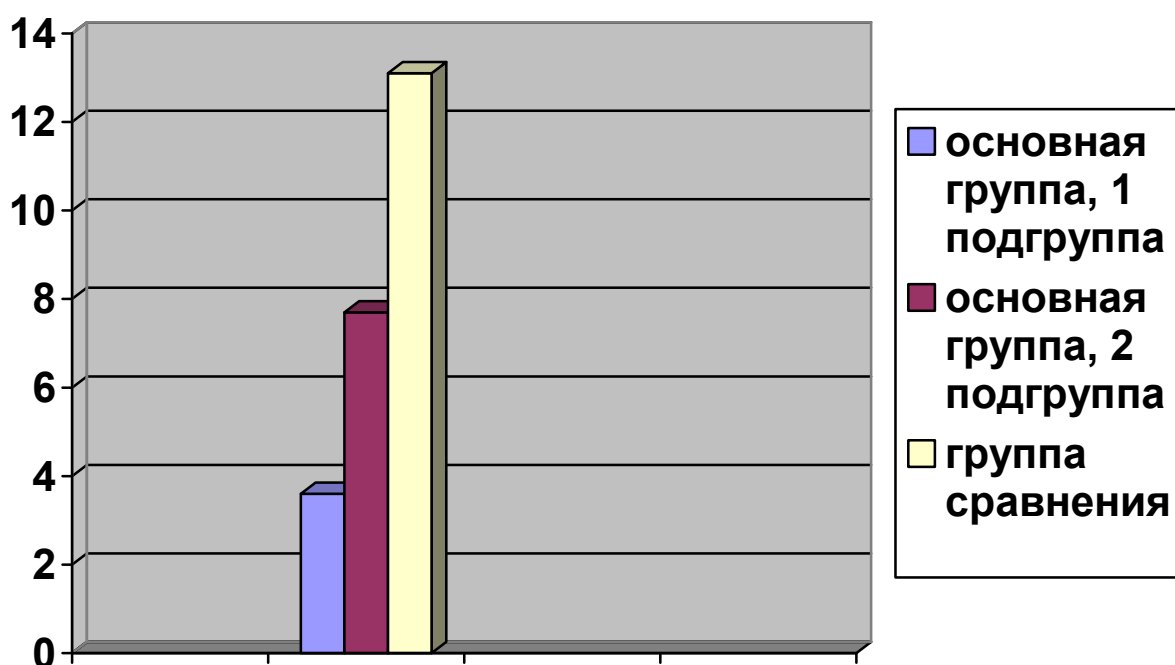


Рис. 5. Сократительная активность матки (Е, усл.ед.) у женщин с преждевременным и своевременным излитием околоплодных вод

Таким образом, эффективность маточных сокращений при ПИОВ была существенно ниже, чем у пациенток с СИОВ ($p < 0,01$).

Как показали результаты наблюдений, тонус матки во всех фазах I периода родов был более высоким у рожениц с ПИОВ и «незрелой»

шейкой матки, в то время как у женщин с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки, как и у пациенток группы сравнения (с СИОВ), тонус матки был значительно ниже (табл.10).

Следует отметить, что на протяжении I периода родов интенсивность сокращений матки у рожениц с ПИОВ и «незрелой» шейкой матки была значительно больше, чем при наличии ПИОВ и «зрелой» шейки матки. Особенно значительные различия между средними значениями обнаружены в 1-ой и 2-ой фазах 1-го периода родов, когда медикаментозные методы коррекции СДМ еще не применялись либо еще не дали эффекта (табл.10). Столь энергичная родовая деятельность при «незрелой» шейке матки, по-видимому, в большинстве случаев является следствием нарушения нормального состояния шейки матки и нижнего сегмента, вызывающего компенсаторное усиление сократительной деятельности тела матки.

Подводя итоги сравнительному анализу гистерограмм у пациенток с ПИОВ и СИОВ, можно отметить наличие выраженных нарушений СДМ у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод, требующих медикаментозной коррекции на протяжении родового акта.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о нарушении СДМ в форме гипоактивности матки у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод, что является, по-видимому, основным причинным фактором высокой частоты случаев отсутствия эффекта от родовозбуждения, развития аномалий родовой деятельности (слабость родовой деятельности, дискоординация маточных сокращений) при данной гестационной патологии. Отмеченные изменения в большей мере затрагивают изометрические сокращения миометрия (волны 1-го порядка).

Патогенетические механизмы формирования гипоактивности матки при преждевременном излитии околоплодных вод будут рассмотрены нами в следующей главе.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

5. 1. Особенности окситотической и окситоциновой активности крови в системе «мать-плацента-плод» у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод

Наиболее сильным утеротропным веществом при беременности и в родах у человека является секретируемый матерью и плодом нейропептид окситоцин (ОТ), уровень которого сопряжен с активностью фермента цистинаминопептидазы или окситоциназы (ОЦ) [1,14,62,68,84]. В рамках исследования причин возникновения нарушений сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод нами проведено изучение динамики содержания окситоцина в сыворотке крови у пациенток с ПИОВ (основная группа), у женщин с физиологическим течением беременности (группа контроля) и у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (группа сравнения). Беременные с преждевременным излитием околоплодных вод были разделены на подгруппы по степени «зрелости» шейки матки.

В первую подгруппу вошли 29 беременных со «зрелой» шейкой матки, вторую подгруппу составили 177 беременных с «созревающей» и «незрелой» шейкой матки.

С целью выявления значения окситоцина плодового происхождения в индукции родов, нами исследовалось содержание окситоцина в сыворотке крови из артерии и вены пуповины и локтевой вены матери при кесаревом сечении при начавшейся родовой деятельности (у 10 пациенток), elective кесаревом сечении при доношенной беременности (у 10 пациенток), а также у

20 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод, родоразрешенных путем операции кесарево сечение.

Таблица 11

**Концентрация окситоцина в периферической крови матери
у пациенток с преждевременным и своевременным излитием
околоплодных вод**

Группы наблюдения	Группа контроля	Основная группа (I подгруппа)	Основная группа (II подгруппа)	Группа сравнения
	M±m	M±m	M±m	M±m
Показатель				
Окситоцин (пг/мл)	30,1±6,13	47,8±4,5*	27,8±3,98	99,5±11,2**
*- различия достоверны по отношению к показателю группы контроля и показателю II подгруппы основной группы, $p < 0,05$; ** - различия достоверны по отношению к показателю группы контроля, $p < 0,01$				

При сравнительном исследовании показателей окситотической активности сыворотки крови у женщин с ПИОВ и с СИОВ отмечено достоверное повышение концентрации окситоцина в крови пациенток с начавшейся родовой деятельностью по сравнению с показателями пациенток основной группы (табл.11, рис.6). В то же время отмечались существенные различия между содержанием окситоцина в крови пациенток I и II подгрупп основной группы - у пациенток со «зрелой» шейкой матки данный показатель был существенно выше, чем у беременных с «созревающей» и «незрелой» шейкой матки (табл.11).

Особенности метаболизма окситоцина материнского и фетального происхождения представлены в табл. 12. Нами определена концентрация окситоцина в локтевой вене матери (ЛВ), вене (ВП) и артерии (АП)

пуповины при операции кесарево сечение, проведенной при начавшейся родовой деятельности, при elective кесаревом сечении и при ПИОВ.

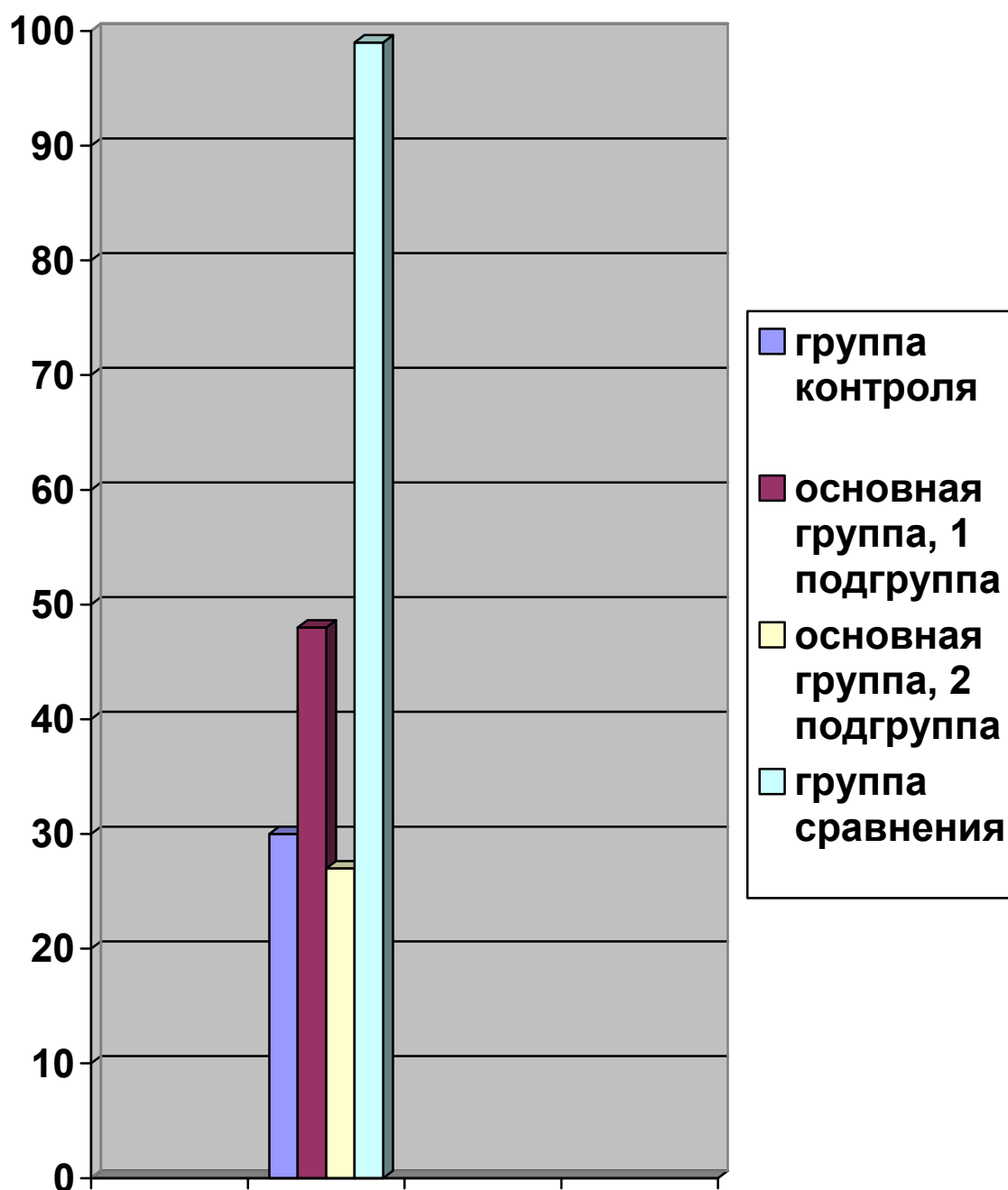


Рис. 6. Содержание ОТ в крови (пг/мл) при неосложненной беременности (группа контроля), при ПИОВ (основная группа) и у пациенток с начавшейся родовой деятельностью (группа сравнения)

Концентрация окситоцина (пг/мл) в периферической крови матери (ЛВ), в крови из артерии (АП) и вены пуповины (ВП) при преждевременном и своевременном излитии околоплодных вод

Способ родоразрешения	Концентрация окситоцина (пг/мл)			Р		
	ЛВ	ВП	АП			
	I	II	III	I-II	I-III	II-III
1.Элективное кесарево сечение - группа контроля (n=10)	30,1±6,13	19,3±5,40	60,8±9,5	>0,5	>0,1	< 0,05
2. Кесарево сечение на фоне родовой деятельности- группа сравнения (n=10)	99,5±11,2	71,8±6,6	204,5 ±22,7	>0,5	< 0,01	< 0,01
3. Кесарево сечение при ПИОВ - основная группа, I подгруппа (n=10)	47,8 ±4,5	22,7±4,12	109,8 ±7,7	>0,5	< 0,01	< 0,01
4. Кесарево сечение при ПИОВ - основная группа, II подгруппа (n=10)	27,8±3,98	18,5±4,42	62,8±6,5	>0,5	>0,1	< 0,05

Из данных, представленных в табл.12, следует, что самая низкая концентрация окситоцина отмечались в крови названных кровеносных сосудов при ПИОВ и при элективном кесаревом сечении, то есть в условиях отсутствия родовой деятельности. Концентрация окситоцина при начавшейся родовой деятельности была достоверно выше, чем у пациенток I и II подгрупп с ПИОВ (табл.12). В то же время у пациенток с ПИОВ и «недостаточно зрелой» шейкой матки (во II подгруппе) уровень окситоцина

в крови матери существенно не отличался от данного показателя при доношенной беременности (табл.12).

У пациенток с ПИОВ, ввиду снижения выработки фетального ОТ, усугубляется функциональная неспособность системы «мать-плацента-плод» к спонтанному запуску СДМ, что, возможно, связано с недостаточно зрелой синтетической и секреторной активностью гипофиза плода.

Таблица 13

Средняя артерио-венозная разница концентрации окситоцина в сосудах пуповины при преждевременном и своевременном излитии околоплодных вод

	Способ родоразрешения	Средняя артерио-венозная разница концентрации пуповинного ОТ, пг/мл
1	Элективное кесарево сечение - группа контроля (n=10)	41,47±7,26
2	Кесарево сечение на фоне родовой деятельности - группа сравнения (n=10) (n=10)	132,66±17,80
3	Кесарево сечение при ПИОВ - основная группа, I подгруппа (n=10)	87,07±7,68
4	Кесарево сечение при ПИОВ - основная группа, II подгруппа (n=10)	44,27±9,16
Р		2 - 3 < 0,05; 2 - 4 < 0,001; 1 - 4 > 0,5

Интенсификацию выделения плодом окситоцина при активации родовой деятельности можно проследить при сопоставлении средней артерио-венозной разницы содержания окситоцина. Так, если при elective кесаревом сечении она равнялась $41,47 \pm 7,26$ пг/мл, то при начавшейся родовой деятельности - $132,66 \pm 17,80$ пг/мл ($p < 0,001$), а у пациенток с ПИОВ как в I, так и во II подгруппе артерио-венозная разница концентрации окситоцина в сосудах пуповины существенно не отличалась от данного показателя при elective кесаревом сечении (табл.13).

Отмеченное нами увеличение уровня окситоцина в артерии пуповины у пациенток при начавшейся родовой деятельности и высокая артерио-венозная разница плазменной концентрации окситоцина в системе кровообращения плода во время родов, по-видимому, поддерживает переход гормона из плодового отсека в материнский.

Используя формулу для определения скорости поступления окситоцина из плодового в материнский кровоток:

$$SR = dc (A - V) ft [120], \text{ где}$$

SR - искомая скорость;

dc (A - V) - пупочная артерио-венозная разница в концентрации ОТ;

f - скорость тока пупочной плазмы, которая равна 75 мл/мин (принимая во внимание среднюю скорость пупочной крови 170 мл/мин и плодовый гематокрит 55%);

t - время исследования; - мы определяли скорость поступления окситоцина из плодового отсека в материнский (табл.14).

Эта скорость у пациенток при начавшейся родовой деятельности равнялась $9,95 \pm 1,29$ нг/мин или $4,97 \pm 0,50$ мЕД/мин. При elective кесаревом сечении скорость SR существенно ниже - $3,11 \pm 0,37$ нг/мин, или $1,56 \pm 0,22$ мЕД/мин.

Таблица 14

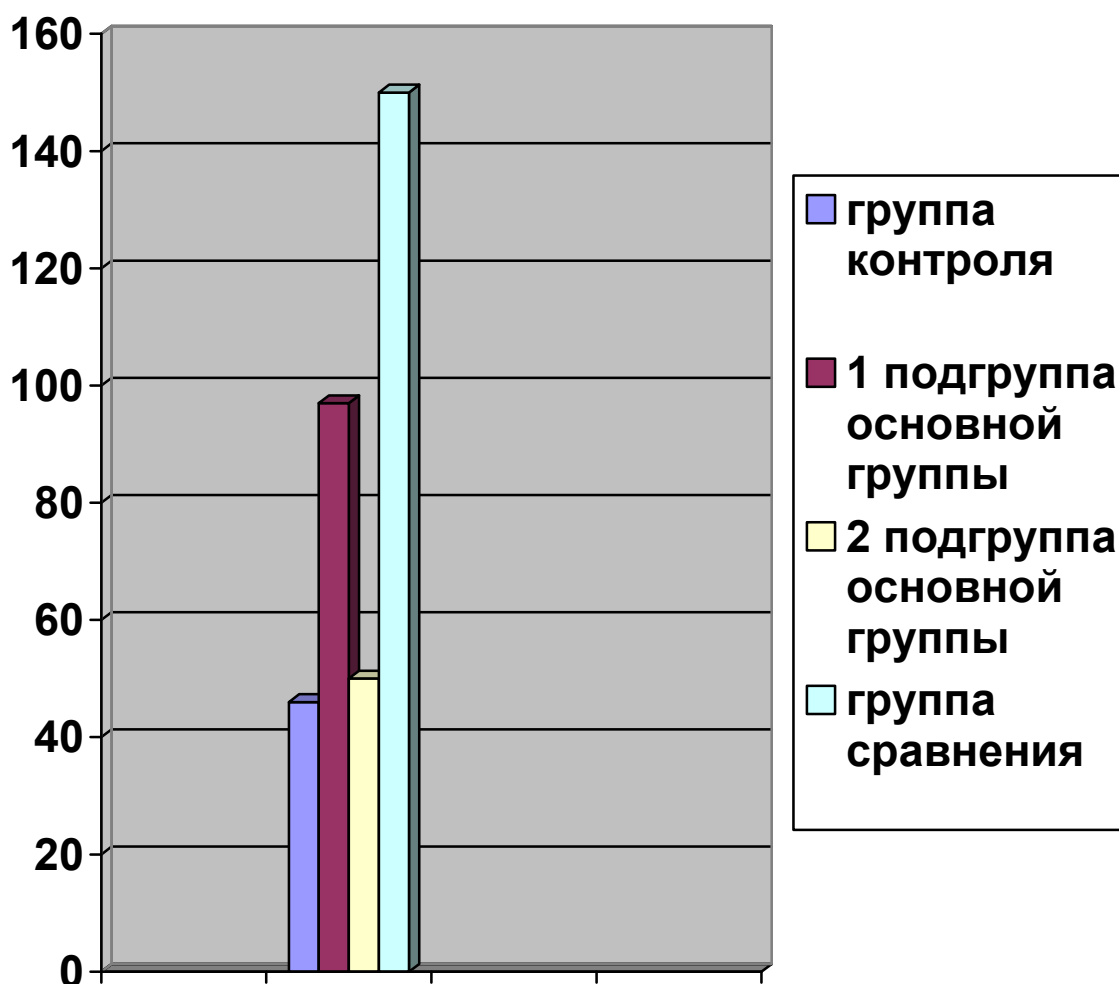
Скорость выделения окситоцина из плодовой системы в материнскую при преждевременном и своевременном излитии околоплодных вод

	Способ родоразрешения	Скорость выделения окситоцина (нг, мЕД) в минуту
1	Элективное кесарево сечение - группа контроля (n=10)	3,11±0,37 нг (1,56±0,22 мЕД)
2	Кесарево сечение на фоне родовой деятельности - группа сравнения (n=10)	9,95±1,29 нг (4,97±0,50 мЕД)
3	Кесарево сечение при ПИОВ - основная группа, I подгруппа (n=10)	6,53±0,98 нг (3,27±0,49 мЕД)
4	Кесарево сечение при ПИОВ - основная группа, II подгруппа (n=10)	3,32±0,67 нг (1,66±0,30 мЕД)
Р		1 - 2 < 0,001; 2 – 3 < 0,01; 2 – 4 < 0,001

У пациенток с ПИОВ скорость выделения окситоцина из плодовой системы в материнскую была значительно ниже, чем у пациенток при начавшейся родовой деятельности (табл.14), что указывает на необходимость дополнительного введения окситоцина для индукции родовой деятельности.

