

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**НІТОЧКО КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

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

14.01.01 – акушерство гінекологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття вченого ступеня

кандидата медичних наук

ОДЕСА – 2014

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**ПОСОХОВА Світлана Петрівна**,  
Одеський національний медичний університет  
МОЗ України, м. Одеса, професор акушерства та  
гінекології №1

**Офіційні опоненти:** член-кореспондент НАМН України, заслужений  
діяч науки і техніки України, доктор медичних  
наук, професор  
**МАРКІН Леонід Борисович**,  
Львівський національний медичний університет ім.  
Данила Галицького МОЗ України, м. Львів,  
завідувач кафедри акушерства та гінекології

доктор медичних наук, професор,  
**ЖУК Світлана Іванівна**,  
Національна медична академія післядипломної  
освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ,  
завідувач кафедри акушерства, гінекології та  
медицини плода

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2015 року о \_\_\_ годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському  
національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров.  
Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського  
національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров.  
Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2014 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02,  
д.мед.н., професор

Т.В. Стоєва

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

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

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

Складну, не до кінця вирішену проблему для акушерської практики становить ПРПО у термінах між 22 та 34 тижнями вагітності, оскільки потрібно враховувати співвідношення ризику інфекції при пролонгуванні вагітності та ризику і наслідків народження недоношеного плода. При цьому небезпека інфекційного ураження тим вища, чим менше гестаційний вік плода (Waters T.P., 2011; Макаров О. В., 2011).

Прихильники активної тактики ведення недоношеної вагітності на фоні ПРПО вказують на високу частоту розвитку хоріонамніоніту, внутрішньоутробної інфекції (ВІ) плода, інших негативних постнатальних наслідків при пролонгуванні вагітності (Tita A. T., 2010; Ходжаєва З. С. та ін., 2012; Bellad M. V. et. al., 2012; Fujiwara A., Fukushima K. et. al., 2014). Очікувальна тактика полягає в максимальному пролонгуванні вагітності з метою досягнення плодом більшого гестаційного віку та маси тіла при народженні (Козлов П. В., 2012; Веропотвелян П. М. та співавт., 2012).

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом НДР "Сучасний стан діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи та вдосконалення діагностично - лікувальних заходів із залученням сучасних технологій" (№ державної реєстрації 0107U011178) кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету. Автор є співвиконавцем теми.

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

**Задачі дослідження:**

1. Визначити частоту та прогностичні фактори ризику передчасного вилиття навколоплодових вод при недоношеній вагітності.
2. Вивчити перинатальні наслідки у недоношених дітей в залежності від тривалості безводного проміжку.
3. Дослідити стан мікробіоценозу пологових шляхів та його зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності.
4. Визначити прогностичні маркери та фактори внутрішньоутробного інфікування плода при ПРПО з метою своєчасного розродження.
5. Патогенетично обґрунтувати метод профілактичного лікування з метою попередження внутрішньоутробного інфікування плода при ПРПО та недоношеній вагітності.
6. Узагальнити та оцінити ефективність запропонованого методу профілактичного лікування та терміну розродження при ПРПО та недоношеній вагітності.
7. Розробити рекомендації для практичного застосування при ПРПО та недоношеній вагітності.

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

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

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

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уточнено наукові дані про фактори ризику ПРПО при недоношеній вагітності (22 – 34 тижні),

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

Удосконалено тактику ведення недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО в термінах 22 – 34 тижні, яка, на відміну від відомих, включала в себе додаткове визначення ранніх прогностично значущих маркерів реалізації ВУІ з метою своєчасного розродження (індекс амніотичної рідини < 3 см (ВШ 55,20, 95% ДІ 12,50 - 276,57), підвищення рівня С – реактивного білка > + + (ВШ 110,07, 95% ДІ 18,63 - 865,36), зниження концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л (ВШ 158,7, 95% ДІ 24,56 - 1378,19), порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода (ВШ 77,56, 95% ДІ 13,21 – 599,98)), скорочення тривалості безводного проміжку до 168 годин після 28 тижня вагітності, застосування розробленого профілактичного лікування (комбінація традиційної антибіотикопрофілактики цефалоспоринами II покоління з макролідами, місцева терапія та пробіотики), що дозволило знизити неонатальну смертність серед недоношених дітей у 2,9 рази, знизити загальну частоту вродженої інфекції у недоношених новонароджених в 2,5 рази, а в термінах гестації після 28 тижня – в 3,9 рази.

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

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

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

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно обрана тема дослідження, сформульовані мета та задачі для її вирішення, проведений огляд літератури та визначена актуальність обраного напрямку дослідження. Розроблені спеціальні карти обліку обстежених пацієнток. Відповідно до мети та задач обрано методи обстеження вагітних, відбір пацієнток та розподіл їх по

групах. Автором проведено обстеження вагітних та їх лікування. Визначені прогностичні ознаки реалізації внутрішньоутробного інфікування плода у вагітних з ПРПО. Розроблена схема комплексного профілактичного лікування та запропоновані оптимальні терміни розродження. На підставі статистичної обробки та узагальнення отриманих результатів дослідження самостійно сформульовані висновки та практичні рекомендації.

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

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

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

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Розв'язання поставлених завдань дослідження проводилось в 2 етапи. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану здоров'я новонароджених у 150 жінок, які були розподілені на дві групи: основну та контрольну. До основної групи (О) увійшло 100 вагітних ( $n = 100$ ), що народили живих дітей у терміні 22 – 34 тижні з ПРПО та тривалим безводним проміжком. В залежності від тривалості безводного проміжку основну групу було розподілено на дві підгрупи. I основну підгрупу (О I) склали 50 вагітних ( $n = 50$ ) із безводним проміжком 48 – 168 годин, II основну підгрупу (О II) – 50 вагітних ( $n = 50$ ) із безводним проміжком тривалістю  $> 168$  годин. Контрольну групу (К) склали 50 вагітних у тих же термінах вагітності ( $n = 50$ ), що народили передчасно без ПРПО (безводний проміжок  $< 12$  годин).