При начавшейся родовой деятельности скорость выделения плодового окситоцина в материнский кровоток, равная 5 мЕД/мин, практически равна дозировке окситоцина, необходимой и рекомендуемой В.Н. Серовым и соавторами [62] для родовозбуждения - 5-10 мЕД/мин.

Источником гормона в околоплодных водах служит эмбриональная моча [1,3]. Нами показано, что концентрация окситоцина в амниотической жидкости была также значительно выше у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути ($149,45 \pm 15,14$ пг/мл), чем путем elective кесарева сечения ($46,65 \pm 4,13$ пг/мл). У пациенток с ПИОВ в I подгруппе (при наличии зрелой шейки матки) концентрация окситоцина в амниотической жидкости составляла $97,95 \pm 5,14$ пг/мл, во II подгруппе уровень окситоцина существенно не отличался от данного показателя при elective кесаревом сечении и составлял $49,8 \pm 3,67$ пг/мл (рис. 7).



**Рис. 7 Содержание ОТ в амниотической жидкости (пг/мл)
у пациенток с ПИОВ и СИОВ**

Нами выявлена сильная положительная корреляционная связь между концентрацией ОТ в околоплодных водах и скоростью поступления ОТ из плодового в материнский кровоток ($r = 0,84$; $p < 0,01$).

Подводя итог проведенным исследованиям, необходимо признать, что видное место в инициации спонтанной сократительной деятельности матки принадлежит окситоцину плодового происхождения. При ПИОВ отмечается снижение концентрации ОТ в плазме крови, снижение средней артерио-венозной разницы содержания ОТ в пуповинной крови, снижение окситотической активности околоплодных вод (ввиду отсутствия или снижения фетального токомоторного окситотического фактора), что обуславливает затруднения в инициации и поддержании моторной функции матки и патогенетически объясняет необходимость использования окситоцина для индукции родовой деятельности при данном гестационном осложнении до 4 см цервикального открытия, пока не активизирован шейечно-гипофизарный рефлекс Фергюсона (выброс ОТ из нейрогипофиза матери в ответ на растяжение подлежащей частью плода тканей шейки матки).

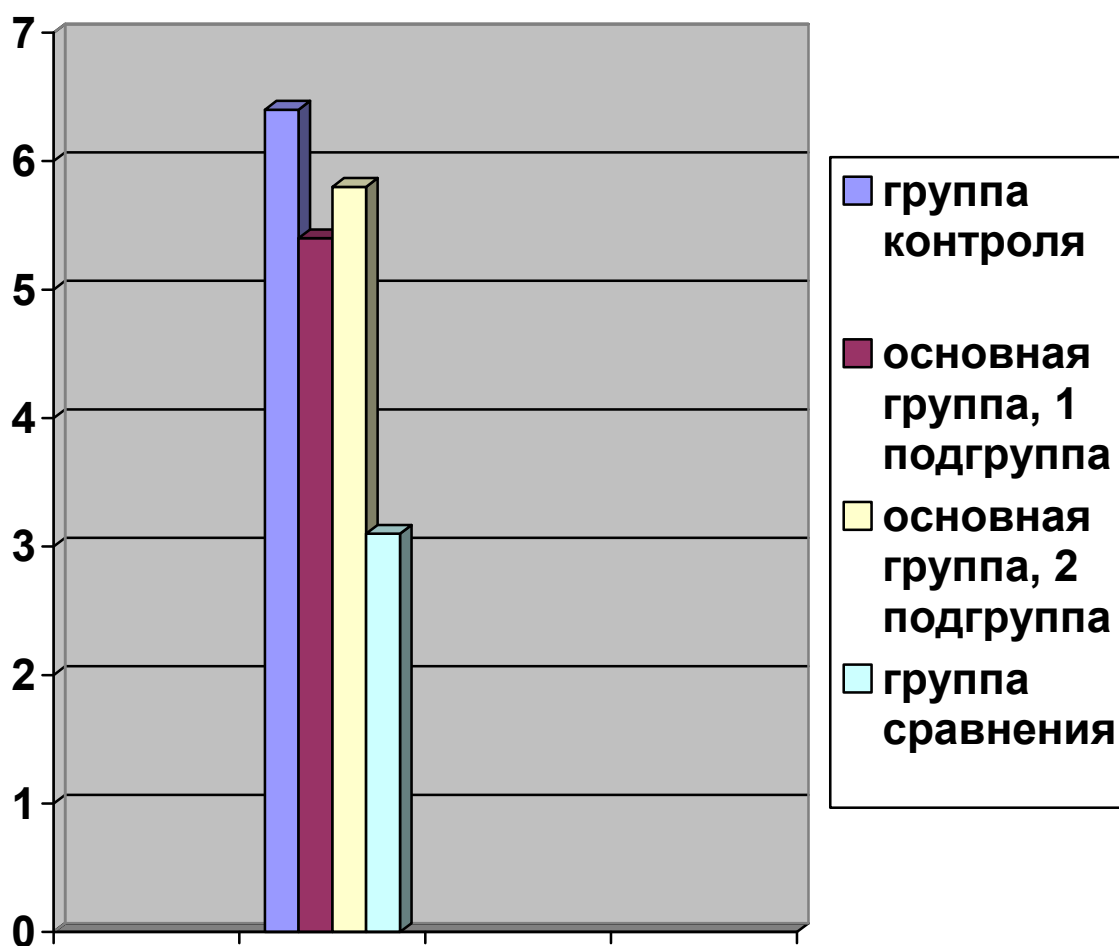
Таблица 15

Динамика окситоциновой активности (Ед/л) в периферической крови пациенток с ПИОВ и СИОВ

Группы наблюдения Показатель	Группа контроля	Основная группа (I подгруппа)	Основная группа (II подгруппа)	Группа сравнения
	M±m	M±m	M±m	M±m
Активность окситоциназы (Ед/л)	6,4±0,89	5,4 ±3,9	5,8 ±4,5	3,1±0,34*
* - различия достоверны по отношению к показателю группы контроля, $p < 0,02$				

В соответствии с данными литературы, уровень окситоцина в крови сопряжен с активностью трофобластспецифического энзима - окситоциназы (ОЦ), инактивирующей окситоцин [1,3,14].

Следует отметить, что активность окситоциназы у пациенток основной группы существенно не отличалась от данного показателя в группе контроля ($p>0,5$), тогда как у пациенток группы сравнения активность изучаемого фермента была существенно ниже (табл.15), что могло способствовать снижению инактивации окситоцина и соответствующему росту влияния последнего на миометрий.



**Рис.8. Окситоциназная активность крови (Ед/л)
у пациенток с ПИОВ и СИОВ**

5.2. Изменения синтеза и секреции стероидных гормонов у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод

Во время беременности и родов происходит перестройка функции всех желез внутренней секреции женщины и возрастает значимость эндокринных желез растущего плода и специфической железы - плаценты. Материнский организм, плацента и плод формируют единую функциональную гормональную систему. Проблема дисфункции этой гормональной системы при преждевременном излитии околоплодных вод является чрезвычайно актуальной, так как непосредственно связана в практическом акушерстве с необходимостью адекватной коррекции сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод.

Данные современной литературы свидетельствуют о том, что важнейшее место среди систем регуляции течения беременности и родового акта отводится половым стероидам [20,22,25,48,50]. Именно поэтому нами проведено изучение динамики содержания в периферической венозной крови беременных с ПИОВ (основная группа), пациенток с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа) и рожениц с СИОВ (группа сравнения) стероидных гормонов: прогестерона (П), эстрадиола (Э), дегидроэпиандростерона - сульфата (ДЭАС) и кортизола (К). Синтез стероидов представляет собой единую систему [20,25,48]. Так, например, ДЭАС является предшественником эстрогенов, а прогестерон - кортизола. Возможность проследить динамические превращения этих гормонов обусловила их выбор для исследования.

В настоящее время установлено, что прогестерон, эстрадиол, ДЭАС, кортизол обладают способностью двустороннего трансплацентарного перехода [21,22]. С целью изучения взаимоотношений стероидов в системе «мать-плацента-плод» и выявления динамики гормональных процессов, протекающих в начале родового акта, нами проведен сравнительный анализ содержания некоторых стероидных гормонов в сыворотке крови из локтевой

вены женщин, артерии и вены пуповины доношенных плодов при электроном кесаревом сечении в сроки беременности 37 - 41 неделя, с СИОВ и ПИОВ.

5.2.1. Прогестерон

Данные относительно содержания прогестерона в сыворотке крови у женщин с нормально протекающей беременностью, пациенток с ПИОВ и СИОВ представлены в таблице 16.

Таблица 16

Концентрация стероидных гормонов в периферической крови матери у пациенток с преждевременным и своевременным излитием околоплодных вод

Группы наблюдения Показатель	Группа контроля	Основная группа (I подгруппа)		Основная группа (II подгруппа)		Группа сравнения	
	M±m	M±m	p	M±m	p	M±m	P
Прогестерон (нг/мл)	170,1±13,2	124,1±11,2	p< 0,01; p ₁ >0,5	151,3±12,5	p>0,5; p ₁ < 0,05	104,5±11,2	p< 0,05
Кортизол (нг/мл)	205,9±14,1	260,1±16,0	p>0,5; p ₁ < 0,02	169,5±16,3	p>0,5; p ₁ < 0,01	471,8±57,1	p< 0,01
Эстрадиол (нг/мл)	20,9 ±1,82	22,9±2,04	p>0,5; p ₁ < 0,05	21,1±1,92	p>0,5; p ₁ < 0,05	29,9±2,33	p< 0,05
ДЭАС (мкг/мл)	0,72±0,06	0,58±0,07	p>0,5; p ₁ < 0,01	0,50±0,06	p< 0,02; p ₁ < 0,01	1,69±0,14	p<0,001

Примечание. Р рассчитано по отношению к показателям пациенток контрольной группы; p₁ - по отношению к показателям пациенток группы сравнения.

Достоверное снижение уровня прогестерона нами констатировано у пациенток группы сравнения по отношению к показателю контрольной группы. Содержание прогестерона в крови пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) существенно не изменялось по сравнению с уровнем данного гормона в крови пациенток группы контроля, у пациенток с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки (I подгруппа) уровень прогестерона несколько снижался по отношению к показателю контрольной группы (табл.16).

Принимая во внимание важную физиологическую роль прогестерона в регуляции сократительной деятельности матки, а также учитывая данные литературы о том, что плод контролирует секрецию прогестерона плацентой [20,21,22,25], с целью изучения гормонального баланса у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод параллельно с исследованием уровня гормона у матери проведено изучение содержания прогестерона в пуповинной крови.

Результаты исследований концентрации прогестерона в пуповинной крови обобщены в таблице 17.

Как видно из представленных в таблице данных, уровень прогестерона в венозной крови пуповины при начавшейся родовой деятельности был выше, чем в венозной крови матери ($p < 0,05$).

При операции elective кесарева сечения, произведенного в сроки 37-41 неделя беременности, концентрация прогестерона в вене и артерии пуповины была достоверно ниже, чем у пациенток с адекватной родовой деятельностью и своевременным излитием околоплодных вод (табл.17).

Концентрация прогестерона (нг/мл) в периферической крови матери (ЛВ), в крови из артерии (АП) и вены пуповины (ВП) при операции электрокесарева сечения, преждевременном и своевременном излитии околоплодных вод (срок беременности 37-41 нед.)

Изучаемый показатель Способ родоразрешения	Концентрация прогестерона (нг/мл)		
	ЛВ	ВП	АП
1.Элективное кесарево сечение - группа контроля (n=10)	170,1±13,2	158,17±22,36	103,21±14,86
2.Кесарево сечение на фоне родовой деятельности - группа сравнения (n=10)	104,5±11,2	250,16±26,12*	181,22±26,38*
3.Кесарево сечение при ПИОВ - основная группа, I подгруппа (n=10)	124,1±11,2	235,16±22,10*	176,26±22,31*
4.Кесарево сечение при ПИОВ - основная группа, II подгруппа (n=10)	151,3 ±12,5	150,14±20,06	98,25±9,08
* - различия достоверны по отношению к уровню гормона в крови матери, p< 0,05			

Обращает на себя внимание тот факт, что характерной особенностью гормонального баланса у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) является сохранение высокого содержания прогестерона в крови по сравнению с уровнем данного гормона в крови пациенток с СИОВ при начавшейся родовой деятельности. Высокий уровень прогестерона в крови при ПИОВ обеспечивает гиперполяризацию мембран клеток и, как следствие этого, релаксацию мускулатуры матки, снижение ее возбудимости [25].

5.2.2.Кортизол

Для уточнения роли надпочечниково-плацентарного комплекса матери и плода в индукции сократительной функции матки у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод нами было проведено изучение концентрации кортизола в сыворотке крови у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод. Полученные данные сопоставляли с содержанием кортизола в крови женщин с физиологическим течением гестации при сроке 37-41 неделя, а также пациенток, родоразрешенных оперативным путем при начавшейся родовой деятельности.

Как видно из данных, представленных в таблице 16, уровень кортизола в крови пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) был существенно ниже, чем пациенток группы контроля. Следует отметить, что у пациенток с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки (I подгруппа) уровень кортизола существенно не отличался от соответствующего показателя контрольной группы. В то же время в крови пациенток при начавшейся родовой деятельности был выявлен значительно более высокий уровень кортизола, чем у пациенток основной и контрольной группы (табл.18).

Для выяснения функциональной активности фетальных эндокринных органов у пациенток с ПИОВ проведено исследование содержания кортизола в сыворотке крови из артерии и вены пуповины доношенных плодов при elective кесаревом сечении в сроки беременности 37 - 41 неделя, ПИОВ и СИОВ (табл.18).

Таблица 18

Концентрация кортизола в периферической крови матери (ЛВ), в крови из артерии (АП) и вены пуповины (ВП) при операции elective кесарева сечения, СИОВ и ПИОВ (срок беременности 37 - 41 нед.)

Изучаемый показатель Способ родоразрешения	Концентрация кортизола (нг/мл)		
	ЛВ	ВП	АП
1. Elective кесарево сечение - группа контроля (n=10)	205,9±14,1	154,8±17,2	168,4±19,1
2. Кесарево сечение на фоне родовой деятельности - группа сравнения (n=10)	471,8±57,1	220,1±20,1*	263,2±14,8**
3. ПИОВ - основная группа, 1 подгруппа (n=10)	260,1±16,0	218,1±19,1*	259,2±17,1
4. ПИОВ - основная группа, 2 подгруппа (n=10)	169,5±16,3	148,9±14,1	154,4±18,1
* - различия достоверны по отношению к уровню гормона в крови матери, $p < 0,05$ ** - различия достоверны по отношению к уровню гормона в крови матери, $p < 0,01$			

При операции elective кесарева сечения, произведенной при доношенной беременности, содержание кортизола в венозной крови беременных женщин, артерии и вены пуповины было достоверно ниже, чем при начавшейся родовой деятельности ($p < 0,05$) (табл.18).

Таким образом, полученные данные подтверждают важную роль надпочечников плода в инициации родовой деятельности.

Исследованиями ряда отечественных и зарубежных авторов в настоящее время установлен трансплацентарный переход кортикостероидов [25].

Анализ полученных данных показал, что фетальный кортизол, попадая в материнский кровоток, депонируется в крови матери в комплексированном с кортикосвязывающими белками состоянии. В материнской крови преобладает связанный с белками кортизол. Данным обстоятельством мы объясняем более высокое содержание общего кортизола в крови обследованных беременных, чем в сосудах пуповины ($p < 0,01$).

Вовлечение кортизола в обменные процессы происходит, по-видимому, лишь в период чрезвычайных ситуаций, требующих быстрой реализации действия гормона. В этих случаях происходит освобождение комплексированного с белками кортизола.

В III триместре беременности на синтез кортикостероидов в коре надпочечников плода заметное влияние оказывает гормональная активность плаценты. В процессе обследования женщин с физиологическим течением беременности в III триместре беременности нами была выявлена достоверная положительная корреляционная связь между концентрациями в сыворотке крови пациенток кортизола и прогестерона ($r = 0,546$; $p < 0,01$). Отмеченная корреляция основана на том, что прогестерон в больших количествах поступает из плаценты в фетальную зону надпочечников и является предшественником плодового кортизола.

О том, что кортизол и прогестерон являются антагонистами как в плазме, так и в матке, свидетельствует также тот факт, что при

самопроизвольных родах большое количество плодового кортизола и раскомплексированного материнского кортизола оказывает угнетающее действие на прогестерон и тем самым стимулирует активность миометрия. Прослеженная нами достоверная обратная корреляция между содержанием кортизола и прогестерона в материнской крови в период чрезвычайных ситуаций гестации, чем являются спонтанные роды ($r = - 0,494$; $p < 0,01$), подтверждают вышесказанное.

У беременных с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки отмечено повышение уровня кортизола в крови по сравнению с пациентками группы контроля; для пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) характерно значительно более низкое содержание кортизола в крови (табл.16).

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что для пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод характерно снижение уровня кортизола в крови по отношению к аналогичному показателю рожениц со своевременным излитием околоплодных вод, что может являться, по нашему мнению, одной из вероятных причин частого возникновения нарушений сократительной деятельности матки при указанной патологии гестации.

5. 2. 3. Эстрадиол и дегидроэпиандростерона-сульфат (ДЭАС)

Среди природных эстрогенов на первом месте по биологической активности стоит эстрадиол (Э). По современным данным, в синтез и секрецию этого стероида мать и плод вносят почти равный вклад [20,22,25,48,50]. Предшественником эстрадиола является ДЭАС, независимо от происхождения последнего.

В последние годы в литературе активно обсуждалась роль эстрадиола в инициации сократительной деятельности матки. Если о механизмах действия этого стероида на моторную функцию матки нет единого мнения, то

необходимость его присутствия для эффективной родовой деятельности бесспорна [40,56]. Исследования секреции и динамики концентрации в крови эстрадиола при ПИОВ, его роли в возникновении нарушений сократительной деятельности матки отрывочны, и результаты их неоднозначны [1,3,40].

С целью изучения особенностей динамики содержания эстрадиола при ПИОВ и его возможного влияния на формирование нарушений сократительной деятельности матки нами проведено исследование гормона в крови пациенток основной, сравнительной и контрольной групп.

Таблица 19

Концентрация эстрадиола в периферической крови матери (ЛВ), в крови из артерии (АП) и вены пуповины (ВП) при операции elective кесарева сечения, СИОВ и ПИОВ (срок беременности 37-41 нед.)

Изучаемый показатель Способ родоразрешения	Концентрация эстрадиола (нг/мл)		
	ЛВ	ВП	АП
1.Элективное кесарево сечение - группа контроля (n=10)	20,9±1,82	10,1±1,79	3,4±1,07
2.Кесарево сечение на фоне родовой деятельности - группа сравнения (n=10)	29,9±2,33*	11,9±2,42	6,3±1,31*
3.ПИОВ - основная группа, 1 подгруппа (n=10)	22,9±2,04	10,4±1,62	6,1±1,04*
4.ПИОВ - основная группа, 2 подгруппа (n=10)	21,1±1,92	12,3±1,88	4,4±1,52
* - различия достоверны по отношению к показателю группы контроля (p< 0,05)			

Учитывая двойное - материнское и плодовое - происхождение стероида, изучали одновременно содержание эстрадиола и в пуповинной крови.

Полученные нами данные о концентрации эстрадиола в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью, пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и со своевременным излитием околоплодных вод представлены в табл. 16.

Яркой иллюстрацией значимости эстрадиола в инициации и поддержании сократительной деятельности матки служат показатели уровня данного гормона в группе сравнения (пациентки со своевременным излитием околоплодных вод). Уровень эстрадиола у пациенток группы сравнения значительно превышал данный показатель у пациенток основной группы и группы контроля (табл.16).

Результаты исследований концентрации эстрадиола в пуповинной крови плода и венозной крови матери при родоразрешении в сроки 37- 41 неделя представлены в табл. 19.

В крови матерей при начавшейся родовой деятельности уровень эстрадиола был достоверно выше, чем в сыворотке крови из вены ($p < 0,05$) и артерии ($p < 0,05$) пуповины. В вене пуповины содержание эстрадиола было достоверно выше, чем в артерии пуповины ($p < 0,05$).

С целью изучения взаимосвязи между содержанием эстрадиола и прогестерона в крови женщин с физиологически развивающейся беременностью, а также пациенток с СИОВ и ПИОВ в сроки 37 - 41 неделя мы провели изучение соотношения П/Э. Указанный индекс при нормально протекающей беременности в III триместре составлял 8,1; у пациенток с ПИОВ и отсутствием готовности шейки матки к родам - 7,1; у пациенток с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки - 5,4. Наконец, самые низкие значения соотношения П/Э констатированы у женщин с СИОВ - 3,4; т.е. в группе с самым высоким показателем эффективности сократительной деятельности матки (рис. 9).

Таким образом, соотношение П/Э достаточно ярко характеризует состояние регуляции СДМ и может быть рекомендовано как один из дополнительных критериев эффективности СДМ.

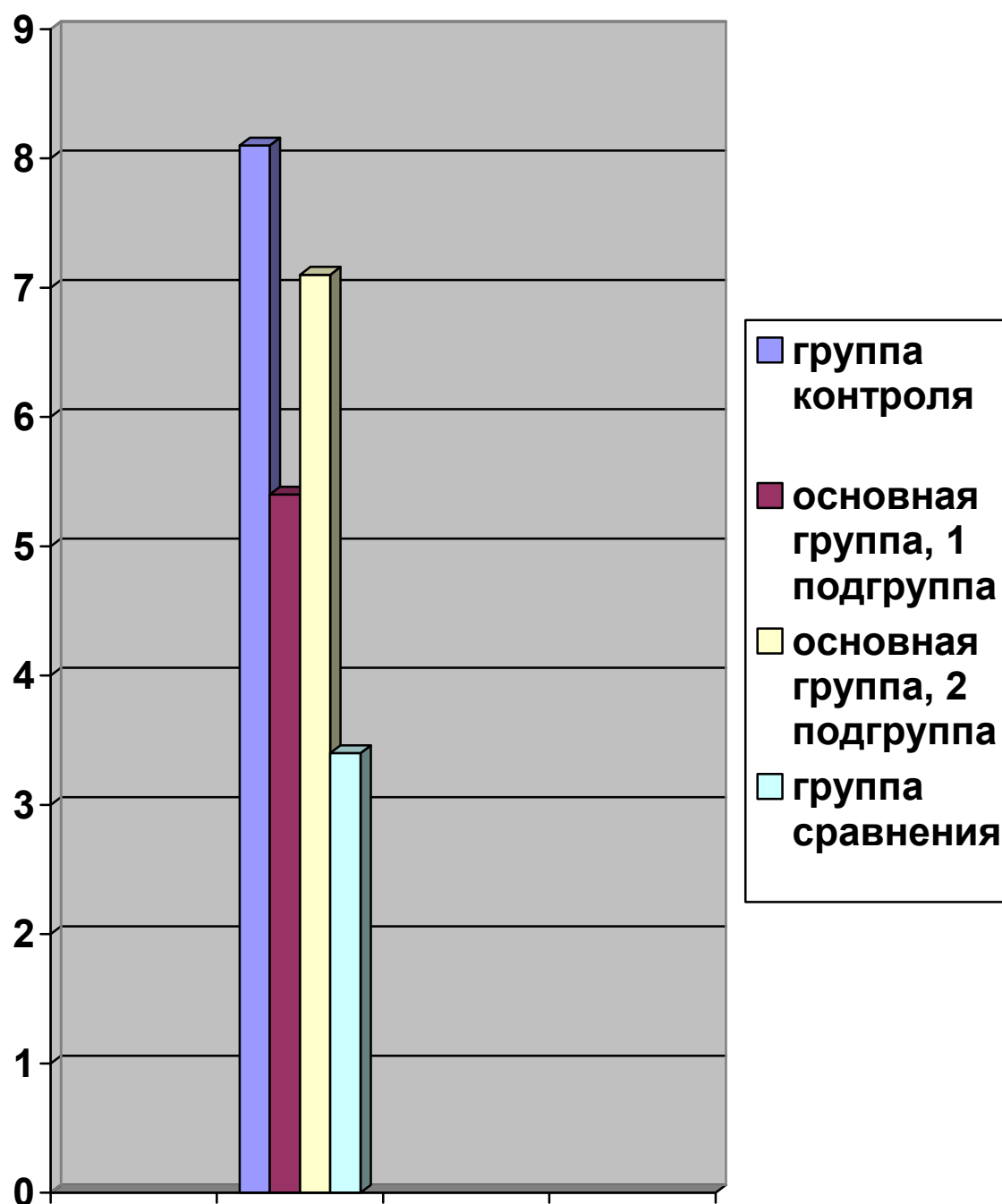


Рис.9. Соотношение прогестерон / эстрадиол у пациенток с ПИОВ и СИОВ

Большое значение для интерпретации данных об особенностях динамики концентрации в крови эстрадиола имеет изучение содержания в ней основного предшественника эстрогенов при беременности — дегидроэпиандростерона-сульфата.

Как известно, около 50% ДЭАС матери используется для синтеза эстрона и эстрадиола и только 10% - эстриола [22,25]. Метаболизм дегидроэпиандростерона-сульфата и эстрадиола следует рассматривать как неразрывное целое. В связи с этим нами проведено изучение уровня ДЭАС в венозной крови матери и пуповинной крови при ПИОВ, СИОВ и операции elective кесарева сечения при сроке гестации 37 - 41 неделя (таб. 20).

В сыворотке венозной крови матерей с СИОВ уровень дегидроэпиандростерона-сульфата достоверно повышался по сравнению с группой контроля. Следует отметить, что концентрация ДЭАС в сосудах пуповины во всех группах обследованных пациенток была выше, чем в крови матери (табл. 20).

Выявлена достоверная положительная корреляция между содержанием дегидроэпиандростерона-сульфата в венозной крови матери и вене пуповины ($r = 0,395$; $p < 0,05$), в венозной крови матери и артерии пуповины ($r = 0,384$; $p < 0,05$).

При elective кесаревом сечении, произведенном в сроки 37 - 41 неделя гестации, концентрация дегидроэпиандростерона-сульфата в крови матери была достоверно ниже, чем во время родов (табл. 20).

В сосудах пуповины уровень дегидроэпиандростерона-сульфата при родоразрешении путем операции elective кесарева сечения был также достоверно ниже, чем при начавшейся родовой деятельности ($p < 0,05$).

Обобщая полученные данные, можно предположить, что высокая концентрация дегидроэпиандростерона-сульфата является следствием родового стресса, результатом повышенной активности надпочечников плода перед родами, что проявляется также при невынашивании и недонашивании

беременности, когда надпочечники плода начинают активно функционировать вследствие воздействия неблагоприятных факторов.

Таблица 20

Концентрация ДЭАС в периферической крови матери (ЛВ), в крови из артерии (АП) и вены пуповины (ВП) при операции elective кесарева сечения, СИОВ и ПИОВ (срок беременности 37- 41 нед.)

Изучаемый показатель Способ родоразрешения	Концентрация ДЭАС (мкг/мл)		
	ЛВ	ВП	АП
1. Elective кесарево сечение - группа контроля (n=10)	0,72±0,06	1,12±0,19	1,72±0,16
2. Кесарево сечение на фоне родовой деятельности - группа сравнения (n=10)	1,69±0,14*	1,85±0,25*	2,62±0,29*
3. ПИОВ - основная группа, 1 подгруппа (n=10)	0,58±0,07	1,34±0,20	2,03±0,21*
4. ПИОВ - основная группа, 2 подгруппа (n=10)	0,50±0,06	1,09±0,11	1,52±0,12
* - различия достоверны по отношению к показателю группы контроля (p< 0,05)			

Таким образом, нами выявлено достоверное снижение концентрации биологически активного эстрадиола в материнской крови при ПИОВ

по сравнению с таковой при начавшейся родовой деятельности и своевременном излитии околоплодных вод, что, по-видимому, связано с нарушением плацентарной секреции эстрадиола и снижением синтеза его предшественника - плодового ДЭАС.

ГЛАВА 6. УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

В соответствии с данными литературы и собственных наблюдений, преждевременное излитие околоплодных вод нередко является причиной аномалий родовой деятельности, увеличивая процент оперативных вмешательств и неблагоприятных исходов для матери и плода.

Проведенная нами ретроспективная оценка течения и исхода родов при ПИОВ при доношенной беременности у первобеременных женщин показала, что наиболее часто роды осложнялись нарушениями сократительной деятельности матки - они были выявлены у 65,3% пациенток основной группы наблюдения.

Значительно чаще у пациенток с ПИОВ в родах выявлялась гипоксия плода, она явилась показанием к оперативному родоразрешению в несколько раз чаще, чем у пациенток с СИОВ (в 3,38% и 0,79% случаев соответственно).

Как оказалось, у пациенток основной группы с ПИОВ родоразрешение операцией кесарево сечение проводилось в 2,5 раз чаще, чем в группе сравнения (с излитием вод на фоне родовой деятельности) - соответственно у 24,7% и 9,8% пациенток.

Использование родостимулирующей терапии, особенно на фоне отсутствия биологической готовности к родам, приводит к резкому повышению количества аномалий сократительной деятельности матки, гипоксии плода, родовому травматизму и увеличению частоты оперативного родоразрешения [12,15,24,3868,72].

Таким образом, возникает необходимость усовершенствования методов индукции сократительной деятельности матки при преждевременном

излитии околоплодных вод и разработка более четких практических рекомендаций с целью профилактики осложнений родовой деятельности.

В работе нами использовались 2 метода родовозбуждения у первобеременных с ПИОВ при доношенной беременности: метод внутривенного введения окситоцина по общепринятой методике (метод А) и разработанный нами собственный метод (метод Б).

6.1. Применение окситоцина для родовозбуждения у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод по общепринятой методике

Общепринятый метод родовозбуждения был использован у 102 первобеременных с ПИОВ. У 14 беременных данной группы при влагалищном исследовании выявлена «зрелая» шейка матки; у 64-х беременных - «созревающая» и у 24-х пациенток - «незрелая» шейка матки.

Предварительно проводилась оценка состояния матери и плода с точки зрения возможности и целесообразности проведения мероприятий по индукции родов, которая включала полное клинико-лабораторное обследование пациентки, а также ультразвуковое исследование матки и плода (положение, предлежание, масса плода, локализация плаценты, пуповины, количество и характер околоплодных вод). Изучалось также функциональное состояние плода с помощью доплерометрического и кардиотокографического исследования.

При влагалищном исследовании прицельно оценивалось состояние шейки матки, степень зрелости шейки матки определялась в соответствии со шкалой Бишопа (Bishop Е.Н., 1964). Дальнейшая тактика ведения беременной с ПИОВ зависела от выявленной степени зрелости шейки матки.

При наличии «зрелой» шейки матки (оценка по шкале Bishop 8-13 баллов) и отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4-6 часов приступали к родовозбуждению путем внутривенного введения окситоцина

под постоянным кардиотокографическим контролем сократительной активности матки и сердцебиения плода.

При «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки и преждевременном излитии вод проводилась преиндукция родов с помощью мифепристона в дозе 200 мг.

Исследованиями отечественных и зарубежных авторов убедительно показано, что мифепристон эффективно готовит шейку матки к завершению беременности, предварительная подготовка мифепристоном повышает эффективность индукции родов [16,39,41,45,56,159,175].

Как известно, одним из ведущих звеньев патогенеза слабости родовой деятельности является нарушение чувствительности миометрия к половым гормонам. Функциональное состояние миометрия, обеспечивающее благоприятный исход родов, определяется соотношением рецепторов прогестерона и эстрадиола в миометрии. Нарушения родовой деятельности возникают на фоне нарушением баланса естественных антигестагенов.

Синтетические антигестагены (мифепристон) устраняют угнетающее действие прогестерона на синтез основного белка межклеточных контактов, рецепторы окситоцина и простагландинов и способствуют преобразованию разрозненных сокращений утеромиоцитов в генерализованные, эффективные сокращения, контролируя таким образом родовую деятельность [16,40,41].

При отсутствии полного созревания шейки матки (8 - 13 баллов по шкале Bishop) в течение 6 часов наблюдения мифепристон в дозе 200 мг вводился повторно, предварительно проводилось контрольное КТГ исследование.

При достижении полной зрелости шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности проводили родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина.

При отсутствии структурных изменений шейки матки в течение 12 часов решался вопрос о родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Родовозбуждение окситоцином проводили по общепринятой методике [31,33,84]. Окситоцин вводился с помощью инфузомата в разведении 1,0 мл

(5 МЕ) окситоцина в 50,0 мл 0,9% раствора NaCl, начиная со скорости 1,8 мл/час, что соответствовало дозировке 3 мЕД/мин.

Целью родовозбуждения было достижение частоты маточных сокращений 4-5 в течение 10 минут. При достижении должной частоты схваток вводимая доза окситоцина не менялась; если частота маточных сокращений была недостаточной, через 30 минут от начала инфузии увеличивали скорость введения окситоцина на 1,8 мл/ч (на 3 мЕД/мин). Максимальная скорость введения окситоцина составляла 10,8-12,6 мл/ч (18-21 мЕД/мин, 30 капель/мин).

В случае отсутствия эффекта от введения окситоцина в течение 2 часов ставился вопрос о родоразрешении путем операции кесарева сечения.

В процессе преиндукции и индукции родов проводилось постоянное наблюдение за женщиной и плодом - оценка жалоб, общего состояния, пульса, артериального давления, тонуса матки, положения и сердцебиения плода, диуреза, выделений из половых путей в соответствии с протоколом ведения родов.

При появлении схваток на фоне преиндукции и с момента начала индукции родов проводилось кардиомониторное наблюдение за характером сократительной деятельности матки и состоянием плода.

6.2.Родовозбуждение у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод путем введения окситоцина по методике, разработанной в нашей клинике

Методика индивидуального расчета дозы окситоцина, необходимой для индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности, на основании определения содержания окситоцина в околоплодных водах, была использована нами у 104 первобеременных пациенток с ПИОВ. У 15 беременных данной группы

выявлена «зрелая» шейка матки, у 64-х беременных - «созревающая» и у 25 пациенток – «незрелая» шейка матки.

Как указывалось выше (глава 5), результаты изучения выделения плодом ОТ в процессе запуска родовой деятельности позволили выявить высокую концентрацию ОТ в артерии пуповины, а также значительно большую артерио-венозную разницу содержания ОТ в пуповинной крови при СИОВ, чем при ПИОВ, что способствует переходу гормона из плодового отсека в материнский.