На другому етапі проведено проспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану здоров'я новонароджених у 100 вагітних жінок. Виділено дві групи. Перша група (I) – 100 вагітних з ПРПО у терміні 22-34 тижні, яким додатково до традиційного обстеження визначались прогностичні ознаки ВУІ, проводилось комплексне профілактичне лікування та розродження за

визначеними показаннями. Безводний проміжок у цій групі не перевищував 168 годин (48 – 168 годин). II групу (II) – групу порівняння – склали 50 вагітних з ПРПО у терміні 22-34 тижні, яким проводилось традиційне лікування без урахування ознак ВУІ плода зі спонтанним розродженням та безводним проміжком > 168 годин.

Також на проспективному етапі дослідження був проведений аналіз інформативності різних методів обстеження у 100 жінок (I група) для оцінки ризику реалізації ВУІ у їх недоношених новонароджених. З цією метою вагітні I групи були розподілені на дві підгрупи: I<sub>1</sub> - ті, що народили дітей з ознаками ВІ (n=25), та I<sub>2</sub> - ті, що народили дітей без ознак ВІ (n=75).

Для коректного аналізу постнатальних наслідків вагітні всіх груп та їх новонароджені були розподілені на 3 підгрупи, враховуючи термін гестації на момент вилиття навколоплодових вод: підгрупа А - вагітні та їх новонароджені у термінах гестації 22-27,5 тижнів; підгрупа Б - вагітні та їх новонароджені у термінах гестації 28-31,5 тижнів; підгрупа В - вагітні та їх новонароджені у термінах гестації 32-34 тижні.

В досліджувані групи не включалися вагітні з тяжкою супутньою екстрагенітальною патологією, важкими формами пізнього гестозу, багатоплідною вагітністю, вродженими вадами розвитку плода, синдромом затримки росту плода II – III ступеня.

Всі жінки з ПРПО у термінах вагітності 22 – 34 тижні, відібрані для участі в дослідженні, були обстежені та отримували лікування згідно клінічного протоколу, затвердженого Наказом МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р.

На другому проспективному етапі додатково до загальноклінічного обстеження, регламентованого Наказом МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р., в I групі вагітних досліджували наявність уrogenітальної інфекції за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) одразу після вилиття навколоплодових вод та вступу до пологового стаціонару, в динаміці визначали С – реактивний білок сироватки крові, концентрацію глюкози у навколоплодовій рідині, індекс амніотичної рідини за допомогою УЗД, проводили доплерометричне дослідження кровотоку в артеріях пуповини та середній мозковій артерії плода.

Також в I групі вагітних на проспективному етапі дослідження було впроваджене запропоноване нами профілактичне лікування: комбінація традиційної емпіричної антибіотикопрфілактики цефалоспоринами II покоління (цефуроксим по 750 мг 3 рази на добу до пологів з моменту вступу до пологового стаціонару після вилиття вод) з макролідами (азитроміцин по 500 мг 1 раз на добу протягом 5 днів), санація піхви хлоргексидином (вагінальні суппозиторії «Гексикон» 2 рази на добу протягом 7 днів), пробіотики («Лінекс» по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів).

Загальний аналіз крові визначався автоматичним гематологічним аналізатором К 1000 (фірма “Sismex” –Японія). Біохімічні обстеження проводились на автоматичному біохімічному аналізаторі “Рефлотрон”.

С – реактивний білок сироватки крові вагітних визначали за принципом латексної аглютинації. Для виконання дослідження використовували «СРБ-латекс-тест» ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна, м. Харків).

Концентрацію глюкози у амніотичній рідині визначали ферментативним методом. Для виконання тесту використовували набір рідких реагентів «ГЛЮКОЗА LIQUID C» (GLU L 500 S) фірми «Erba Lachema s.r.o.» (Чехія).

В сумнівних випадках для підтвердження діагнозу підтікання вод застосовували тест «Actim™rgom» - одноетапний метод діагностики ПРПО, заснований на визначенні інсуліноподібного фактору росту, зв'язуючого протеїн-1 у вагінальному секреті.

Проводили бактеріоскопічне вивчення якісного стану мікробіоценозу піхвових та цервікальних виділень у нативному та пофарбованому мазку по Граму. Мікробіологічне дослідження також включало кількісну оцінку ступеня бактеріального обсіменіння методом висіву на поживні середовища з визначенням чутливості до антибіотиків.

Рівні антитіл вірусів і бактерій визначали у сироватці крові пацієнток за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), базуючись на зміні інтенсивності характерного забарвлення за допомогою спектрофотометра АНФР-01 «Уніплан» (Росія).

Дослідження за допомогою методу ПЛР здійснювалось після ампліфікації послідовностей фрагментів ДНК, специфічних для збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, із застосуванням стандартних комерційних наборів праймерів російського виробництва (ООО НПФ «Литех», м. Москва, Росія).

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили на апараті “SIEMENS-SL-250” (Німеччина), “Aloka SSD-2000” (Японія) із використанням секторального, конвексного датчика (3,5 МГц). УЗД із використанням доплерівського датчика проводили на апаратах VOLUSON 730 PRO GE Medical Systems, Logiq book XP (USA- General electric). Біофізичний профіль плода оцінювали за методикою A.Vintzileos et.al. (1987). Для визначення об'єму амніотичної рідини за допомогою УЗД використовували суму вертикальних розмірів кишень амніотичної рідини у чотирьох квадрантах матки – індекс амніотичної рідини (ІАР), запропонований Phelan та співавт. (1974).

Моніторинг серцевої діяльності плода здійснювали шляхом зовнішньої кардіотокографії за допомогою фетального монітору Sonatina, Edan Instruments, inc. (P. R. China). В динаміці проводили нестресовий тест (НСТ). Оцінку кардіотокограм (КТГ) проводили за шкалою W. Fischer et. al. (1976) з урахуванням сучасних рекомендацій щодо інтепретації КТГ.

Було проведено гістологічне дослідження 100 плацент від обстежених жінок I групи на проспективному етапі за загальноприйнятою методикою.

Математична та статистична оцінка одержаних кількісних і якісних показників проводилася методами аналізу таблиць спряженості, дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 8.0 (Statistica Inc., США).

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

На підставі ретроспективного аналізу нами були визначені фактори ризику ПРПО при передчасних пологах. Середній вік вагітних в основній групі був  $27,41 \pm 0,64$  роки, в контрольній групі –  $27,48 \pm 0,78$  роки, тобто суттєвої



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

Пік частоти ПРПО у вагітних основної групи при недоношеній вагітності припадав на нічні (1 - 3) та ранні ранкові (5 - 6) години, а також зимовий та весняний періоди.

Більшість вагітних основної (64 – 64,0%) та контрольної групи (31 – 62,0%) були домогосподарками ( $p > 0,05$ ). Досить великий відсоток жінок основної та контрольної груп (48 – 48,0% та 19 – 38,0% відповідно) були самотніми або перебували у незареєстрованому шлюбі ( $p > 0,05$ ). Курили 25,0% жінок основної групи та 12,0% контрольної ( $p < 0,05$ ), тобто куріння можна вважати фактором ризику ПРПО при недоношеній вагітності ( $\chi^2=10,815$ ,  $p=0,0044$ ). Небажану вагітність мали 2,0% жінок основної групи. Наведені несприятливі соціально-економічні умови, нестійкий психоемоційний стан та шкідливі звички можуть впливати на частоту передчасних пологів.

Обтяжений акушерський анамнез мали 56 вагітних основної групи (56,0%) та 21 вагітна (42,0%) контрольної групи ( $p > 0,05$ ). В основній групі передчасні пологи в анамнезі були у 8 (8,0%), 14 (14,0%) жінок мали самовільні викидні, мертвородження – 2 (2,0%), медичні аборти в анамнезі – 35 (35,0%), патологічні пологи – 5 (5,0%), кесарів розтин – 3 (3,0%), позаматкову вагітність – 1 (1,0%), ранню дитячу смерть – 3 (3,0%).

Гінекологічні захворювання майже в 2,2 рази частіше були у вагітних основної групи, у порівнянні з контрольною. Обтяжений гінекологічний анамнез мали 61 вагітна основної групи (61,0%) та 14 вагітних з контрольної групи (28,0%) ( $p < 0,05$ ). Достовірно частіше, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), в основній групі відзначалися такі захворювання, як хронічний аднексит – у 34 (34,0%) в основній групі та у 6 (12,0%) в контрольній ( $\chi^2=11,522$ ,  $p=0,0031$ ), запальні захворювання шийки матки - у 43 (43,0%) в основній та у 9 (18,0%) в контрольній ( $\chi^2=11,437$ ,  $p=0,0032$ ), захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ) - у 33 (33,0%) в основній та у 7 (14,0%) в контрольній ( $\chi^2=31,188$ ,  $p=0,001$ ), бактеріальний вагіноз - у 35 (35,0%) жінок в основній та у 5 (10,0%) в контрольній ( $\chi^2=30,913$ ,  $p=0,0001$ ). Таким чином, обтяжений гінекологічний анамнез з наявністю переважно запальних захворювань у вагітних основної групи робить урогенітальну інфекцію важливим фактором ризику ПРПО при недоношеній вагітності.

У вагітних основної групи супутня екстрагенітальна патологія була у 114 (100 %) випадках, що вірогідно частіше порівняно з контрольною групою. Переважали захворювання інфекційного характеру, а саме, хронічний пієлонефрит в основній групі зустрічався у 17 вагітних (17,0%), в контрольній – у 1 (2,0%) ( $\chi^2=9,16$ ,  $p=0,01$ ). Такі захворювання, як бронхіальна астма та/або хронічний бронхіт із загостреннями під час вагітності – 8 (8,0%), хронічний гайморит та/або тонзиліт – 14 (14,0%) також вірогідно частіше відмічалися в основній групі порівняно з контрольною ( $p < 0,05$ ). 25,0% вагітних основної групи мали анемію легкого та середнього ступеню, що вірогідно частіше порівняно з контрольною групою ( $\chi^2=10,815$ ,  $p=0,0044$ ). Отже, майже у кожній другій вагітній основної групи була екстрагенітальна патологія інфекційного

характеру, яка при загостренні могла призвести до ПРПО, внутрішньоутробного інфікування плода та передчасних пологів.

Перебіг вагітності у жінок основної групи з ПРПО мав наступні особливості: у 42 (42,0%) була загроза абортів та/або передчасних пологів, що вірогідно частіше порівняно з контрольною групою (9 – 18,0%) ( $\chi^2=16,62$ ,  $p=0,0002$ ). Істміко-цервікальна недостатність (12,0%) та шов на шийці матки (5,0%) вірогідно частіше зустрічалися у вагітних основної групи ( $\chi^2=10,345$ ,  $p < 0,0057$ ). Гостру респіраторну вірусну інфекцію перенесли 13,0% жінок основної групи та 4,0% контрольної ( $\chi^2=16,444$ ,  $p=0,0002$ ), сифіліс під час вагітності був у 2 жінок основної групи (2,0%), гестаційний пієлонефрит - у 10 (10,0%), що могло бути одним із факторів ПРПО, внутрішньоутробного інфікування плода та передчасних пологів. Загальна частота ускладненого перебігу вагітності у жінок з передчасним вилиттям навколоплодових вод була у 119 (100 %) випадках порівняно із 33 випадками (66,0%) в контрольній групі, що є несприятливим прогностичним фактором ризику для виношування вагітності, а також свідчить про доволі часте поєднання кількох ускладнень перебігу вагітності у жінок із самовільною амніотомією при недоношеній вагітності.

Перебіг пологів в основній групі жінок ускладнився аномаліями пологової діяльності (слабкість пологової діяльності, дискоординувана пологова діяльність) у 10 жінок (10,0%) порівняно із 2 (4,0%) в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), неправильне положення плода на момент початку пологової діяльності мали 19 жінок (19,0%) основної групи та 4 (8,0%) контрольної ( $p < 0,05$ ), дистрес плода було діагностовано у 12 жінок основної групи (12,0%) та у 2 (4,0%) контрольної ( $p < 0,05$ ), клініка хоріонамніоніту була у 29 жінок (29,0%) в основній групі та лише у 3 (6,0%) в контрольній ( $p < 0,05$ ), III період пологів ускладнився дефектом посліду, частковим щільним прикріпленням плаценти, що потребувало проведення ручного відділення та виділення посліду у 11 жінок (11,0%) основної групи та не спостерігалось у жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Оперативне розродження було проведене 19 жінкам основної групи (19,0%) та 5 (10%) – контрольної ( $p > 0,05$ ). Таким чином, ускладнений перебіг пологів мав місце в 100% випадків в основній групі та в 32,0% в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), що несприятливо впливає на стан новонародженого і жінки після передчасних пологів з тривалим безводним проміжком.