Используя формулу для определения скорости поступления ОТ из плодового кровотока в материнский:

$SR = dc(A - V)ft$, где SR – искомая скорость;

$dc(A - V)$ – пуповинная А-В разница в концентрации ОТ;

f – скорость тока пупочной плазмы, которая равна 75 мл/мин (принимая во внимание среднюю скорость пупочной крови 170 мл/мин плодовой гематокрит 55%);

t – время исследования; - мы определили, что эта скорость у пациенток со срочными родами при СИОВ равнялась $9,95 \pm 1,29$ нг/мин или $4,97 \pm 0,50$ мЕД/мин. При ПИОВ этот показатель существенно ниже – $6,53 \pm 0,98$ нг/мин ($3,27 \pm 0,49$ мЕД/мин) в I подгруппе женщин с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки, и $3,32 \pm 0,67$ нг/мин ($1,66 \pm 0,30$ мЕД/мин) во II подгруппе женщин с ПИОВ и «незрелой» или «созревающей» шейкой матки.

Таким образом, при родах, осложненных ПИОВ, скорость выделения плодового окситоцина в материнский кровоток, равная 1,66 мЕД/мин - 3,27 мЕД/мин, недостаточна для инициации СДМ. В то же время необходимая и рекомендуемая дозировка для родовозбуждения составляет 5 мЕД/мин[62].

Кроме того, окситотическая активность околоплодных вод при ПИОВ значительно ниже аналогичного показателя при самопроизвольных родах у пациенток с СИОВ. Следовательно, плод высвобождает заметные количества ОТ в амниотическую жидкость. Источником гормона в околоплодной среде

может служить эмбриональная моча, нельзя исключить и прямую утечку ОТ из пуповинного кровообращения в амниотическую жидкость, о чем свидетельствует более высокая концентрация пептида в крови артерии пуповины, чем в околоплодных водах. Таким образом, у пациенток с ПИОВ, ввиду снижения выработки фетального ОТ, усугубляется функциональная неспособность системы «мать – плацента - плод» к спонтанному запуску СДМ.

Основываясь на результатах проведенных нами исследований концентрации окситоцина в крови матери и плода, а также в околоплодных водах, можно заключить, что индивидуальный расчет дозирования ОТ для индукции родов при ПИОВ может быть ориентирован на скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский.

Данный показатель в начале родов определить невозможно, но поскольку существует сильная положительная корреляционная связь между концентрацией ОТ в околоплодных водах и скоростью поступления ОТ из плодового в материнский кровоток ($r = 0,84$; $p < 0,01$) и есть возможность определения уровня окситоцина в околоплодных водах при их преждевременном излитии, то при использовании коэффициента пересчета, равного 15, можно у каждой пациентки рассчитать скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский.

Нами выведена формула для расчета необходимой дозы индукции родов при ПИОВ.

Расчет необходимой дозы ОТ(НД) для индукции родов при ПИОВ:

- $НД (ОТ) = SR - C [ОТ]: 15 = 5 \text{ мЕД/мин} - 1,66 \text{ мЕД/мин} (3,32 \text{ нг/мин}) = 3,34 \text{ мЕД/мин};$
- SR-долженствующая скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский;
- $C [ОТ]$ - концентрация ОТ в околоплодных водах.

Например, концентрация ОТ в околоплодных водах составляет 50 пг/мл. Данная величина делится на коэффициент 15 - получаем скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский. Из должествующей скорости поступления ОТ из плодового кровотока в материнский вычитаем полученный показатель - получаем индивидуальную необходимую дозировку ОТ для индукции родов при ПИОВ.

Полученные результаты явились основанием для использования данного метода индивидуального расчета дозы окситоцина, необходимой для индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности на основании определения содержания окситоцина в околоплодных водах, у 104 первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод.

После проведения комплексного клинико-лабораторного обследования и оценки функционального состояния плода, при наличии «зрелой» шейки матки (оценка по шкале Bishop 8 - 13 баллов) и отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4 - 6 часов, проводили родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина. Расчет, необходимой для индукции родов дозы окситоцина, проводился индивидуально у каждой пациентки на основании оценки уровня ОТ в околоплодных водах.

При «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки и преждевременном излитии вод проводилась преиндукция родов с помощью мифепристона в дозе 200 мг. При отсутствии полного созревания шейки матки в течение 6 часов наблюдения мифепристон в дозе 200 мг вводился повторно, предварительно проводилось контрольное КТГ исследование.

При достижении полной зрелости шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности проводили родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина, при отсутствии структурных изменений шейки матки в течение 12 часов пациентка родоразreshалась путем операции кесарева сечения.

Особенности течения родов и их исходы в сравниваемых группах представлены в таблице 21.

Таблица 21

Особенности течения и исходы родов у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод в сравниваемых группах

Группы наблюдения Показатели	Основная группа – метод А n=102		Основная группа – метод Б n=104		
	N	%	n	%	P
Аномалии родовой деятельности	68	66,7	31	29,2	p<0,05
Кесарево сечение	26	25,4	13	12,3	p<0,05
Вакуум-экстракция плода	4	3,92	1	0,96	p<0,01
Акушерские щипцы	2	1,97	0	-	
Родовой травматизм матери	37	36,2	14	13,2	p<0,01
Гипотоническое кровотечение	6	5,9	0	-	
Дефект плацентарной ткани	5	4,9	3	2,8	p<0,05
Гипоксия плода в родах	19	18,6	11	10,5	p<0,05

Как показали результаты проведенного анализа течения родов и их исходов в сравниваемых группах, при использовании предложенной нами методики введения окситоцина (метода Б) частота аномалий родовой деятельности снизилась в 2,3 раза – с 66,7% до 29,2% наблюдений. Особенно важным представляется тот факт, что при использовании предложенной нами методики введения окситоцина (метода Б) не было отмечено гиперстимуляции матки в процессе родовозбуждения и родостимуляции, тогда как применение общепринятой методики введения окситоцина повлекло за собой явления гиперстимуляции матки у 4 пациенток (3,92%).

В связи с уменьшением частоты нарушений сократительной деятельности матки при использовании разработанного нами метода родовозбуждения у пациенток с ПИОВ отмечено снижение частоты развития гипоксии в родах в 1,8 раза – с 18,6% до 10,5% случаев.

Родовой травматизм матери снизился в 2,7 раза с 37 (36,2%) до 14 (13,2%) случаев. Следует отметить, что при ведении родов с применением предложенного нами метода родовозбуждения вакуум-экстракция плода применена только у 1 пациентки (0,96%), к операции наложения акушерских щипцов не прибегали, тогда как при использовании общепринятой методики введения окситоцина с целью родовозбуждения плод извлечен методом вакуум-экстракции у 4 рожениц (3,92%), с помощью акушерских щипцов у 2 рожениц (1,97%).

Общепризнанным является тот факт, что родоразрешение путем операции кесарева сечения при первой беременности во многом определяет последующее состояние здоровья женщины, ее репродуктивную функцию.

Убедительным доказательством эффективности разработанной нами методики является снижение частоты родоразрешения путем операции кесарева сечения при использовании предложенного нами метода родовозбуждения в 2,1 раза – с 25,4% до 12,3% наблюдений (табл. 21).

Анализ течения родов в сравниваемых группах показал достоверную разницу в их продолжительности в связи с уменьшением частоты нарушений сократительной деятельности матки при использовании разработанного нами метода родовозбуждения - продолжительность родов уменьшилась на $1,4 \pm 0,18$ часа ($p < 0,02$) (рис. 10).

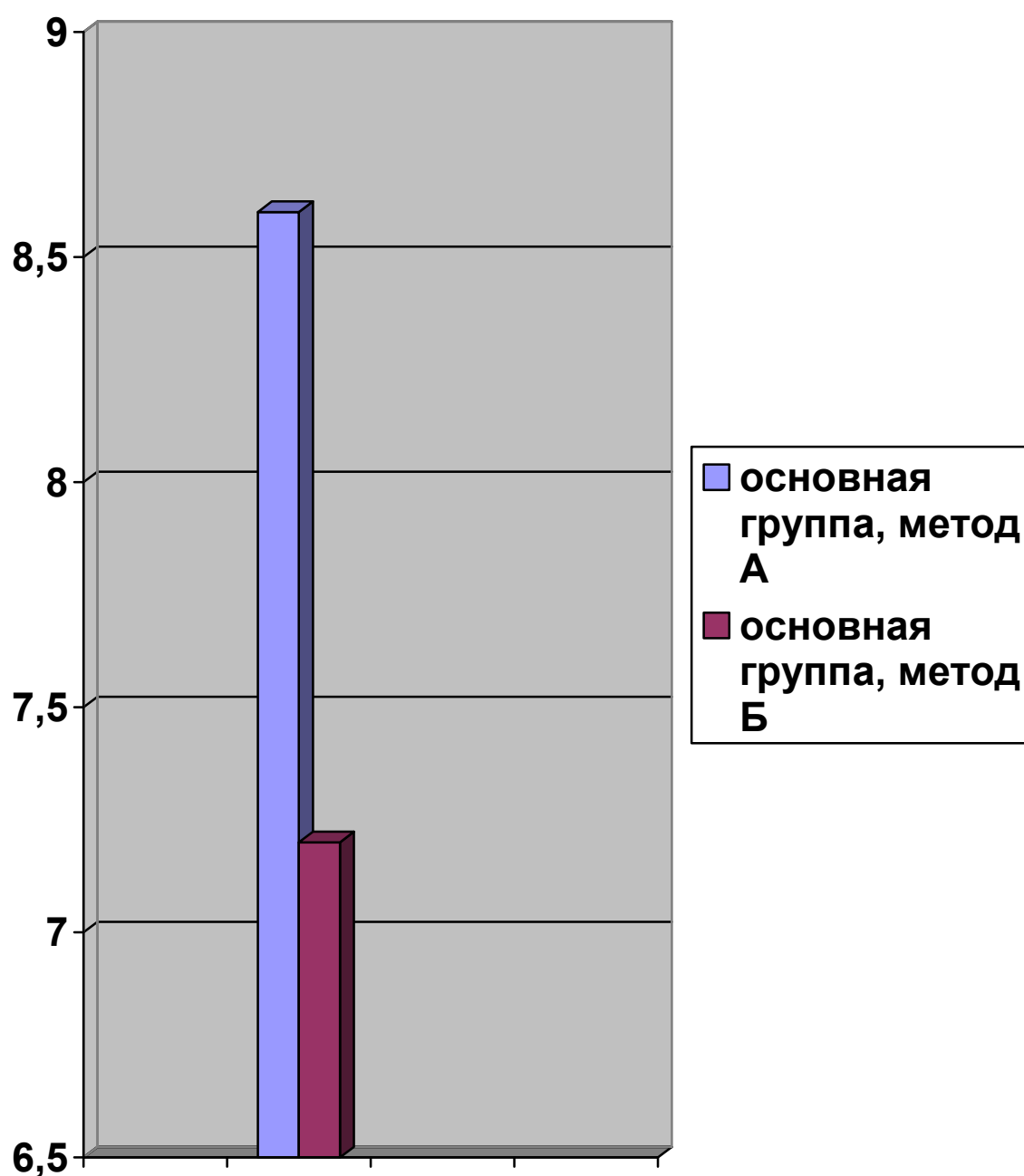


Рис. 10. Продолжительность родов (час) у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод в сравниваемых группах

Достоверная разница между сравниваемыми группами выявлена по длительности безводного промежутка в среднем на $1,8 \pm 0,20$ часа ($p < 0,05$) (рис.11).



Рис. 11. Продолжительность безводного промежутка (час) у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод в сравниваемых группах

Усовершенствованная нами тактика родовозбуждения окситоцином при ПИОВ у первобеременных способствовала отсутствию гипотонии матки в раннем послеродовом периоде. Отмечено снижение частоты задержки плацентарной ткани с 4,9% до 2,8% в матке по сравнению с традиционно применяемым методом родовозбуждения (табл.21). Кровопотеря, превышавшая физиологическую ($450 \pm 30,0$ мл), отмечена у 11 (10,5%) пациенток при использовании разработанного нами метода и у 18 (17,6%) пациенток при применении общепринятой методики введения окситоцина.

Выявлены различия в сравниваемых группах и в течение послеродового периода: в 2 раза уменьшилась частота осложнений в группе с усовершенствованной тактикой ведения родов (табл.22).

Таблица 22

Осложнения послеродового периода у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод в сравниваемых группах

Группы наблюдения Показатели	Основная группа – метод А n=102		Основная группа – метод Б n=104		
	N	%	N	%	P
Лохиометра	2	1,96	1	0,96	<0,05
Послеродовый эндометрит	2	1,96	1	0,96	<0,05
Инфильтрация швов промежности	1	0,98	1	0,96	>0,5
Инфильтрат шва передней брюшной стенки	1	0,98	0	-	
Заболеваемость родильниц (всего)	6	5,88	3	2,88	<0,05

Доказательством эффективности усовершенствованной тактики ведения родов явилось состояние детей при рождении: при ведении родов с применением предложенного нами метода родовозбуждения в 1,13 раза больше новорожденных родились с высокой оценкой по шкале Апгар, чем в группе сравнения, при этом асфиксия тяжелой степени отсутствовала (табл.23).

Таблица 23

**Состояние новорожденных у пациенток с преждевременным
излитием околоплодных вод в сравниваемых группах**

Группы наблюдения Показатели	Основная группа – метод А n=102		Основная группа – метод Б n=104		
	N	%	N	%	P
Оценка состояния плода при рождении по шкале Апгар	7,24±0,21		8,16±0,20		<0,02
Гипоксически- ишемическая энцефалопатия	7	6,86	5	4,70	<0,05
Кефалогематомы	3	2,94	1	0,96	<0,05
Аспирация околоплодных вод	1	0,98	0	-	
Заболеваемость новорожденных (всего)	11	10,78	6	5,66	<0,01

Существенные различия были выявлены нами при сопоставлении заболеваемости детей, родившихся у пациенток сравниваемых групп. Заболеваемость новорожденных пациенток, у которых применялся предложенный нами метод родовозбуждения, составила 5,66% и была практически в 2 раза ниже, чем при использовании общепринятой методики (10,78%).

Сравнение характера сократительной деятельности матки, продолжительности родов, осложнений в родах и в послеродовом периоде, состояния новорожденных у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод при использовании предложенной нами методики родовозбуждения, основанной на индивидуальном расчете дозы окситоцина, необходимой для индукции родов, выявило ряд преимуществ усовершенствованной тактики ведения родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное состояние репродуктивного здоровья характеризуется снижающимся уровнем общего и репродуктивного здоровья подростков, низкой рождаемостью; отмечается высокая распространенность соматической патологии, заболеваний, передаваемых половым путем, медицинских аборт, бесплодия, акушерской и перинатальной патологии; наблюдаются относительно низкий (около 30%) уровень нормальных родов и возрастающее число больных детей [69,78,90,98,99,163,164].

В настоящее время уровень рождаемости поддерживается за счет первобеременных женщин. В связи с этим изучение течения беременности, родов, состояния здоровья детей в данной группе женщин представляет не только медицинскую, но и социальную проблему.

Исход первой беременности является интегрированным показателем, как репродуктивного поведения, так и репродуктивного здоровья женщины. Неблагоприятный исход первой беременности, ее осложненное течение определяют последующее состояние здоровья женщины, ее репродуктивные функции, а также соматическое здоровье родившихся детей и их репродуктивный потенциал [7,8,1269,78].

Таким образом, в сложившейся демографической ситуации значимость благоприятного исхода каждой беременности существенно повышается. Продолжающийся рост частоты кесарева сечения и не снижающаяся материнская летальность при этом методе родоразрешения, нарастание доли первобеременных в общем числе родивших женщин диктует необходимость изучения особенностей течения и тактики ведения родов у первобеременных. В то же время целесообразность и благоприятные последствия для последующего поколения вагинальных родов очевидна [12,14,56].

За последние десятилетия в современном акушерстве изменился взгляд на проблемы родовспоможения. Для достижения улучшения здоровья матери и ребенка разрабатываются рациональные программы ведения беременных с

различной акушерской и экстрагенитальной патологией [1,3,4,49,57,3,67,79,84]. Ведется поиск оптимальных технологий, обеспечивающих наибольшую эффективность службы родовспоможения, складывающейся из результативности, наименьшей инвазивности используемых технологий и минимального уровня затрат на лекарственные препараты с допустимо наименьшим их количеством. В тоже время результативность определяется частотой и характером осложнений у рожениц и родильниц, а так же состоянием плодов и новорожденных.

Следует отметить, что преждевременное излитие околоплодных вод представляет собой сложную акушерскую проблему, многие аспекты которой в значительной степени остаются неразрешенными [33,35,38,39,91,133,160,175,188]. В современном акушерстве продолжает оставаться актуальным поиск способов рационального ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод.

Частота разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности, по данным различных авторов, не имеет тенденции к снижению и составляет 2,7 - 19,8% [14,33,187].

Роды на фоне преждевременного излития околоплодных вод часто сопровождаются аномалиями родовой деятельности, гипо - и атоническими кровотечениями, высокими показателями травматизма мягких тканей родовых путей, нарушением маточно-плацентарного кровообращения и развитием гипоксии плода [15,68,72]. Преждевременные роды у 30 - 56% женщин начинаются с преждевременного излития околоплодных вод [64,66,67]. Морфофункциональная незрелость плода, высокая частота его внутриутробной гипоксии и инфицирования обуславливают высокую перинатальную заболеваемость и смертность недоношенных детей при этом осложнении беременности. По данным Г.М. Савельевой (2004), частота разрыва плодного пузыря до начала родовой деятельности за последние десятилетия увеличилась в 1,5 - 2 раза [57].

Общепринятые методы преиндукции и индукции родов при

преждевременном излитии околоплодных вод далеко не всегда характеризуются высокой эффективностью, что свидетельствует о необходимости совершенствования методов комплексной терапии указанной патологии и разработки более четких практических рекомендаций с целью профилактики осложнений родовой деятельности.

В связи с вышеуказанным целью работы явилось усовершенствование тактики ведения родов у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод.

Задачами исследования явились: ретроспективный анализ течения родов у первобеременных пациенток при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод для выявления характера родовой деятельности, исхода родов для матери и плода, частоты и структуры показаний к оперативному родоразрешению; изучение характера сократительной деятельности матки у первобеременных в динамике родов при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод.

Одним из ведущих направлений диссертационного исследования явилось изучение взаимосвязи между гормональными показателями у первобеременных женщин при доношенной беременности и в динамике родов при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод.