При оцінці параметрів КТГ у обстежених вагітних нами було виявлено достовірне погіршення показників в підгрупі з тривалим безводним проміжком більше 168 годин (О II) порівняно з підгрупою О I (б/п 48 – 168 годин) та контрольною групою за рахунок зменшення амплітуди осциляцій ( $6,94 \pm 0,80$  та  $10,41 \pm 0,89$ ,  $11,9 \pm 1,18$  відповідно), частоти акцелерацій ( $1,79 \pm 0,25$  та  $2,75 \pm 0,35$ ,  $2,26 \pm 0,29$  відповідно), збільшення кількості децелерацій ( $0,94 \pm 0,15$  та  $0,31 \pm 0,10$ ,  $0,23 \pm 0,08$  відповідно), зниження загальної оцінки КТГ в балах ( $6,46 \pm 0,21$  та  $8,22 \pm 0,17$ ,  $8,19 \pm 0,19$  відповідно) ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про зміну реактивності серцево-судинної системи плода на фоні вираженого маловоддя, а також бути ознакою внутрішньоутробної інфекції. За даними біофізичного профілю, нормальний стан плода достовірно рідше діагностувався в підгрупі О II порівняно з підгрупою О I та контрольною групою, також при

цьому безводному проміжку достовірно частіше виникав дистрес плода (24,2% порівняно з 3,1% та 0 відповідно) ( $p < 0,05$ ). Таким чином, необґрунтовано тривалий безводний проміжок, виражене маловоддя погіршують стан плода при недоношеній вагітності та ПРПО.

Серед виділеної мікрофлори піхви та цервікального каналу у вагітних обстежених груп переважала умовно-патогенна грам-негативна мікрофлора у 73 (73,0%) випадках в основній групі та в 32 (64,0%) випадках в контрольній групі ( $p > 0,05$ ), грам-позитивна флора мала місце у 44 випадках (44,0%) в основній групі та в 16 (32,0%) випадках в контрольній групі ( $p > 0,05$ ). *Candida albicans* зустрічалася у 31 випадку (31,0%) в основній групі та в 14 (28,0%) – в контрольній групі ( $p > 0,05$ ), *Gardnerella vaginalis* – у 33 (33,0%) в основній групі та у 7 (14,0%) в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), *Trichomonas vaginalis* – у 11 (11,0%) в основній групі та у 2 (4,0%) в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). При кількісному аналізі в нашому дослідженні умовно-патогенна мікрофлора (в основному грам-негативна) в концентрації  $10^{6-7}$  КУО/мл була в 155 із 192 випадків (80,7 %) в основній групі та в 23 із 71 випадків (32,4%) в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Висока концентрація мікроорганізмів в пологових шляхах вагітних жінок призводить до висхідного інфікування плодових оболонок, передчасного вилиття навколоплодових вод, інфікування плода та новонародженого, обумовлює необхідність профілактичного призначення антибактеріальної терапії при пролонгуванні вагітності, ускладненої ПРПО.

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

На ретроспективному етапі нами були вивчені постнатальні наслідки у недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку. Стан недоношених дітей при народженні (маса тіла та оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині) у відповідних категоріях не мали статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

В першу чергу було проведено аналіз частоти вродженої інфекції, а саме, її найбільш поширеної клінічної форми – вродженої пневмонії.

Таблиця 1

Параметри	OIA (n=10)	OIIA (n=11)	KA (n=10)	OIB (n=23)	OPIB (n=24)	KB (n=24)	OIV (n=17)	OPIV (n=15)	KV (n=16)
Маса тіла (M±m),г	974,0 ±55,8	994,6 ± 30,6	953,0 ±32,8	1479,1 ± 39,2	1522,5 ± 42,6	1428,3 ± 38,9	2009,4 ± 57,6	1937,7 ± 74,5	1969,4 ± 55,0
Апгар, 1', (M±m),бал.	5,60 ± 0,27	5,00 ± 0,45	5,50 ± 0,27	6,09 ± 0,26	6,13 ± 0,22	6,13 ± 0,24	6,94 ± 0,31	6,27 ± 0,15	6,75 ±0,19
Апгар, 5', (M±m),бал.	6,50 ± 0,22	6,55 ± 0,25	6,60 ± 0,16	7,39 ± 0,15	7,33 ± 0,13	7,38 ± 0,12	7,76 ± 0,14	7,47 ± 0,13	7,81 ± 0,10

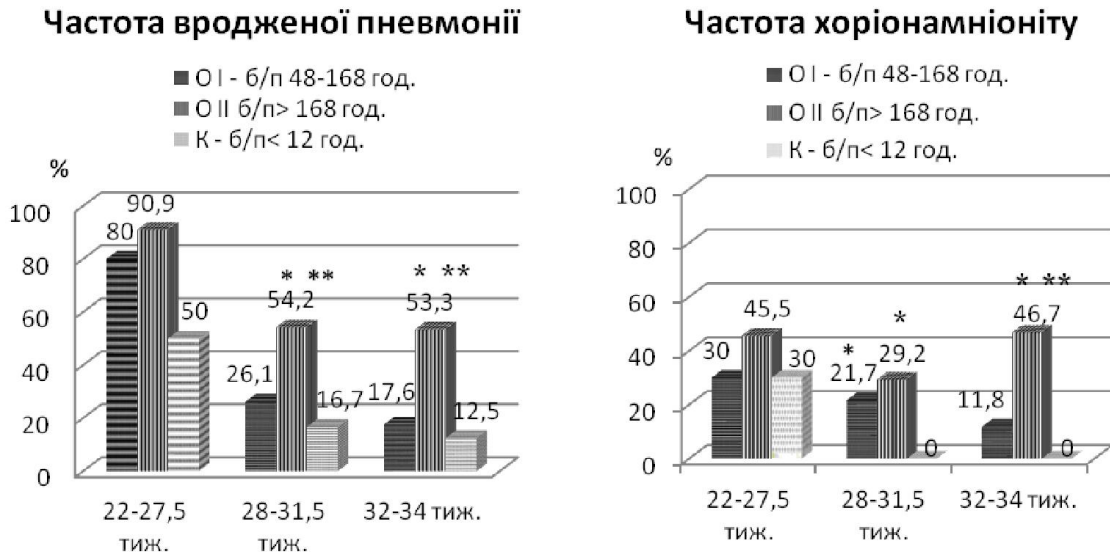
Частота вродженої пневмонії залежала від гестаційного віку плода. У категорії з 22 по 27,5 тиждень (категорія А) відсоток дітей із вродженою пневмонією був досить високим незалежно від тривалості безводного проміжку. У віковій категорії Б (28 – 31,5 тиждень) частота пневмонії зростала прямо пропорційно тривалості безводного проміжку ( $p_{K p O II} < 0,05$ ,  $p_{OI p OII} < 0,05$ ). У категорії В (32 – 34 тижні) спостерігався найменший відсоток дітей із вродженою пневмонією, але частота її значно зростала при подовженні безводного проміжку більше 168 годин ( $p_{K p O II} < 0,05$ ,  $p_{OI p OII} < 0,05$ ,  $p_{K p O I} > 0,05$ ) (рис. 1).

При одночасному детальному вивченні впливу тривалості безводного проміжку на частоту розвитку клінічних симптомів хоріонамніоніту в залежності від терміну гестації виявлено, що в категорії А клініка хоріонамніоніту зустрічалася досить часто, незалежно від тривалості безводного проміжку, в категорії Б та В безводний проміжок був фактором ризику розвитку хоріонамніоніту ( $p_{K p O I} < 0,05$ ), однак при тривалому пролонгуванні вагітності (>168 годин) частота хоріонамніоніту достовірно збільшувалась лише в категорії В ( $p_{OI p OII} < 0,05$ ), а в термінах гестації 28 – 31,5 тиждень такої закономірності не було виявлено ( $p_{OI p OII} > 0,05$ ) (рис. 1). Зважаючи на те, що безводний проміжок > 168 год. достовірно збільшував частоту вродженої інфекції, а саме вродженої пневмонії у віковій категорії Б, перед нами постала необхідність пошуку більш чутливих та ранніх маркерів внутрішньоутробного інфікування, ніж клінічні ознаки хоріонамніоніту, з метою попередження важких форм вродженої інфекції у недоношених дітей.

Частота виявлення ВШК у недоношених дітей та ступінь їх важкості залежала від гестаційного віку, значно зменшуючись після 31,5 тижнів. Однак у віковій категорії В відмічено негативний вплив тривалого безводного проміжку на частоту виявлення цієї патології у недоношених дітей в основному за рахунок збільшення ВШК легких ступенів (ВШК I ст. діагностовано в 17,7% в підгрупі O I та в 53,3% - в O II) ( $p < 0,05$ ).

Частота СДР I типу залежала від гестаційного віку плода. В категорії А відзначався дуже високий відсоток дітей із даною патологією незалежно від тривалості безводного проміжку, що свідчить про недостатню ефективність профілактики СДР глюкокортикоїдами та пролонгуванням вагітності в

термінах до 28 тижнів (100% в контрольній групі, 100% - в О I, 81,8% – в О II підгрупах).



\*  $p < 0,05$  вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою

\*\*  $p < 0,05$  вірогідність відмінностей порівняно з О I групою

Рис. 1. Частота вродженої пневмонії та хоріонамніоніту в досліджуваних групах (ретроспективний етап)

В категорії Б (28 – 31,5 тиж.) пролонгування вагітності до 7 діб після вилиття вод майже вдвічі знижувало відсоток недоношених новонароджених з тяжкими проявами СДР I типу (100% в контрольній групі, 52% - в О I) ( $p_{K \text{ р } O I} < 0,05$ ), але подальше пролонгування вагітності більше 7 діб не покращувало цей показник (62,5% в О II підгрупі) ( $p_{O I \text{ р } O II} > 0,05$ ), що може свідчити про недоцільність повторних курсів глюкокортикоїдів та тривалого пролонгування вагітності з метою попередження синдрому дихальних розладів при ПРПО та недоношеній вагітності.

У категорії В також спостерігалось зменшення СДР I типу на фоні пролонгування вагітності до 168 годин після вилиття вод (56,3% в контрольній групі, 23,5% в О I) ( $p_{K \text{ р } O I} < 0,05$ ), однак при більш тривалому безводному проміжку відсоток дітей із СДР дещо зростає (40,0% в підгрупі О II). Цей факт можна пояснити складністю диференційної діагностики між дихальною недостатністю, спричиненою морфо - функціональною незрілістю легеневої тканини, та дихальною недостатністю на фоні вродженої пневмонії, частота якої значно зростає при тривалому (більше 168 год.) безводному проміжку.

За даними ретроспективного етапу нашого дослідження тривале пролонгування вагітності більше 168 годин після ПРПО в термінах гестації 32 – 34 тижні можна вважати недоцільним. Пролонгування вагітності у разі ПРПО мало вкрай негативні перинатальні наслідки у віковій категорії А (22 – 27,5 тиж.), незадовільні наслідки у віковій категорії Б (28 – 31,5 тиж.), насамперед, через високу частоту вродженої інфекції, що потребувало подальшого вивчення відносно терміну розродження жінок даних категорій та вдосконалення методів ранньої діагностики і профілактики внутрішньоутробної інфекції.