Важнейшей задачей исследования было усовершенствование акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных пациенток и оценка ее клинической эффективности.

В связи с поставленными в работе целью и задачами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 298 женщин со сроками беременности 37 - 41 неделя в возрасте от 16 до 42 лет, находившихся в родильном отделении МУЗ Городская клиническая больница №1 г. Саратова с 2011 по 2014 гг.

Все обследованные пациентки были разделены на 3 группы.

В основную группу вошли 206 пациенток. Критериями включения пациенток в исследование явилось осложнение первой беременности

преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) при сроках гестации 37-41 неделя; удовлетворительное состояние плода; отсутствие показаний к экстренному родоразрешению.

Критериями исключения явились: недоношенная и переношенная беременность; многоплодная беременность; тяжелые формы преэклампсии и экстрагенитальной патологии; тазовое предлежание плода; наличие острых и обострение хронических инфекций; наличие у пациентки синдрома задержки роста плода II и III степени; мекониальное окрашивание вод; признаки восходящей инфекции.

Беременные основной группы были разделены на подгруппы по степени «зрелости» шейки матки. В первую подгруппу вошли 29 беременных со «зрелой» шейкой матки, вторую подгруппу составили 177 беременных с «созревающей» и «незрелой» шейкой матки.

В группу сравнения были включены 92 первобеременных пациентки со своевременным излитием околоплодных вод. Группу контроля составили 45 женщин с неосложненным течением беременности в аналогичные сроки гестации (37 - 41 неделя).

В целях выявления предшествующей соматической, гинекологической патологии и выявления факторов риска развития ПИОВ, была проведена экспертная ретроспективная оценка 888 историй родов пациенток со сроком беременности 37 - 41 неделя и ПИОВ (основная группа), а также 1009 женщин с СИОВ (группа сравнения), госпитализированных в МУЗ «1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева» г. Саратова в период с 2006 по 2010 гг.

Комплексное обследование беременных проводилось с использованием общеклинических, лабораторных, инструментальных методов. Результаты объективного исследования сопоставлялись с анамнестическими данными и показателями лабораторного обследования.

Биологическую готовность организма женщины к плодизгнанию оценивали по степени «зрелости» шейки матки на основании видоизмененной схемы Е.Н. Вичор (1964). Функциональное состояние матки изучали методом наружной гистерографии с использованием кардиотокографа «Fetalgard-2000» (фирма «Analogic», США).

Определение в сыворотке крови и в околоплодных водах содержания окситоцина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Диасис» (РФ).

Окситоциновая активность сыворотки крови определялась биохимическим кинетическим методом, предложенным V. Oudheusden [199].

Определение концентрации в сыворотке крови эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, прогестерона, кортизола проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «Алкор-Био» и «Био-Рад» (РФ).

Нами проведено изучение факторов риска развития ПИОВ по ряду общепринятых показателей (социальных и биологических), в частности возрасту, характеру генитальной и экстрагенитальной патологии, предшествующей или сопутствующей развитию указанной гестационной патологии.

При анализе социально-демографических факторов нами установлено, что возраст матери до 18 лет и старше 30 лет является фактором риска в отношении излития вод до начала родовой деятельности.

Анализ перенесенных заболеваний выявил высокую частоту детских инфекций, перенесенных беременными с ПИОВ (40,7%), по сравнению с группой пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (18,4%). При этом необходимо отметить повышенную заболеваемость в критические (7-9 и 12-15 лет) периоды становления центральных механизмов регуляции генеративной функции, формирования функциональных связей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Исследованию факторов риска развития ПИОВ посвящен ряд исследований последних лет [43,65,73,84,91,130,112,145,147], авторами установлена достоверная связь указанной патологии с наличием в анамнезе матери хронических заболеваний, а также таких осложнений беременности, как угроза прерывания беременности (75%), гестоз (80,2%), обострение хронической патологии (88,9%) [147].

Как показали проведенные нами исследования, наиболее важными факторами риска преждевременного излития околоплодных вод являются заболевания гениталий инфекционно-воспалительной природы. На первом месте по частоте встречаемости у пациенток с ПИОВ регистрировались воспалительные заболевания органов малого таза: каждая вторая пациентка с ПИОВ (51,2%) указывала на перенесенный воспалительный процесс органов малого таза, что существенно чаще, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (27,50%). В группе пациенток с ПИОВ была значительно выше частота бесплодия (4%), дисфункции яичников (20%), фибромиомы матки (4,5%), пороков развития женских половых органов (2%), чем в группе сравнения (соответственно у 2,4%, 8,5%, 1,2%, 1,2% беременных).

Изучение характера течения беременности и осложнений в родах у 888 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод показало, что 56,36% беременных с ПИОВ имели осложненное течение беременности, что достоверно чаще, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (15,0%). Наиболее частыми осложнениями гестации были хроническая плацентарная недостаточность, отмеченная у 36% беременных, анемия - у 15% пациенток, угроза прерывания беременности - у 14,86%, гестоз - у 12,5%, токсикоз первой половины беременности - у 2,9%.

Обращает на себя внимание тот факт, что рецидивирующая угроза невынашивания беременности выявлена у 51 (5,7%) женщин основной группы. Данное осложнение беременности может быть и причиной

нарушения функции плаценты, и следствием нарушения функционального состояния фетоплацентарной системы [60].

У 12,8% женщин, беременность которых осложнилась ПИОВ, отмечены проявления вирусной инфекции во время данной беременности, в группе сравнения данная патология встречались в 1,7 раза реже (7,65%).

Одним из ведущих факторов преждевременного излития околоплодных вод многие исследователи считают инфицирование [11,43,47,65,91,96,142,188]. Данное положение нашло подтверждение при проведении ретроспективного анализа медицинской документации. Как оказалось, чаще всего преждевременному излитию околоплодных вод предшествуют цитомегаловирусное инфицирование – в 12,8%, герпетическая инфекция – 12,6%, хламидиоз – 2,9%, уреаплазмоз – 2,8%, трихомониаз – 2,3%, урогенитальный кандидоз - 1,7%, микоплазмоз – 0,58%, токсоплазмоз – 0,58%. Бактериальный вагиноз во время беременности был обнаружен у 7,8% обследованных. Следует отметить, что практически во всех случаях имела место смешанная урогенитальная инфекция.

Таким образом, хроническая плацентарная недостаточность, анемия беременных, невынашивание беременности, гестоз могут расцениваться как факторы риска развития ПИОВ у первобеременных женщин.

Проведенная нами ретроспективная оценка течения родов при ПИОВ у первобеременных показала, что наиболее часто роды пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод осложнялись нарушениями сократительной деятельности матки – у 580 женщин (65,3%), 180 из них (20,25%) в связи с отсутствием эффекта от медикаментозной коррекции нарушений сократительной деятельности матки были родоразрешены путем операции кесарево сечение.

Среди нарушений сократительной деятельности матки наиболее часто показанием для оперативного родоразрешения была дискоординированная родовая деятельность (в 5,06% случаев). Обращает на себя внимание тот факт, что начавшаяся гипоксия плода у пациенток с преждевременным

излитием околоплодных вод стала показанием к оперативному родоразрешению в несколько раз чаще, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (в 3,38% и 0,79% случаев соответственно).

Родоразрешение операцией кесарево сечение у пациенток основной группы с ПИОВ проводилось в 2,5 раз чаще, чем в группе сравнения, - соответственно у 24,7% и 9,8% пациенток.

Заболеваемость новорожденных пациенток основной группы составила 17,73% и была практически в 2,8 раза выше, чем при СИОВ (6,15%), что не соответствует представлениям о «безопасном материнстве» и стандартам перинатального акушерства.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований ряда отечественных и зарубежных акушеров, свидетельствующих о резком повышении частоты развития гипоксии плода в родах, родового травматизма, частоты оперативного родоразрешения при ПИОВ [31,33,35,39,68,72,91,159].

Данные литературы о характере сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод весьма противоречивы. Вместе с тем именно аномалии сократительной деятельности матки являются причиной осложненного течения родового акта, возрастания частоты оперативного родоразрешения пациенток при преждевременном излитии околоплодных вод, увеличения заболеваемости новорожденных, а также одним из факторов нарушения послеродового гемостаза [16,31,33,39,68,72], поэтому целью наших дальнейших исследований был количественный и качественный анализ сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин.

Гистерографические показатели у пациенток с ПИОВ значительно отличались от аналогичных показателей у рожениц с СИОВ. У пациенток группы сравнения, при своевременном излитии околоплодных вод, кривые сокращений матки имели характерную конфигурацию (колоколоподобная

форма с одной вершиной). Систола схватки составила $1/3$ кривой. Диастола соответствовала $2/3$ продолжительности сократительного процесса. Продолжительность схватки составила $89 \pm 3,5$ секунды. Величина базального тонуса в I периоде родов составила в среднем $9,7 \pm 0,62$ мм рт. ст.

При ПИОВ кривая гистерограммы имела неправильную не куполообразную форму (крутой подъем, заостренная вершина, крутой спуск, либо более длительный подъем и укороченный спад). Базальный тонус матки был выше, чем при излитии вод на фоне родовой деятельности ($12,2 \pm 0,82$ мм рт. ст.).

Для заключения об эффективности маточных сокращений у пациенток с ПИОВ и СИОВ нами был использован количественный анализ СДМ, предложенный А. З. Хасиным в 1971 г. [75].

Как оказалось, на протяжении всех фаз I периода родов у пациенток с ПИОВ имела место меньшая амплитуда ($p < 0,01$) и частота схваток ($p < 0,01$) по сравнению с данными показателями при СИОВ, то есть эффективность маточных сокращений при ПИОВ была существенно ниже такой при СИОВ.

Продолжительность схваток по мере развития родов у пациенток с ПИОВ и СИОВ практически не менялась. Как показали результаты наблюдений, тонус матки во всех фазах I периода родов был более высоким у рожениц с ПИОВ и «незрелой» шейкой матки ($p < 0,01$), в то время как у женщин с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки, как и у пациенток группы сравнения (с СИОВ), тонус матки был значительно ниже.

Следует отметить, что на протяжении I периода родов интенсивность сокращений матки у рожениц с ПИОВ и «незрелой» шейкой матки была значительно больше ($p < 0,05$), чем при наличии ПИОВ и «зрелой» шейки матки. Особенно значительные различия между средними значениями обнаружены в 1-ой и 2-ой фазах 1-го периода родов, когда медикаментозные методы коррекции СДМ еще не применялись либо еще не дали эффекта. Столь энергичная родовая деятельность при «незрелой» шейке матки, по-видимому, в большинстве случаев является следствием нарушения

нормального состояния шейки матки и нижнего сегмента, вызывающего компенсаторное усиление сократительной деятельности тела матки.

Подводя итоги сравнительному анализу гистерограмм у пациенток с ПИОВ и СИОВ, можно отметить наличие выраженных нарушений СДМ у первобеременных при преждевременном излитии околоплодных вод, что является, по-видимому, основной причиной высокой частоты случаев отсутствия эффекта от родовозбуждения, развития аномалий родовой деятельности (слабость родовой деятельности, дискоординация маточных сокращений) при данной патологии гестации.

Для установления причин возникновения нарушений сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод нами проведено изучение динамики содержания окситоцина в сыворотке крови в системе «мать-плацента-плод».

При исследовании уровня окситоцина в крови у женщин с ПИОВ и СИОВ отмечено достоверное повышение концентрации окситоцина в крови пациенток с СИОВ по сравнению с показателями пациенток с ПИОВ ($p < 0,01$). В то же время отмечались существенные различия между содержанием окситоцина в крови пациенток I и II подгрупп основной группы - у пациенток со «зрелой» шейкой матки данный показатель был существенно выше, чем у беременных с «созревающей» и «незрелой» шейкой матки ($p < 0,05$).

Сопоставление уровня окситоцина в артерии и вене пуповины позволило установить, что самая высокая концентрация окситоцина регистрировалась в артерии пуповины, т.е. плод отдает в материнский кровоток окситоцина больше, чем получает.

Интенсификацию выделения плодом окситоцина при активации родовой деятельности можно проследить и при сопоставлении средней артерио-венозной разницы содержания окситоцина. При начавшейся родовой деятельности средняя артерио-венозная разница содержания окситоцина в пуповинной крови значительно превышала данный показатель при

элективном кесаревом сечении ($p < 0,001$), а у пациенток с ПИОВ как в I, так и во II подгруппе артерио-венозная разница концентрации окситоцина в сосудах пуповины существенно не отличалась от данного показателя при элективном кесаревом сечении.

Отмеченное нами увеличение уровня окситоцина в артерии пуповины у пациенток с начавшейся родовой деятельностью и высокая артерио-венозная разница концентрации окситоцина в системе кровообращения плода во время родов, по-видимому, способствуют переходу гормона из плодового отсека в материнский.

Для определения скорости поступления окситоцина из плодового в материнский кровоток была использована следующая формула:

$$SR = dc (A - V) ft [120], \text{ где}$$

SR - искомая скорость;

Dc (A - V) - пупочная артерио-венозная разница в концентрации ОТ;

f - скорость тока пупочной плазмы, которая равна 75 мл/мин (принимая во внимание среднюю скорость пупочной крови 170 мл/мин и плодовый гематокрит 55%);

t - время исследования.

Эта скорость у пациенток на фоне родовой деятельности равнялась $9,95 \pm 1,29$ нг/мин или $4,97 \pm 0,50$ мЕД/мин. При элективном кесаревом сечении скорость SR существенно ниже - $3,11 \pm 0,37$ нг/мин или $1,56 \pm 0,22$ мЕД/мин.

У пациенток с ПИОВ скорость выделения окситоцина из плодовой системы в материнскую была значительно ниже, чем у пациенток с СИОВ (от $1,66 \pm 0,30$ мЕД/мин до $3,27 \pm 0,49$ мЕД/мин), что указывает на необходимость дополнительного введения окситоцина для индукции родовой деятельности.

При начавшейся родовой деятельности скорость выделения плодового окситоцина в материнский кровоток, равная 5 мЕД/мин, практически равна

дозировке окситоцина, необходимой и рекомендуемой В.Н. Серовым и соавторами [62] для родовозбуждения – 5-10 мЕД/мин.

При изучении концентрации окситоцина в амниотической жидкости было показано, что данный показатель значительно выше у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути ($149,45 \pm 15,14$ пг/мл), чем путем elective кесарева сечения ($46,65 \pm 4,13$ пг/мл). У пациенток с ПИОВ в I подгруппе (при наличии «зрелой» шейки матки) концентрация окситоцина в амниотической жидкости составляла $97,95 \pm 5,14$ пг/мл, во II подгруппе уровень окситоцина существенно не отличался от данного показателя при elective кесаревом сечении и составлял $49,8 \pm 3,67$ пг/мл.

При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная положительная корреляционная связь между концентрацией ОТ в околоплодных водах и скоростью поступления ОТ из плодового в материнский кровоток ($r = 0,84$; $p < 0,01$).

В соответствии с данными литературы, уровень окситоцина в крови сопряжен с активностью трофобластспецифического энзима - окситоциназы, разрушающей связь между цистином и тирозином в молекуле окситоцина и тем самым его инактивирующей [1,40,48,50].

Следует отметить, что активность окситоциназы у пациенток основной группы существенно не отличалась от данного показателя в группе контроля ($p > 0,5$), тогда как у пациенток группы сравнения активность изучаемого фермента была существенно ниже ($p < 0,02$), что могло способствовать снижению инактивации окситоцина и соответствующему росту влияния последнего на миометрий.

Важнейшая роль в регуляции течения беременности и родового акта отводится половым стероидам [196, 1, 237]. В настоящее время установлено, что прогестерон, эстрадиол, ДЭАС, кортизол обладают способностью двустороннего трансплацентарного перехода [160, 116].

С целью изучения взаимоотношений стероидов в системе «мать-плацента-плод» и выявления динамики гормональных процессов, протекающих в начале родового акта, нами проведен сравнительный анализ содержания ряда стероидных гормонов в крови женщин, артерии и вены пуповины доношенных плодов при elective кесаревом сечении в сроки беременности 37- 41 неделя, при ПИОВ и СИОВ.

Как показали результаты исследований, у пациенток с СИОВ, т.е. при наличии адекватной родовой деятельности, нами отмечено достоверное снижение уровня прогестерона по отношению к показателю контрольной группы. Содержание прогестерона в крови пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) существенно не изменялось по сравнению с уровнем данного гормона в крови пациенток группы контроля, у пациенток с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки (I подгруппа) уровень прогестерона несколько снижался по отношению к показателю контрольной группы ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что характерной особенностью гормонального баланса у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) является сохранение высокого содержания прогестерона в крови по сравнению с уровнем данного гормона в крови пациенток с СИОВ при самопроизвольных родах. Высокий уровень прогестерона в крови обеспечивает гиперполяризацию мембран клеток и, как следствие этого, релаксацию мускулатуры матки, снижение ее возбудимости [22].

Проведенное одновременно в тех же группах наблюдения изучение уровня кортизола позволило обнаружить значительно более высокий его уровень в крови пациенток в процессе самопроизвольных родов, чем у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа), а также пациенток контрольной группы ($p < 0,01$).

Следует отметить, что у пациенток с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки (I подгруппа) уровень кортизола существенно не отличался от соответствующего показателя контрольной группы. При операции elective кесарева сечения, произведенной при доношенной беременности, содержание кортизола в венозной крови беременных женщин, артерии и вены пуповины было достоверно ниже, чем при начавшейся родовой деятельности. Таким образом, полученные данные подтверждают важную роль надпочечников плода в инициации родовой деятельности.

Исследованиями ряда отечественных и зарубежных авторов в настоящее время установлен трансплацентарный переход кортикостероидов [20,22,25,48,50].

О том, что кортизол и прогестерон являются антагонистами как в плазме крови, так и в матке, свидетельствует также тот факт, что при самопроизвольных родах большое количество плодового и материнского кортизола оказывает угнетающее действие на прогестерон и тем самым стимулирует активность миометрия. Прослеженная нами достоверная обратная корреляция между содержанием кортизола и прогестерона в материнской крови в период чрезвычайных ситуаций гестации, чем являются спонтанные роды ($r = - 0,494$; $p < 0,01$), подтверждает выше сказанное.

У беременных с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки отмечено повышение уровня кортизола в крови по сравнению с пациентками группы контроля; для пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод и «незрелой» и «созревающей» шейкой матки (II подгруппа) характерно значительно более низкое содержание кортизола в крови.