На проспективному етапі нами вивчена роль окремих збудників урогенітальних інфекцій в реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношених новонароджених. За допомогою методу ПЛР *Mycoplasma genitalium* в пологових шляхах діагностовано у 13 жінок (52,0%) в підгрупі I<sub>1</sub> та у 6 (8,0%) в I<sub>2</sub> ( $\chi^2=26,12$ ,  $p=0,0005$ ), *Trichomonas vaginalis* – у 9 (36,0%) в I<sub>1</sub> та у 4 (5,3%) в підгрупі I<sub>2</sub> ( $\chi^2=18,13$ ,  $p=0,0005$ ), *Chlamydia trachomatis* – у 15 (60,0%) в підгрупі I<sub>1</sub> та у 13 (17,3%) в I<sub>2</sub> ( $\chi^2=17,27$ ,  $p=0,0006$ ), *Gardnerella vaginalis* – у 14 (56,0%) в підгрупі I<sub>1</sub> та у 16 (21,3%) в I<sub>2</sub> ( $\chi^2=12,14$ ,  $p=0,0012$ ), *Ureaplasma urealyticum* – у 11 (44,0%) в I<sub>1</sub> підгрупі та у 18 (24,0%) в I<sub>2</sub> ( $\chi^2=2,60$ ,  $p=0,10$ ).

Таким чином, присутність у пологових шляхах вагітних *Mycoplasma genitalium* (ВШ 17,56, 95% ДІ 4,64 - 71,01), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77, 95% ДІ 3,39 - 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95% ДІ 2,72 - 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,9, 95% ДІ 2,72 - 26,29) достовірно підвищує ризик народження дитини з вродженою інфекцією при ПРПО та недоношеній вагітності, патогенетично обґрунтовує запропонований нами метод профілактичного лікування з додатковим використанням антибіотиків групи макролідів та місцевою санацією піхви.

В якості ранніх прогностично значущих маркерів внутрішньоутробного інфікування досліджено роль концентрації глюкози у амніотичній рідині, С – реактивного білку (СРБ) сироватки крові матері, індексу амніотичної рідини (ІАР) за допомогою УЗД. Розподіл показників по підгрупах та аналіз отриманих даних представлено в таблицях 2, 3 відповідно.

Таблиця 2

Розподіл прогностичних ознак по підгрупах

Прогностичні показники	I <sub>1</sub> (ВІ), n=25	I <sub>2</sub> (без ВІ), n=75
СРБ негат. - ++	1 – 4,00%	68 – 90,67%
СРБ > ++	24 – 96,00%	7 – 9,33%
Глюкоза у навколоплодовій рідині > 2 ммоль/л	0 - 0	56 – 74,67%
Глюкоза у навколоплодовій рідині 1- 2 ммоль/л	2 – 8,00%	17 – 22,67%
Глюкоза у навколоплодовій рідині < 1 ммоль/л	23 – 92,00%	2 – 2,67%
ІАР < 3 см	20 – 80,00%	5 – 6,67%
ІАР 3 – 5 см	5 – 20,00%	13 – 17,33%
ІАР > 5 см	0 - 0	57 – 76,00%

Таким чином, такі показники, як зменшення концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль/л, С – реактивний протеїн сироватки крові вагітної > ++, індекс амніотичної рідини < 3 см за даними УЗД, можна вважати достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування у недоношеного новонародженого при передчасних пологах та ПРПО та рекомендувати до використання в клінічній практиці з метою своєчасного розродження вагітних. До переваг запропонованого методу, окрім високої достовірності, також можна віднести простоту та швидкість виконання, невисоку собівартість.

Також вивчено прогностичну значущість доплерометрії та даних гістологічного дослідження плаценти. В підгрупі I<sub>1</sub> ознаки серозного запалення в плаценті зустрічалися в 36,0% випадків, в підгрупі I<sub>2</sub> – в 48,0% випадків,

гнійне запалення – в 92,0% та 6,7% випадків відповідно ( $\chi^2=71,21$ ,  $p=0,0001$ ). Порушення кровотоку в артеріях пуповини мало місце в 16,0% в підгрупі I<sub>1</sub> та в 21,3% випадків в підгрупі I<sub>2</sub>, порушення в середній мозковій артерії – в 64,0% та в 2,7% випадків відповідно ( $\chi^2=47,84$ ,  $p=0,0006$ ). Отже, такі показники, як порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода (ВШ 77,56, 95%ДІ 13,21 – 599,98) та гнійне запалення в плаценті (ВШ 420,00, 95%ДІ 39,82 – 10790,58) можна вважати достовірними прогностичними критеріями вродженої інфекції у недоношених новонароджених.

Таблиця 3

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

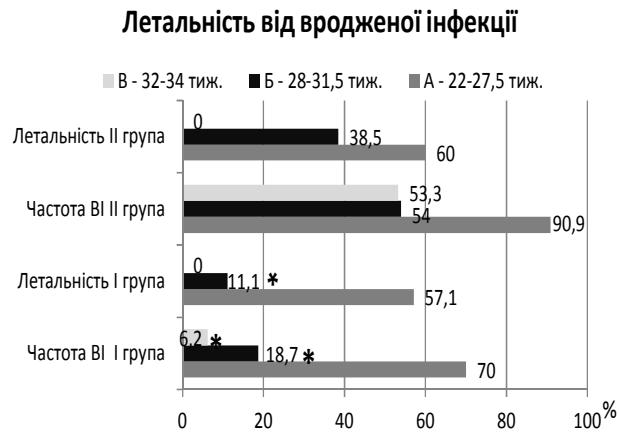
Показники	ВШ	95% ДІ	$\chi^2$	p	ВР	95% ДІ
Глюкоза навколоплодових вод < 1 ммоль/л	158,70	24,56 - 1378,19	62,80	0,0005	13,61	6,46 - 21,60
С-реактивний білок > ++	110,07	18,63 - 865,36	56,43	0,0005	9,72	5,17 - 13,59
IAP < 3 см	55,20	12,50 - 276,57	49,30	0,0005	11,84	5,18 - 27,64

Для прогнозування перинатальних наслідків важливе значення має гестаційний вік плода. Серед вагітних досліджуваних груп ПРПО було діагностовано у терміні вагітності 22-27,5 тижнів у 20 жінок (20,0%) I групи та у 11 (22,0%) II групи, 28-31,5 тиждень – у 48 (48,0%) в I групі та у 24 (48,0%) в II, 32-34 тижні – у 32 (32,0%) в I групі та у 15 (30,0%) в II групі. За терміном вагітності I та II групи проспективного етапу були однорідними ( $p > 0,05$ ).

В I групі зареєстровано 9 випадків неонатальної смертності (90 ‰): у віковій категорії А – 8 випадків (400 ‰), основною причиною смерті недоношених новонароджених визначена генералізована вроджена інфекція, що в 1 випадку поєднувалась із гіпоксично – геморагічні ураження ЦНС (ВШК 3 – 4 ступеня), у віковій категорії Б – 1 випадок (вроджена інфекція) – 20,8 ‰, у віковій категорії В летальних випадків не було випадок. В II групі зареєстровано 13 випадків неонатальної смертності (260 ‰), що в 2,9 рази більше порівняно з I групою: у віковій категорії А – 6 випадків (545,5 ‰) (в 4 випадках основною причиною смерті визначена генералізована вроджена інфекція, в 2 – поєднання ВШК 3 – 4 ступеня та вродженої інфекції); у віковій категорії Б – 5 випадків (208,3 ‰) (в 3 випадках основна причина смерті – генералізована вроджена інфекція, в 2 – поєднання ВШК 3 – 4 ступеня та вродженої інфекції); у віковій категорії В – 2 випадки (основною причиною смерті визнано асфіксію, крововиливи в наднирники).

Удосконалена нами тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку в I групі достовірно знижувала неонатальну смертність серед недоношених новонароджених після 28 тижня вагітності порівняно з II групою та не впливала на цей показник в категорії А (22 – 27,5 тижнів), дозволила в I групі достовірно знизити захворюваність на вроджену пневмонію серед немовлят, починаючи з 28 тижня вагітності порівняно з II групою, знизити летальність серед недоношених новонароджених у найбільш чисельній віковій категорії Б (28 – 31,5 тижнів) порівняно з II групою (рис.2). В категорії Б

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



\* $p < 0,05$  вірогідність відмінностей порівняно з ІІ групою

Рис. 2. Летальність від вродженої інфекції серед недоношених дітей (проспективний етап)

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

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

Вдосконалена тактика ведення вагітності та скорочення безводного проміжку в І групі достовірно знижували частоту хоріонамніоніту в категоріях Б (12,5% в І групі та 29,17% в ІІ групі) та В (6,25% в І групі та 46,67% в ІІ) ( $p < 0,05$ ), а в термінах гестації 22 – 27,5 тижнів такої закономірності не було виявлено (25% в І групі та 45,45% в ІІ) ( $p > 0,05$ ).

Пролонгування вагітності у разі ПРПО мало несприятливі перинатальні наслідки тільки у новонароджених вікової категорії А незалежно від обраної тактики ведення вагітності та термінів розродження.



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

## ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Присутність патологічної та/або умовно-патогенної мікрофлори у мікробіоценозі пологових шляхів вагітних жінок, особливо *Mycoplasma genytilium* (ВШ 17,56, 95% ДІ 4,64 - 71,01), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77, 95% ДІ 3,39 - 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95% ДІ 2,72 - 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,9, 95% ДІ 2,72 - 26,29) вірогідно частіше призводять до ПРПО при недоношеній вагітності та підвищують ризик народження дитини з вродженою інфекцією.

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

5. Достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та ПРПО є наявність у жінки активних маркерів уrogenітальної інфекції ( $r = 0,95 \pm 0,04$ ), індекс амніотичної рідини < 3 см (ВШ 55,20, 95% ДІ 12,50 - 276,57), підвищення

рівня С – реактивного білка > + + (ВШ 110,07, 95%ДІ 18,63 - 865,36), зниження концентрації глюкози у амніотичній рідині < 1 ммоль /л (ВШ 158,7, 95%ДІ 24,56 - 1378,19 ), порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода (ВШ 77,56, 95%ДІ 13,21 – 599,98), гнійне запалення в плаценті (ВШ 420,00, 95%ДІ 39,82 – 10790,58).

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

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

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

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

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

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

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ніточко К.О. Передумови та причини передчасного розриву амніотичних оболонок при недоношеній вагітності / К.О. Ніточко, С.П. Посохова // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2010. – № 4(52). – С. 128 – 132. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, підбір літературних джерел, оформлення статті до друку).*

2. Ніточко К.О. Перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки у разі передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності / С.П. Посохова, К.О. Ніточко // Здоровье женщины. – 2011. – № 2(58). – С. 150 – 155. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, підбір літературних джерел, оформлення статті до друку).*

3. Ніточко К.О. Аналіз захворюваності недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку / К.О. Ніточко // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2012. – № 2, ч.1(58). – С. 227 – 232.

4. Ниточко Е.А. Прогностические критерии реализации внутриутробного инфицирования плода при недоношенной беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек / С.П. Посохова, Е.А. Ниточко // Здоровье женщины. – 2012. – № 8 (74). – С. 117 – 120. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, висновки, підбір літературних джерел, оформлення статті до друку).*

5. Ниточко Е.А. Ведение недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод / Посохова С. П., Ниточко Е. А. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (34). – С. 23 – 32. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, підбір літературних джерел, висновки, оформлення до друку).*

6. Ніточко К.О. Частота внутрішньоутробного інфікування плода у разі передчасного розриву плодових оболонок в терміні гестації 22-34 тижні / С.П. Посохова, К.О. Ніточко, В.Г. Фісун // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 231 – 234. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, підбір літературних джерел, аналіз результатів, оформлення до друку).*

7. Nitochko E.A. The role of infectious factors at preterm premature rupture of membranes before 30 weeks of gestation / S.P. Posokhova, E.A. Nitochko // Monduzzi Editore | Proceedings. – 2010. P. 435 – 438. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, висновки).*

8. Ніточко К.О. Перинатальні наслідки невиношування вагітності при передчасному розриві навколоплодових оболонок / С.П. Посохова, К.О. Ніточко, О.М. Каланжова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2008. – № 1. – С. 66 – 70. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу).*

9. Пат. № 91252 Україна, МПК (2014.01): А61В10/00. Спосіб прогнозування внутрішньоутробної інфекції плода при недоношеній вагітності та передчасному розриві плодових оболонок / Ніточко К. О., Посохова С. П.; заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет. – № u201401069; заявл. 05.02.2014; опубл. 25.06.2014, бюл. № 12. *(Дисертантом проведено патентний пошук, оформлення технічної частини, набір*

клінічного матеріалу, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення даних).