Резюмируя выше изложенное, следует заключить, что у подавляющего большинства пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод выявлен более низкий уровень кортизола в крови, как по отношению к аналогичному показателю группы контроля, так и к показателю рожениц со своевременным излитием околоплодных вод, что может являться, по нашему

мнению, одной из вероятных причин частого возникновения нарушений сократительной деятельности матки при указанной патологии гестации.

В последние годы в литературе активно обсуждалась роль эстрадиола в инициации сократительной деятельности матки. Если о механизмах действия этого стероида на моторную функцию матки нет единого мнения, то необходимость его присутствия для эффективной родовой деятельности бесспорна [66]. Исследования секреции и динамики концентрации в крови эстрадиола при ПИОВ, его роли в возникновении нарушений сократительной деятельности матки отрывочны, и результаты их неоднозначны [22,25,64,66].

С целью изучения особенностей динамики содержания эстрадиола при ПИОВ и его возможного влияния на формирование нарушений сократительной деятельности матки нами проведено исследование концентрации гормона в крови пациенток основной, сравнительной и контрольной групп. Учитывая двойное - материнское и плодовое - происхождение стероида, изучали одновременно содержание эстрадиола и в пуповинной крови.

Яркой иллюстрацией значимости эстрадиола в инициации и поддержании сократительной деятельности матки служат показатели уровня данного гормона в группе сравнения (пациентки со своевременным излитием околоплодных вод), у которых уровень эстрадиола значительно превышал данный показатель у пациенток основной группы и группы контроля ($p < 0,05$).

С целью изучения взаимосвязи между содержанием эстрадиола и прогестерона в крови женщин с физиологически развивающейся беременностью, а также пациенток с СИОВ и ПИОВ было проведено изучение соотношения П/Э. Указанный индекс при нормально протекающей беременности в III триместре составлял 8,1; у пациенток с ПИОВ и отсутствием готовности шейки матки к родам - 7,1; у пациенток с ПИОВ и «зрелой» шейкой матки - 5,4. Наконец, самые низкие значения соотношения

П/Э констатированы у женщин с СИОВ - 3,4, т.е. в группе с самым высоким показателем эффективности сократительной деятельности матки.

Таким образом, соотношение П/Э достаточно ярко характеризует состояние регуляции СДМ и может быть рекомендовано как один из дополнительных критериев эффективности СДМ.

Большое значение для интерпретации данных об особенностях динамики концентрации в крови эстрадиола имеет изучение содержания в ней основного предшественника эстрогенов при беременности — дегидроэпиандростерона сульфата.

Как известно, около 50% ДЭАС матери используется для синтеза эстрона и эстрадиола и только 10% - эстриола [22,25,48,50]. Метаболизм дегидроэпиандростерона сульфата и эстрадиола следует рассматривать как неразрывное целое. В связи с этим нами проведено изучение уровня ДЭАС в венозной крови матери и пуповинной крови при ПИОВ, СИОВ и операции elective кесарева сечения при сроке гестации 37- 41 неделя.

В крови матерей с СИОВ уровень дегидроэпиандростерона сульфата достоверно повышался по сравнению с группой контроля, причем концентрация ДЭАС в сосудах пуповины во всех группах обследованных пациенток была выше, чем в крови матери ($p < 0,05$).

Уровень дегидроэпиандростерона сульфата в сосудах пуповины при родоразрешении путем операции кесарева сечения был также достоверно ниже, чем при начавшейся родовой деятельности ($p < 0,05$).

Таким образом, нами выявлено достоверное снижение концентрации биологически активного эстрадиола в материнской крови при ПИОВ по сравнению с таковой при своевременном излитии околоплодных вод, что, по-видимому, связано с нарушением плацентарной секреции эстрадиола и снижением синтеза его предшественника - плодового ДЭАС.

Анализируя в целом полученные нами данные о содержании стероидных гормонов в системе «мать-плацента-плод» при физиологически

протекающей беременности, осложнении беременности ПИОВ и в процессе родов (у пациенток с СИОВ), необходимо заключить следующее:

1. При ПИОВ отсутствует биологическая готовность плода к родам, что проявляется гиперпрогестеронемией, гипокортизолемией, снижением концентрации ДЭАС и Э. В связи с этим в классической гормональной цепи родовозбуждения неполноценны ключевые фетальные звенья - синтез К, ДЭАС. Совершенно очевидно, что в условиях дефицита кортикостероидов будет отсутствовать адекватная активация пусковых механизмов в инициации сократительной деятельности матки.
2. Высокий уровень прогестерона в крови беременных с ПИОВ является патогенетическим обоснованием для использования синтетических антигестагенов в преиндукции родов при указанной патологии гестации.
3. При ПИОВ отмечается снижение концентрации окситоцина в крови, снижение средней артерио-венозной разницы содержания окситоцина пуповинной крови, что обуславливает затруднения в инициации и поддержании моторной функции матки.
4. Снижение скорости поступления окситоцина из плодового в материнский кровотоки патогенетически объясняет необходимость использования окситоцина для индукции родовой деятельности при данном гестационном осложнении до 4 см цервикального открытия, пока не активизирован шейечно-гипофизарный рефлекс Фергюсона.

Важнейшей задачей диссертационного исследования было усовершенствование акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных пациенток и оценка ее клинической эффективности, разработка четких практических рекомендаций с целью профилактики осложнений родовой деятельности.

У пациенток основной группы с ПИОВ нами были использованы 2 метода родовозбуждения: метод внутривенного введения окситоцина по общепринятой методике (метод А) и разработанный нами собственный метод (метод Б).

Общепринятый метод родовозбуждения был использован у 102 первобеременных с ПИОВ. У 14 беременных данной группы при влагалищном исследовании выявлена «зрелая» шейка матки; у 64 беременных - «созревающая» и у 21 пациентки - «незрелая» шейка матки.

Предварительно проводилась оценка состояния матери и плода с точки зрения возможности и целесообразности проведения мероприятий по индукции родов, которая включала полное клинико-лабораторное обследование пациентки, а также ультразвуковое исследование матки и плода (положение, предлежание, масса плода, локализация плаценты, пуповины, количество и характер околоплодных вод). Изучалось также функциональное состояние плода с помощью доплерометрического и кардиотокографического исследования.

При влагалищном исследовании оценивалось состояние шейки матки, степень зрелости шейки матки определялась в соответствии со шкалой Бишопа (Bishop E.H., 1964). Дальнейшая тактика ведения беременной с ПИОВ зависела от выявленной степени зрелости шейки матки.

При наличии «зрелой» шейки матки (оценка по шкале Bishop 8 - 13 баллов) и отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4 - 6 часов приступали к родовозбуждению путем внутривенного введения окситоцина под постоянным кардиотокографическим контролем сократительной активности матки и сердцебиения плода.

При «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки и преждевременном излитии вод проводилась преиндукция родов с помощью мифепристона в дозе 200 мг.

Исследованиями отечественных и зарубежных авторов убедительно показано, что мифепристон эффективно готовит шейку матки к завершению беременности, предварительная подготовка мифепристоном повышает эффективность индукции родов [16,40,41,84].

Как известно, одним из ведущих звеньев патогенеза слабости родовой деятельности является нарушение баланса чувствительности миометрия к

половым гормонам. Функциональное состояние миометрия, обеспечивающее благоприятный исход родов, определяется соотношением рецепторов прогестерона и эстрадиола в миометрии. Нарушения родовой деятельности возникают на фоне нарушения баланса естественных антигестагенов.

Синтетические антигестагены (мифепристон) устраняют угнетающее действие прогестерона на синтез основного белка межклеточных контактов, рецепторы окситоцина и простагландинов и способствуют преобразованию разрозненных сокращений утеромиоцитов в генерализованные, эффективные сокращения, контролируя таким образом родовую деятельность [16,39,45,56].

При отсутствии полного созревания шейки матки (8 - 13 баллов по шкале Bishop) в течение 6 часов наблюдения мифепристон в дозе 200 мг вводился повторно, предварительно проводилось контрольное КТГ исследование. После достижения полной зрелости шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности проводили родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина.

При отсутствии структурных изменений шейки матки в течение 12 часов решался вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

Родовозбуждение окситоцином проводили по общепринятой методике.

Окситоцин вводился с помощью инфузомата в разведении 1,0 мл (5 МЕ) окситоцина в 50,0 мл 0,9% раствора NaCl, начиная со скорости 1,8 мл/час, что соответствовало дозировке 3 мЕД/мин.

Целью родовозбуждения было достижение частоты маточных сокращений 4 - 5 в течение 10 минут. При достижении должной частоты схваток вводимая доза окситоцина не менялась; если частота маточных сокращений была недостаточной, через 30 минут от начала инфузии увеличивали скорость введения окситоцина на 1,8 мл/ч (на 3 мЕД/мин). Максимальная скорость введения окситоцина составляла 10,8 - 12,6 мл/ч (18 - 21 мЕД/мин).

В случае отсутствия эффекта от введения окситоцина в течение 2 часов ставился вопрос о родоразрешении путем операции кесарева сечения.

При появлении схваток на фоне преиндукции и с момента начала индукции родов проводилось кардиомониторное наблюдение за характером сократительной деятельности матки и состоянием плода.

Методика индивидуального расчета дозы окситоцина, необходимой для индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности, основанная на определении уровня окситоцина в околоплодных водах, была использована нами у 104 первобеременных пациенток с ПИОВ. У 15 беременных данной группы выявлена «зрелая» шейка матки, у 64 беременных - «созревающая» и у 25 пациенток – «незрелая» шейка матки.

Как указывалось выше, результаты изучения выделения плодом ОТ в процессе запуска родовой деятельности позволили выявить высокую концентрацию ОТ в артерии пуповины, а также значительно большую артерио-венозную разницу содержания ОТ в пуповинной крови при СИОВ, чем при ПИОВ. Было показано, что при ПИОВ скорость выделения окситоцина из плодового в материнский кровоток, равная 1,66 мЕД/мин - 3,27 мЕД/мин, недостаточна для инициации СДМ. В то же время, необходимая и рекомендуемая дозировка для родовозбуждения составляет 5мЕД/мин. [62].

Кроме того, окситотическая активность околоплодных вод при ПИОВ значительно ниже аналогичного показателя при самопроизвольных родах у пациенток с СИОВ. Следовательно, плод высвобождает заметные количества ОТ в амниотическую жидкость. Источником гормона в околоплодной среде может служить эмбриональная моча, нельзя исключить и прямую утечку ОТ из пуповинного кровообращения в амниотическую жидкость, о чем свидетельствует более высокая концентрация пептида в крови артерии пуповины, чем в околоплодных водах. Таким образом, у пациенток с ПИОВ, ввиду снижения выработки фетального ОТ, усугубляется функциональная неспособность системы «мать – плацента - плод» к спонтанному запуску СДМ.

Основываясь на результатах проведенных нами исследований концентрации окситоцина в крови матери и плода, а также в околоплодных водах, можно заключить, что индивидуальный расчет дозирования ОТ для индукции родов при ПИОВ может быть ориентирован на скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский.

Данный показатель в начале родов определить невозможно, но поскольку существует сильная положительная корреляционная связь между концентрацией ОТ в околоплодных водах и скоростью поступления ОТ из плодового в материнский кровоток ($r = 0,84$; $p < 0,01$) и есть возможность определения уровня окситоцина в околоплодных водах при их преждевременном излитии, то при использовании коэффициента пересчета, равного 15, можно у каждой пациентки рассчитать скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский.

Нами выведена формула для расчета необходимой дозы индукции родов при ПИОВ.

Расчет необходимой дозы ОТ (НД) для индукции родов при ПИОВ:

$НД (ОТ) = SR - C [ОТ] : 15$, где

НД (ОТ) – необходимая доза окситоцина;

SR - долженствующая скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский;

C [ОТ] - концентрация ОТ в околоплодных водах.

Полученные результаты явились основанием для индивидуального расчета дозы окситоцина, необходимой для индукции родов, на основании определения содержания окситоцина в околоплодных водах. Методика была использована с целью индукции родов у 104 первобеременных пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод.

После проведения комплексного клинико-лабораторного обследования и оценки функционального состояния плода при наличии «зрелой» шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4 - 6 часов

проводили родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина. Расчет необходимой для индукции родов дозы окситоцина проводился индивидуально у каждой пациентки на основании оценки уровня ОТ в околоплодных водах.

При «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки и преждевременном излитии вод проводилась преиндукция родов с помощью мифепристона в дозе 200 мг. При отсутствии полного созревания шейки матки в течение 6 часов наблюдения мифепристон в дозе 200 мг вводился повторно, предварительно проводилось контрольное КТГ исследование.

При достижении полной зрелости шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности проводили родовозбуждение путем внутривенного введения окситоцина, при отсутствии структурных изменений шейки матки в течение 12 часов пациентка родоразreshалась путем операции кесарева сечения.

Как показали результаты проведенного анализа течения родов и их исходов в сравниваемых группах, при использовании предложенной нами методики введения окситоцина (метода Б) частота аномалий родовой деятельности снизилась в 2,3 раза – с 66,7% до 29,2% наблюдений. Особенно важным представляется тот факт, что при использовании предложенной нами методики введения окситоцина (метода Б) не было отмечено гиперстимуляции матки в процессе родовозбуждения и родостимуляции, тогда как применение общепринятой методики введения окситоцина повлекло за собой явления гиперстимуляции матки у 4 пациенток (3,92%).

В связи с уменьшением частоты нарушений сократительной деятельности матки при использовании разработанного нами метода родовозбуждения у пациенток с ПИОВ отмечено снижение частоты развития гипоксии в родах в 1,8 раза – с 18,6% до 10,5% случаев.

Родовой травматизм матери снизился в 2,7 раза с 37 (36,2%) до 14 (13,2%) случаев. Следует отметить, что при ведении родов с применением предложенного нами метода родовозбуждения вакуум-экстракция плода

применена только у 1 пациентки (0,96%), к операции наложения акушерских щипцов не прибегали, тогда как при использовании общепринятой методики введения окситоцина с целью родовозбуждения плод извлечен методом вакуум-экстракции у 4 рожениц (3,92%), с помощью акушерских щипцов у 2 рожениц (1,97%).

Общепризнанным является тот факт, что родоразрешение путем операции кесарево сечение при первой беременности во многом определяет последующее состояние здоровья женщины, ее репродуктивную функцию.

Убедительным доказательством эффективности разработанной нами методики является снижение частоты родоразрешения путем операции кесарево сечение при использовании предложенного нами метода родовозбуждения в 2,1 раза – с 25,4% до 12,3% наблюдений.

Анализ течения родов в сравниваемых группах показал достоверную разницу в их продолжительности в связи с уменьшением частоты нарушений сократительной деятельности матки при использовании разработанного нами метода родовозбуждения - продолжительность родов уменьшилась на $1,4 \pm 0,18$ часа ($p < 0,02$).

Достоверная разница в среднем на $1,8 \pm 0,20$ часа между сравниваемыми группами выявлена по длительности безводного промежутка ($p < 0,05$).

Усовершенствованная нами тактика родовозбуждения окситоцином при ПИОВ у первобеременных способствовала отсутствию гипотонии матки в раннем послеродовом периоде. Отмечено снижение частоты задержки плацентарной ткани с 4,9% до 2,8% в матке по сравнению с традиционно применяемым методом родовозбуждения. Кровопотеря, превышавшая физиологическую ($450 \pm 30,0$ мл), отмечена у 11 (10,5%) пациенток при использовании разработанного нами метода и у 18 (17,6%) пациенток при применении общепринятой методики введения окситоцина.

Выявлены различия в сравниваемых группах и в течение послеродового периода: в 2 раза уменьшилась частота осложнений в группе с усовершенствованной тактикой ведения родов.

Доказательством эффективности усовершенствованной тактики ведения родов при ПИОВ у первобеременных явилось состояние детей при рождении: при ведении родов с применением предложенного нами метода родовозбуждения в 1,13 раза больше новорожденных родились с высокой оценкой по шкале Апгар, чем в группе сравнения, при этом асфиксия тяжелой степени отсутствовала.

Существенные различия были выявлены нами и при сопоставлении заболеваемости детей, родившихся у пациенток сравниваемых групп. Заболеваемость новорожденных пациенток, у которых применялся предложенный нами метод родовозбуждения, составила 5,66% и была практически в 2 раза ниже, чем при использовании общепринятой методики - 10,78%.

Сравнение характера сократительной деятельности матки, продолжительности родов, осложнений в родах и в послеродовом периоде, состояния новорожденных при использовании предложенной нами методики родовозбуждения, основанной на индивидуальном расчете дозы окситоцина, необходимой для индукции родов, выявило ряд преимуществ усовершенствованной тактики ведения родов у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод.

ВЫВОДЫ

1. Роды у первобеременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод осложнялись нарушениями сократительной деятельности матки в 65,3%, завершались операцией кесарево сечение в 24,7%; заболеваемость новорожденных у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод составила 17,73%.
2. Комплексная оценка баланса стероидных гормонов в системе «мать-плацента-плод» позволила выявить у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод отсутствие биологической готовности к родам. Это проявляется у матери гиперпрогестеронемией ($124 \pm 11,2$ нг/мл и $151,3 \pm 12,5$ нг/мл), гипокортизолемией ($260 \pm 16,0$ нг/мл и $169,5 \pm 16,3$ нг/мл), снижением концентрации дегидроэпиандростерона сульфата ($0,58 \pm 0,07$ мкг/мл и $0,50 \pm 0,06$ мкг/мл) и эстрадиола ($22,9 \pm 1,82$ нг/мл и $21,1 \pm 1,92$ нг/мл) и является причиной отсутствия адекватной активации пусковых механизмов сократительной деятельности матки.
3. У первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод выявлено снижение уровня окситоцина в крови ($27,8 \pm 3,98$ пг/мл и $47,8 \pm 4,5$ пг/мл), средней артерио-венозной разницы содержания окситоцина в пуповинной крови ($44,27 \pm 9,16$ пг/мл и $87,07 \pm 7,68$ пг/мл), что обуславливает затруднения в инициации и поддержании моторной функции матки.
4. На фоне дисбаланса гормонов системы «мать-плацента-плод» у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод имеет место нарушение сократительной деятельности матки в форме ее гипоактивности ($E = 6,09 \pm 0,58$ усл. ед.).
5. Высокий уровень прогестерона в крови беременных с указанной патологией гестации является патогенетическим обоснованием для использования синтетических антигестагенов с целью преиндукции родов у пациенток с «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейкой матки.

Снижение скорости поступления окситоцина из плодового в материнский кровоток ($1,66 \pm 0,30$ мЕД/мин и $3,27 \pm 0,49$ мЕД/мин или $3,32 \pm 0,67$ нг/мин и $6,53 \pm 0,98$ нг/мин) является основанием для дифференцированного подхода использования окситоцина с целью индукции родовой деятельности при преждевременном излитии околоплодных вод.

6. Усовершенствованная акушерская тактика включает проведение индукции родов у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод с индивидуальным расчетом необходимой дозы окситоцина, основанным на оценке содержания окситоцина в околоплодных водах. Индивидуальный расчет дозирования ОТ для индукции родов при ПИОВ может быть ориентирован на скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский. Однако этот показатель в начале родов определить невозможно. Нами выявлена сильная положительная корреляционная связь между концентрацией ОТ в околоплодных водах и скоростью поступления ОТ из плодового в материнский кровоток ($r = 0,84$; $p < 0,01$). Путем математического анализа рассчитан коэффициент 15, дающий возможность расчета скорости поступления ОТ из плодового кровотока в материнский.

7. Разработанная акушерская тактика позволила снизить частоту аномалий родовой деятельности в 2,3 раза; развития гипоксии в родах в 1,8 раза; родового травматизма матери в 2,7 раза; частоту родоразрешения путем операции кесарево сечение в 2,1 раза; частоту кровопотери, превышающей физиологическую, в 1,67 раза; частоту осложнений в послеродовом периоде в 2 раза; заболеваемость детей в раннем неонатальном периоде в 2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности у первобеременных на фоне отсутствия биологической готовности организма к родам (наличие «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейки матки) является основанием для назначения мифепристона в дозе 200 мг дважды с интервалом 6 часов с целью преиндукции родов.

2. По достижении «зрелости» шейки матки (8-13 баллов по шкале Бишопа) и отсутствии регулярной родовой деятельности в течение 4-6 часов рекомендуется проведение индукции родов окситоцином по разработанной нами методике после предварительной оценки состояния плода методом кардиотокографии (оценка по шкале Фишера не менее 8 баллов).

3. Индивидуальный расчет дозы окситоцина, необходимой для индукции родов у первобеременных с преждевременным излитием околоплодных вод, целесообразно проводить на основании определения содержания окситоцина в околоплодных водах по формуле:

$НД(ОТ) = SR - C[ОТ] : 15$, где

НД(ОТ) - необходимая доза окситоцина;

SR - долженствующая скорость поступления ОТ из плодового кровотока в материнский, равная 5мЕД/мин;

C[ОТ] - концентрация ОТ в околоплодных водах.

Окситоцин вводился с помощью инфузомата в разведении 1,0 мл (5 МЕ) окситоцина в 50,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью, рассчитанной по предложенной нами формуле, целью родовозбуждения было достижение частоты маточных сокращений 4-5 в течение 10 минут.

4. При отсутствии эффекта от преиндукции родов мифепристоном в течение 12 часов пациентка родоразreshалась путем операции кесарево сечение.

Схема преиндукции и индукции родов при ПИОВ



Методика родовозбуждения окситоцином при ПИОВ

Концентрация ОТ в околоплодных водах (пг/мл)	Объемная скорость введения		
	мЕД/мин	Мл/час	
50	3,4	2,0	«Незрелая» (0-5 баллов), «недостаточно зрелая» (6-7 баллов) шейка матки
55	3,2	1,9	
60	3,0	1,8	
65	2,8	1,7	
70	2,6	1,6	
75	2,5	1,5	
80	2,3	1,4	
85	2,2	1,3	
90	2,0	1,2	«Зрелая» (8-13 баллов) шейка матки
95	1,8	1,1	
100	1,6	1,0	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Активное ведение родов. СПб: СпецЛит, 2003. 664 с.
2. Айламазян Э.К., Зайнуллина М.С., Петрищев Н.Н. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии// Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 38–42.
3. Акушерство. Справочник калифорнийского университета/ Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса/ Пер. с англ. М., 1999. 571 с.
4. Акушерство: национальное руководство/ Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1200 с.
5. Албутова М.Л., Казамбаева Л.В. Особенности ведения беременности и родов у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод// Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2006. С.15-16.
6. Александрова Л.А., Судаков Д.С. Шабанова Н.А. Анализ родов при отсутствии эффекта от родовозбуждающей терапии при преждевременном излитии околоплодных вод// Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2006. С.16-17.
7. Амирова Ж.С. К вопросу об исходах родов у женщин с рецидивирующей угрозой прерывания беременности// Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2006. С.18-19.
8. Анарцина Е.В., Нарацэцэг Б., Протопопова Н.В. Беременность и роды у юных матерей// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С.17-18.
9. Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Тышкевич О.В. Комплексная терапия плацентарной недостаточности у беременных с наличием в крови антифосфолипидных антител// Акушерство и гинекология. 2005. №6. С. 50-51.

10. Арутюнян А.М., Мищенко А.Л., Казакова Л.А. Несвоевременное излитие околоплодных вод и родовой травматизм у беременных, принимающих глюкокортикоиды// Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2006. С. 21-22.
11. Асади Мобарахан А.Х., Козлов П.В., Николаев Н.Н. Роль уреаплазменной инфекции в этиологии и патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т. 2, №2. С. 33-36.
12. Баев О.Р., Белоусова В.С. Аномалии родовой деятельности у первородящих женщин старше 30 лет// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. т.4, №1. С. 5-10.
13. Баев О.Р., Белоусова В.С. Особенности кровообращения в системе «мать-плацента-плод» у первородящих до и старше 30 лет при фетоплацентарной недостаточности// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 23-24.
14. Беременность и роды высокого риска/ Под ред. Ф. Ариаса, Г. Пескина. М.: Медицина, 1989. 654 с.
15. Болотских В.М. Новые подходы к ведению беременности и родов, осложнённых преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке// Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». М.: Медиабюро StatusPraesens, 2010. 32 с.
16. Болотских В.М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод// Российский Вестник акушера-гинеколога. 2010. №3. С. 32-33.
17. Бондаренко К.В., Радзинский В.Е. Программированные роды// Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М., 2003. С. 36.
18. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль. Минск, 2004. 303 с.

19. Даутова Л.А., Кулавский В.А. Оценка медико-социальных факторов риска репродуктивных потерь// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 608-609.
20. Динамика содержания лактогенных и стрессорных гормонов в крови у женщин в период беременности /Дюсембин Х.Д., Смирнова А.Г., Куанышбекова Г.А. и др.// Физиология человека. 2006. Т. 32, № 6. С. 114-118.
21. Довжикова И.В. Дегидроэпиандростерон и кортизол в плаценте при обострении герпетической инфекции// Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №1. С. 52-54.
22. Довжикова И.В. Синтез стероидных половых гормонов в плаценте // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2011. №41. С. 85-88.
23. Жаркин Н.А., Шатилова Ю.А. К проблеме родового излития околоплодных вод// Материалы III регионального научного форума «Мать и дитя». Саратов, 2009. С. 97.
24. Жаркин Н.А., Шатилова Ю.А. Определение готовности организма к родам у беременных с родовым излитием вод// Материалы IV регионального научного форума «Мать и дитя». Екатеринбург, 2010. С. 117-118.
25. Жуковец И.В., Зарицкая Э.Н. Синтез стероидных гормонов во время беременности// Якутский медицинский журнал. 2012. № 2 С. 96-98.
26. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Беларусь, 2002. 495 с.
27. Караш Ю.М. Диагностика сократительной деятельности матки при родах. М.: «Медицина», 1982. 224 с.
28. Клинические лекции по акушерству и гинекологии/ Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. М.: Медицина, 2000. 379 с.
29. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей. М., 2006. С. 440.

30. Козлов П.В. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек при недоношенной беременности. Прогнозирование. Тактика ведения. Перинатальные исходы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010. 42 с.
31. Козловская И.А. Особенности течения беременности у женщин с родовым излитием околоплодных вод// Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008. С. 225–226.
32. Кравченко Е.Н., Башмакова Н.В. Значение интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов// Росс. вестник акушера-гинеколога. 2008. №2. С. 25-29.
33. Комиссарова Л.М., Мекша Ю.В. Оптимизация родоразрешения у первобеременных// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 94-95
34. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Последствия ОРВИ, перенесенные женщиной при беременности// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 99-100.
35. Крамарский В.А., Дудакова В.Н., Ржевская Н.В. Результаты выжидательной тактики ведения родов при несвоевременном излитии околоплодных вод у женщин из группы низкого акушерского риска// Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2006. С. 125-126.
36. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. М.: Медицина, 2002. 430 с.
37. Макаров О.В., Кафарская Л.И., Козлов П.В. Микробиологический анализ условно патогенной флоры при беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек// Материалы VIII Всероссийского форума «Мать и дитя». М., 2006. С. 42.
38. Максимович О.Н. Родовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов// Бюл. ВСНЦ СО РАМН. Иркутск, 2006. № 3(49). С. 207-212.

39. Манухин И.Б., Томакян Р.Г., Тоноян Л.А. Тактика ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод// Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2006. С. 155.
40. Миляева Н.М., Ковалев В.В., Лебедева Л.М. Современные методы преиндукции и индукции родов при осложненном течении беременности// Уральский медицинский журнал. 2008. №12. С.145-149.
41. Миляева Н.М., Ковалев В.В., Лебедева Л.М. Оценка эффективности и безопасности применения мифепристона для преиндукции и индукции родов// Вопросы гинекологии. 2009. №1. С. 18-21.
42. Михсин С.В. Роль адренореактивности в развитии аномалий родовой деятельности// Акуш. и гинекол. 2007. №6. С. 6-8.
43. Мухамадиева С.М., Авлазова Д.Г., Тагаева М.М. Микрофлора родовых путей у рожениц и родильниц с преждевременным разрывом плодных оболочек до начала срочных родов// Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М., 2003. С. 147-148.
44. Овезова Л.С., Братчикова Т.В., Снигирева Н.Г. Прогнозирование вероятности развития слабости родовой деятельности у беременных и рожениц с высоким перинатальным риском// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 145-146.
45. Оценка результатов программированных родов/ Н.В. Стрижова, Н.В. Гайкалова, А.А. Ибрагимов, Е.М. Филатова// Вестник Рос. ассоц. акуш.-гинекол. 2000. №1. С. 55-57.
46. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М., 2000. 127 с.
47. Первые роды и факторы риска/ Орлова В.С., Калашникова И.В., Дуань Я.Я., Булгакова Е.В.// Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. LIX. № 6. С. 15-21.
48. Панкрушина А.Н., Толстых К.Ю. Биохимические показатели гормонального статуса женского организма в разные сроки гестации

//Вестн. Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2009. № 13. С. 72-79.

49. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордиянц. М.: Медиабюро Status Preasens, 2011. 20 с.

50. Райс Г.Э., Дженкин Г., Торберн Д.Д. Физиология и эндокринология преждевременных родов/ Под ред. В.Х.Ю. Виктора, Э.К. Вуда. М.: Медицина, 1991. С. 46-61.

51. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA . М.: МедиаСфера , 2003. 312 с.

52. Роды и эмоциональный стресс/ Чернуха Е.А., Соловьева А.Д., Ткаченко Н.М. и др.// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 256-259.

53. Роль нейропептидов плода в регуляции родовой деятельности/ П.Я. Кинтрая, И.Д. Мамамтавишвили, Т.В. Барнова, Д.Г. Микеладзе //Акуш. и гин. 2000. № 1. С. 10-14.

54. Руководство к практическим занятиям по акушерству: учебное пособие /Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 656 с.

55. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М.: «Триада-Х», 2001. 568 с.

56. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах /Под ред. Э. Энкин. СПб: Нормед., 2007. 544 с.

57. Савельева Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода. Дискуссионные и нерешенные вопросы// Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т.3, №4. С. 7-11.

58. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. СПб: ЭЛБИ, 2003. 286 с.

59. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 42 с.

60. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Дис. ... докт. мед. наук, М., 1998.
61. Самчук П.М., Козловская И.А. Фактора риска родового излития околоплодных вод// Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 225-226.
62. Серов В.Н., Поляков В.В., Кожин А.А. Новые аспекты применения окситоцина в акушерской практике //Акуш. и гин. 1992. № 3. С. 3-6.
63. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: Медицинское информационное агенство. 1997. 424 с.
64. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Медицина, 2002. 304 с.
65. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей/ В. М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 536 с.
66. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. М.: МЕД пресс, 2000. 320 с.
67. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М.: Медицина, 2006. 1030 с.
68. Снигерева Н.Г., Овезова Л.С. Прогнозирование аномалий сократительной деятельности матки// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 209-210.
69. Солдатова Е.Ю., Минаева О.С., Чуловский Ю.И. Анализ перинатальных исходов и прогноз для родов при головном предлежании плода у первородящих старше 30 лет// Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2006. С. 248-249.
70. Старостина Т.А., Демидова Е.А., Анкирская А.С. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности// Акуш. и гин. 2002. №5. С. 59-61.

71. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Привычное невынашивание беременности// Прак. врач. 2004. №3. С. 10-21.
72. Тихомирова Н.Р., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю. Использование биохимических и иммунологических методов в оценке эффективности профилактики аномалий родовой деятельности// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 220-221.
73. Трусов Ю.В., Вашкевич О.С., Плотникова Т.В. Клинические варианты течения родов при преждевременном разрыве плодных оболочек// Материалы III Российского форума «Мать и дитя». М., 2001. С. 229-230.
74. Трусов Ю.В., Вашкевич О.С., Янчуковская Е.Н. Естественное течение родов на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек// Материалы III Российского форума «Мать и дитя». М., 2001. С. 231-232.
75. Хасин А.З. Метод математического анализа гистерограмм// Акуш. и гин. 1971. № 12. С. 31-35.
76. Хечинашвили Г.Г. Подготовка женщины к родам при необходимости досрочного родоразрешения по медицинским показаниям// Акуш. и гин. 1999. № 7. С. 54-56.
77. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270 с.
78. Чембарцева И.В. Сравнительная оценка перинатальной патологии новорожденных у женщин с экстрагенитальной и акушерской патологией// Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 253-254.
79. Чернуха Е.А. Родовой блок М.: Медицина, 2001. 533 с.
80. Шатилова Ю.А. Прогнозирование исхода родов и акушерская тактика при преждевременном излитии вод// Материалы VI регионального научного форума «Мать и дитя». Ростов-на-Дону, 2012. С. 119-120.
81. Ширшев С.В. Гормональные механизмы регуляции иммунной системы в период беременности// Успехи современной биологии. 2005. №6. С.555-566.

82. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности // Успехи физиологических наук. 2004. Т. 35., №3. С. 61-71.
83. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician - gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes)/ Obstet Gynecol. 2007. №109. P. 1007–1019.
84. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists// Obstet Gynecol. 2007. Vol.109, №4. P. 1007-1019.
85. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists// Obstet. Gynecol. 2012. Vol.99, №273. P. 871-873.
86. ACOG practice bulletin. Prophylactic antibiotic in labor and delivery // Int. J. Gynecol. Obstet. Mar. 2004. Vol.84, №3. P. 300-307.
87. Aina-Mumuney A.J., Althaus JJE., Henderson JX Intrapartum electronic fetal monitoring and the identification of systemic fetal inflammation // J. Reprod. Med. 2007. Vol.52, №9. P. 762-768.
88. Alfievic Z., Kelly A.J., Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2009. №7 (4). CD003246.
89. Almeida L., Schmauch A., Bergstrom S. A randomised study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm // Gynecol. Obstet. Invest. 2006. Vol.41, №2. P. 82-84.
90. Alvarez J.R., Williams S.F, Ganesh V. Prevalable rupture of membranes: Effect of amniotic fluid on pregnancy outcome// Am. J.Obstet.Gynecol. 2007. Vol.197, №4. P. 390-394.
91. American College of Obstetricians and Gynecologists, authors. Premature Rupture of Membranes. Washington. 1998. (ACOG Practice Bulletin No. 1).
92. Ananth C.V. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine

- infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption// *Obstet. Gynecol. M.* 2004. Vol.104, №1. P. 71-77.
93. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes/ Yudin M.H., van Schalkwyk J., Van Eyk N., Boucher M.// *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009. № 31 (9). P. 863-867.
94. Athayde N., Romero R., Maymon E. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity// *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol.182, P. 135-141.
95. August Fuhr N., Becker C., van Baalen A. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes - results of a multicenter study// *J. Perinat. Med.* 2006. Vol.34, №3. P. 203-206.
96. Aujard Y., Maury L., Doit C. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in newborns: personal data and review of the literature // *Arch.Pediatr.* 2005. Vol.12, №1. P. 12-18.
97. Bankowska E.M., Leibschang J., Pawlowska A. Usefulness of determination of granulocyte elastase plasma level, c-reactive protein and white blood cell count in prediction intrauterine infection in pregnant women after PROM // *Gynekol. Pol.* 2003. Vol. 74, №10. P. 1037-1043.
98. Barros F.C., Velez M.P. Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes// *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol.107, №5. P. 1035-1041.
99. Baud O. Premature rupture of membranes: pathophysiology of neurological impact// *Arch. Pediatr.* 2007. Vol.14, Suppl 1. P. 49-53.
100. Beck W.W. *Obstetrics and Gynecology*. 3rd edition. Philadelphia: Williams@Wilkins, 1997. 735 p.
101. Ben-Haroush A. Mode of delivery in pregnancies with premature rupture of membranes at or before term following induction of labor with vaginal prostaglandin E2// *Amer.J.Perinatol.* 2004. Vol. 21, №5. P. 263-268.
102. Benvenga S. Ruggeri R.M., Russo A. Usefulness of L-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled

- clinical trial// J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 86, №8. P. 3579-3594.
103. Biggio J.R. Ramsey P.S., Cliver S.P. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels above the 90th percentile are a marker for subsequent preterm premature rupture of membranes// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192, №1. P. 109-113.
104. Blaszczyk K., Wojcieszyn M., Lukasik A.// Fetal pulmonary artery blood flow valuation in pregnancies complicated by oligohydramnios /Gynekol. Pol. 2003. Vol. 74, №10. P. 1070-1075.
105. Bo Hyun Yoon, Soo-Young Oh, Romero R An elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 level at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for spontaneous preterm delivery // Amer. J. Obstet Gynecol. 2001. Vol.185, P. 1162-1167.
106. Borna S., Borna H., Daneshbodie B. Vitamins C and E in the latency period in women with preterm premature rupture of membranes // Int. J. Gynecol. Obstet. 2005. Vol. 90, №1. P. 16-20.
107. Buek J.D., McVearry I., Lim E. Successful external cephalic version after amnioinfusion in a patient with preterm premature rupture of membranes // Amer. J. Obstet. Gynecol. Jun. 2005. Vol.192, №6. P. 2063 - 2064.
108. Buhimschi I., Kramer W., Buhimschi C. Reduction-oxidation (redox) state regulation of matrix metalloproteinase activity in human fetal membranes// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 182, P. 458-464.
109. Buhimschi C.S., Sfakianaki A.K., Hamar B.G. A low vaginal "pool" amniotic fluid glucose measurement is a predictive but not a sensitive marker for infection in women with preterm premature rupture of membranes // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol.194, №2. P. 309-316.
110. Buscicchio G., Giannubilo S.R., Bezzeccheri V. Computerized analysis of the fetal heart rate in pregnancies complicated by preterm premature rapture of membranes (pPROM// J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2006. Vol.19, №1. P. 39 - 42.
111. Buyukbayrak E.E., Turan C, Unal O.Diagnostic power of the vaginal

- washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes// J. Matern. Fetal. Neonatal.Med. 2004. Vol.15, №2. P. 120-125.
112. Canova I., Caputo S., Ciardo A. Bacterial vaginosis and pregnancy // Clin Ther. 2002. Vol.153, №5. P. 343-346.
113. Casanueva E., Ripoll C, Tolentino M. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial// Amer. J. Clin. Nutr. 2005. Vol.81, №4. P. 859-63.
114. Casanueva E., Ripoll C., Meza-Camach. Possible interplay between vitamin C deficiency and prolactin in pregnant women with premature rupture of membranes: facts and hypothesis// Med. Hypotheses. 2005. Vol.64, №2. P. 241- 247.
115. Casey B.M. Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol.182, P. 909-12.
116. Caughey A.B., Stotland N.E., Washington A.E. Maternal Complications of Pregnancy Increase Beyond 40 Weeks' Gestation// Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. №96 (2). P. 155.
117. Cervical length and the risk of microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm premature rupture of membranes /Hong J.S., Park K.H., Noh J.H., Suh Y.H.// J Korean Med Sci. 2007. Vol.22, №4. P. 713- 717.
118. Combs C.A., Me Cune M., Clark R. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol.190, №6. P. 1723-1728.
119. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques/ Schelonka R.L., Katz B., Waites K.B., Benjamin D.K.// Pediatr. Infect. Dis. J. 2005. Vol.24, №12. P. 1033-1039.

120. Dawood M.Y., Raghavan K.S., Pociask C. Oxytocin in human pregnancy and parturition// *Obstet.Gynecol.* 1978. Vol.51, №2. P. 138-143.
121. Deering SH. Fetal growth after preterm premature rupture of membranes: is it related to amniotic fluid volume?// *J.Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2007. Vol.20, №5. P. 397-400.
122. Dempsey E. Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis// *Amer. J. Perinatol.* 2005. Vol.22, №3. P. 155-159.
123. Di Naro E. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes// *Acta obstet. gynecol. scand.* 2003. Vol.82, №12. P. 1072-1079.
124. Diagnosis of PROM by identification of beta-HCG in vaginal washing fluid/ Esim E., Turan C., Unal O., Dansuk R. et al.// *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol.26, №107 (1). P. 37-40.
125. Edwin S.S. Protein kinase C stimulates release of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by human decidual cells// *J. Matern. Fetal. Neonatal.Med.* 2002. Vol.12, №4. P. 231-236.
126. Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo/ Elovitz M.A., Saunders T., Ascher-Landsberg J., Phillippe M. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol.183, P. 799-804.
127. Effer S.B. British Columbia Women's Hospital, Vancouver, Canada. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age// A Canadian multicentre study. *BJOG.* 2002. Vol.109, №77. P. 40-45.
128. Elliott CL. Interleukin 8 expression in human myometrium: changes in relation to labor onset and with gestational age// *Am J Reprod Immunol.* 2000. Vol.43. P. 272-277.
129. Espinoza J., Romero R., Chaiworapongsa T. Lipopolysaccharide-binding protein in microbial invasion of the amniotic cavity and human parturition // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002. Vol.12, №5. P. 313-321.

130. Fergusson SE, Smith GN, Salenieks M.E. Premature rupture of membrane. Nutritional and socioeconomic factors// *Obstet. Gynaecol.* 2002. Vol.100, №6. P. 1250-1256.
131. Fortunato S.J., Lafleur B, Mevon R. Collagenase-3(MMP-3) in fetal membranes and amniotic fluid during pregnancy// *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol.49, №2. P. 120-125.
132. Fortunato S.J., Menon R., Lombardi S.J Support for an infection-induced apoptotic pathway in human fetal membranes// *Amer. J.Obstet Gynecol.* 2001. №4. P. 1392-1398.
133. Giles M. Garland S., Oats J.J. Management of preterm prelabour rupture of membranes: an audit. How do the results compare with clinical practice guidelines?// *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2005. Vol. 45, №3. P. 201-206.
134. Gopalam S., Meyn L., Hitti J. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes: determinants of latency and neonatal outcome // *Amer. J. Perinatol.* 2004. Vol. 21, №4. P. 183-190.
135. Grable LA. Heine R.P Neutrophil granule products: can they identify subclinical chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes?// *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol.189, №3. P. 808-812.
136. Hapangama D., Neilson J.P. Mifepristone for induction of labour// *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009. Issue 3.
137. Hirsch E., Muhle R. Intrauterine bacterial inoculation induces labor in the mouse by mechanisms other than progesterone withdrawal // *Biol.Reprod.* 2002. Vol.67, P. 1337-1341.
138. Hnat M.D. Mercer B.M., Thurnau G. Perinatal outcomes in women with preterm rupture of membranes between 24 and 32 weeks of gestation and a history of vaginal bleeding// *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol.193, №1. P.164-168.
139. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature

- rupture of membranes/ El-Shazly S., Makhseed M., Azizieh F., Raghupathy R.// Amer. J.Reprod. Immunol. 2004. Vol.52, №1. P. 45-52.
140. Jun J.K., Yoon B.H., Romero R. Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol.183, №4. P. 868-873.
141. Kenyon S. Boulvain M., Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes:a systematic review// Obstet. Gynecol. 2004. Vol.104, №5. P. 1051-1057.
142. Kilpatrick S.J., Patil R., Cornell J. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol.194, №4. P. 1168-1174.
143. Kim Y.H., Park Y.W., Kwon H.S. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes// Acta obstet. gynecol. scand. 2005. Vol.84, №8. P. 802-805.
144. Kishida T., Yamada H., Furuta I. Persistent detection of alfa-fetoprotein in the vagina without overt preterm premature rupture of the membranes // Clinical and chemical characterizations. Fetal. Diagn. Ther. 2001. Vol.16, №5. P. 259-264.
145. Kishida T., Yamada H., Furuta I. Diagnosis and management of infection and its role in preterm labor// Czech Gynekol. 2006. Vol.71, №1. P. 6-13.
146. Kishida T., Yamada H., Furuta I. Increased levels of interleukin-6 in cervical secretions and assessment of the uterine cervix by transvaginal ultrasonography predict preterm premature rupture of the membranes // Fetal.Diagn. Ther. 2003. Vol.18, №2. P. 98-104.
147. Koucky M., Hajek Z., Parizek A. Diagnosis and management of infection and its role in preterm labor// Czech Gynekol. 2006. Vol.71, №1. P. 6-13.
148. Kovacevich G. J., Gaich S. A., Lavin J. P. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as

part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol.182, P. 1089-1092.

149. Kunt C., Kanat-Pektas M., Gungor A.N. Randomized trial of vaginal prostaglandin E2 versus oxytocin for labor induction in premature rupture of membranes// Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2010. № 49 (1). P. 57.

150. Lau J., Magee F., Qiu Z. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol.193, №3. P. 708-713.

151. Lee T., Carpenter M., Heber W.W. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women// Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. №188. P. 209 - 213.

152. Li W., Unluedik E., Bocking A.D. The role of prostaglandins in the mechanism of lipopolysaccharide-induced proMMP 9 secretion from human placenta and fetal membrane cells// Biol Reprod. 2007. Vol.76, №4. P. 654-659.

153. Lieman J.M., Brumfield C.G., Carlo W. Preterm Premature Rupture of Membranes: Is There an Optimal Gestational Age for Delivery?//Obstet. Gynecol. 2005. Vol.105, P. 12-17.

154. Locksmith G.J., Clark P., Duff P. Amniotic fluid concentrations of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 during pregnancy and labor// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol.184, P.159-164.

155. Mathews F., Neil A. Antioxidants and preterm prelabour rupture of the membranes// BJOG. 2005. Vol.112, №5. P. 588-94.

156. Medina T.M., Hill D.A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management// Amer. Fam. Physician. 2006. Vol.73, №4. P. 659-664.

157. Menon R, Fortunato SJ Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes// Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007. Vol.21, №3. P. 467-478.

158. Mercer B.M. Preterm premature rupture of membranes// Obstet. Gynecol.

2003. Vol.101, №1. P. 178-193.

159. Mercer B.M. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management// Clin. Perinatol. 2004. Vol.31, №4. P. 765-782.

160. Mercer B.M., Goldenberg R.L., Meis P.J. The Preterm Prediction Study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol.183, P. 738-745.

161. Mercer B.M., Rabello Y.A., Thurnau G.R. The antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol.194, № 2. P. 438-445.

162. Millar L.K., Stollberg L., DeBuque L. Fetal membrane distention: Determination of the intrauterine surface area and distention of the fetal membranes preterm and at term// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol.182, P. 128-134.

163. Moretti S., Kaihura C., Bevilacqua G. Alteration of the amniotic fluid and neonatal outcome// Acta Biomed.Ateneo. Parmense. 2004. Vol.75, № 1. P. 71-75.

164. Morken N.H., Kallen K., Jacobsson B. Outcomes of preterm children according to type of delivery onset: a nationwide population-based study // Paediatr Perinat Epidemiol. 2007. Vol.21, №5. P. 458-464.

165. Neonatal morbidity and placental pathology/ Mehta R., Nanjundaswamy S., Shen-Schwarz S., Petrova A.// Indian. J. Pediatr. 2006. Vol.73, №1. P. 25-28.

166. Nishihara S., Someya A., Yonemoto H. Evaluation of the Expression and Enzyme Activity of Matrix Metalloproteinase-7 in Fetal Membranes During Premature Rupture of Membranes at Term in Humans// Reprod.Sci. 2008. Vol.15, №2. P. 156-165.

167. Obi S.N., Ozumba B.C. Pre-term premature rupture of fetal membranes: the dilemma of management in a developing nation// J Obstet Gynaecol. 2007. Vol.27, №1. P. 37-40.
168. Ota A., Yonemoto H., Someya A.Changes in matrix metalloproteinase 2 activities in amniochorions during premature rupture of membranes // J.Soc. Gynecol. Investig. 2006. Vol.13, №8. P. 592-597.
169. Outcomes following prolonged pre-term premature rupture of the membranes/Everest N.J., Davis P., Jacobs S., Rogerson S., Begg L.// Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2007. Vol.27, P. 589-593.
170. Park K.H., Chaiworapongsa T., Kim Y.M. MMP-3 in parturition, PROM and microbial invasion of the amniotic cavity// J Perinat Med. 2003. Vol.31(1), P. 12-22.
171. Piazzze J., Anceschi M.M., Cerekja A. Validity of amniotic fluid index in preterm rupture of membranes// J. Perinat. Med. 2007. Vol.35, №5. P. 394-398.
172. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes/ Fortunato S.J., Menon R., Bryant C., Lombardi S.J.// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol.182, P. 1468-1476.
173. Programmed cell death (apoptosis) in placentas from normal pregnancy and pregnancy complicated by term (t) and preterm (p)premature rupture of membranes (PROM) / Tanir H.M., Sener T., Artan S., Kaytaz B.// Arch.Gynecol. Obstet. 2005. Vol.273, №2. P. 98-103.
174. Ramsey P.S., Lieman J.M., Brumfield C.G. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol.192, №4. P. 1162-1166.
175. Ramsey P.S., Nuthalapaty F.S., Lu G. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers// Amer. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol.191, №4.

P. 1497-1502.

176. Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membrane rupture in women //Stuart E.L., Evans G.S., Lin Y.S., Powers H.J.// Biol. Reprod. 2005. Vol.72, №1. P. 230-235.

177. Richardson B.S., Wakim E., Dasilva O. Preterm histologic chorioamnionitis: Impact on cord gas and pH values and neonatal outcome //Amer. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol.2, P. 212-214.

178. Roman A.S., Koklanaris N., Paidas M.J. "Blind" Vaginal Fetal Fibronectin as a Predictor of Spontaneous Preterm Delivery// Obstet.Gynecol. 2005. Vol.105, P. 285-289.

179.Romero A.J.F., Martinez C.J.C., Alonso Lopez A.G Usefulness of fetal biophysical profile in preterm rupture of membranes with treatment // Gynecol. Obstet. Mex. 2005. Vol.73, №8. P. 415-23.

180.Romero R., Espinoza J., Goncalves L. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes// J. Matern. Fetal. Neonatal.Med. 2004. Vol.16, №3. P. 146-157.

181. Ryo E., Ikeya M., Sugimoto M. Clinical study of the effectiveness of imipenem/cilastatin sodium as the antibiotics of first choice in the expectant management of patients with preterm premature rupture of membranes // J. Infect. Chemother. 2005. Vol.11, №1. P. 32-36.

182. Salem S.Y., Sheiner E., Zmora E. Risk factors for early neonatal sepsis // Arch. Gynecol. Obstet. 2006. Vol.21, P. 78-81.

183. Sameshima H., Ikenoue T., Ikeda T. Association of nonreassuring fetal heart rate patterns and subsequent cerebral palsy in pregnancies with intrauterine bacterial infection// Amer. J. Perinatal. 2005. Vol.22, №4. P. 181-187.

184. Serenius F., Ewald U., Farooqi A. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres. Part 1:maternal and obstetric factors// Acta Pediatr. 2004. Vol.93,

№7. P. 945-953.

185. Shim S.S., Romero R., Jun J.K. C-reactive protein concentration in vaginal fluid as a marker for intra-amniotic inflammation/infection in preterm premature rupture of membranes// J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2005. Vol.18, №6. P. 417-422.

186. Shim S.S., Romero R., Hong J.S. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol.191, №4. P. 1339-1145.

187. Sirnhan H.N., Canavan T.P. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies// BJOG. 2005. Vol.112, №1. P. 32-37.

188. Smith G., Rafuse C., Anand N. Prevalence, management, and outcomes of preterm prelabour rupture of the membranes of women in Canada// J. Obstet. Gynecol. Can. 2005. Vol. 27, №6. P. 547-553.

189. Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the study/ Nabet C., Belong N., Ancel P.Y., Saurel-Cubizolles M.J.// Eur. J. Epidemiol. 2007. Vol.22, №10. P. 715-721.

190. Soto E., Espinoza J., Nien J.K. Human beta-defensin-2: a natural antimicrobial peptide present in amniotic fluid participates in the host response to microbial invasion of the amniotic cavity// J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2007. Vol.20, №1. P. 15-22.

191. Spinillo A., Montanari L., Sanpaolo P. Fetal growth and infant neurodevelopmental outcome after preterm premature rupture of membranes // Obstet. Gynecol. 2014. Vol.103, №6. P. 1286-1293.

192. Stephenson CD., Lockwood C.J., Ma Y. Thrombin-dependent regulation of matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels in human fetal membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. Jul. 2005. Vol.18, №1. P. 17-22.

193. Storme L., Rakza T., Houfflin-Debarge V. Consequences of premature rupture of the membranes in the perinatal lung// Arch Pediatr. 2007. Vol.14,

Suppl 1. P. 42-48.

194. Tagore S., Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-(IGFBP1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy // J. Perinat. Med. 2010. № 38(6). P. 609-612.
195. Tan B.P., Hannah M.E. Oxytocin for prelabour rupture of membranes at or nearterm. Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 18(2). CD000157.
196. Torbe A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes// Mediators Inflamm. 2007. Vol.35, P. 782.
197. Torbe A., Czajka R. Are vaginal fluid procalcitonin levels useful for the prediction of subclinical infection in patients with preterm premature rupture of membranes?// J. Obstet. Gynecol. Res. Oct. 2005. Vol.31, №5. P. 464-470.
198. Tran S.H., Cheng Y.W. Length of rupture of membranes in the setting of premature rupture of membranes at term and infectious morbidity// Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. №19. P. 700.
199. Van Oudeusden A.P.M. The kinetic determination of serum oxytocinase in last trimester of pregnancy// Clin. Chim. Acta. 1971. V.32, №2. P. 140-141.
200. Volante E., Gramellini D., Moretti S. Alteration of the amniotic fluid and neonatal outcome// Acta Biomed. Ateneo. Parmense. 2004. Vol.75, №1. P. 71-75.
201. Wang H.L, Zhou C Zhang Y.Z. Role of matrix metalloproteinase-2,9 and their inhibitors in premature rupture of membranes// Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013. Vol.40, №1. P. 29-33.
202. Weiss A., Goldman S., Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes// Front Biosci. 2007. Vol.12, P. 649-659.
203. Wiberg-Itzel E., Cnattingius S., Nordstrom L. Lactate determination in

vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes// BJOG. 2005. Vol.112, №6. P. 754-758.

204. Wing D.A., Guberman C., Fassett M. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation// Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. №192 (2). P. 445-51.

205. Yonemoto H., Young CB., Ross J.T. Changes in Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the Fetal Amnion and Chorion During Gestation and at Term and Preterm Labor// Placenta. 2012. Vol.27, №6-7. P. 669-677.

206. Zhang H.D., Chen H.C., Shan L.F. Study on the relationship between copper, lysyl oxidase and premature rupture of membranes// Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi. 2006. Vol.41, №1. P. 7-11.