10. Nitochko E.A. The influence duration of latency preterm premature rupture of membranes for the neonatal outcomes / K.O. Nitochko, S.P. Posokhova // XXIII European congress of perinatal medicine, 13-16 June 2012. The Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine. – 2012. – Vol. 25, suppl. 2. – Abstract 79. – Paris, 2012. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, оформлення тез до друку).*

11. Nitochko E.A. Maternal risk factors associated with infection – related stillbirths / S. Posokhova, K. Nitochko // XI world congress of perinatal medicine, 19-22 June 2013: abstract collection. – Poster 248. – Moscow, 2013. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).*

## АНОТАЦІЯ

**Ніточко К.О. Прогнозування, профілактика та шляхи зниження внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та передчасному розриві навколоплодових оболонок.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2014.

Дисертація є новим рішенням актуальної проблеми сучасного акушерства та перинатології – оптимізації тактики ведення недоношеної вагітності при ПРПО з метою зниження частоти внутрішньоутробної інфекції та перинатальних втрат. Базуючись на порівнянні постнатальних наслідків у недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку та гестаційного віку, доведено доцільність пролонгування вагітності на термін 48 – 168 годин після 28 тижнів, що сприяло зниженню перинатальної захворюваності, а саме, зменшенню важких форм синдрому дихальних розладів без збільшення частоти інфекційних ускладнень у жінок. Після 32 тижня тривале пролонгування вагітності є недоцільним.

Достовірними прогностичними критеріями внутрішньоутробної інфекції при недоношеній вагітності та ПРПО є наявність у жінки активних маркерів урогенітальної інфекції, виражене маловоддя, підвищення рівня С – реактивного білка > ++, зниження концентрації глюкози у амніотичній рідині (менше 1 ммоль/л), тривалість безводного проміжку більше 168 годин після 28 тижня вагітності. Рання діагностика та оцінка ознак внутрішньоутробного інфікування, призначення комплексного профілактичного лікування та своєчасне розродження дозволяє знизити захворюваність матері та новонародженого, частоту перинатальних втрат від вродженої інфекції при недоношеній вагітності та ПРПО.

**Ключові слова:** недоношена вагітність, передчасний розрив плодових оболонок, внутрішньоутробне інфікування плода, перинатальна захворюваність, прогностичні критерії внутрішньоутробного інфікування.

## АННОТАЦИЯ

**Ниточко Е.А. Прогнозирование, профилактика и пути снижения внутриутробного инфицирования при недоношенной беременности и преждевременном разрыве околоплодных оболочек.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2014.

Диссертация является новым решением актуальной проблемы современного акушерства и перинатологии – оптимизации тактики ведения недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод с целью снижения частоты внутриутробного инфицирования и перинатальных потерь. На основании ретроспективного исследования изучены факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при недоношенной беременности, роль микробиоценоза родовых путей в ПРПО и восходящем инфицировании плода, проведена комплексная клиническая оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных, родившихся у матерей, беременность которых осложнилась ПРПО в сроках гестации 22 – 34 недели. Основными факторами риска ПРПО при недоношенной беременности следует считать наличие у беременной заболеваний, передающихся половым путем ( $\chi^2=31,188$ ,  $p=0,001$ ), бактериальный вагиноз ( $\chi^2=30,913$ ,  $p=0,0001$ ), угрозу выкидыша ( $\chi^2=16,62$ ,  $p=0,0002$ ), ИЦН ( $\chi^2=10,345$ ,  $p=0,0057$ ), ОРВИ во время беременности ( $\chi^2=16,444$ ,  $p=0,0002$ ), хронический аднексит ( $\chi^2=11,522$ ,  $p=0,0031$ ), воспалительные заболевания шейки матки ( $\chi^2=11,437$ ,  $p=0,0032$ ), анемию ( $\chi^2=10,815$ ,  $p=0,0044$ ), хронический пиелонефрит ( $\chi^2=9,16$ ,  $p=0,01$ ), табакокурение во время беременности ( $\chi^2=10,815$ ,  $p=0,0044$ ). На основании сравнения постнатальных исходов у недоношенных новорожденных в зависимости от длительности безводного периода и гестационного возраста доказана целесообразность акушерской тактики, направленной на пролонгирование беременности на фоне ПРПО с 28 недель на срок 48 – 168 часов, что способствовало снижению перинатальной заболеваемости, а именно, уменьшилась частота тяжелых форм синдрома дыхательных расстройств без увеличения инфекционных осложнений у женщин. После 32 недель длительное пролонгирование недоношенной беременности (более 7 суток), осложненной ПРПО, является нецелесообразным.

При проспективном исследовании определено, что достоверными прогностическими критериями внутриутробного инфицирования при недоношенной беременности и ПРПО являются наличие у женщины активных маркеров урогенитальной инфекции, выраженное маловодие (ИАЖ < 3 см) (ВШ 55,20, 95%ДІ 12,50 - 276,57), повышение уровня С – реактивного белка > + (ВШ 110,07, 95%ДІ 18,63 - 865,36), снижение концентрации глюкозы в околоплодных водах < 1 ммоль/л (ВШ 158,7, 95%ДІ 24,56 - 1378,19), нарушение кровотока в средней мозговой артерии плода (ВШ 77,56, 95%ДІ 13,21 – 599,98), признаки гнойного воспаления в плаценте (ВШ 420,00, 95%ДІ 39,82 – 10790,58), длительность безводного периода более 168 часов после 28 недель

беременности. Присутствие в родовых путях беременных женщин с ПРПО *Mycoplasma genytalium* (ВШ 17,56, 95% ДІ 4,64 - 71,01), *Trichomonas vaginalis*, (ВШ 15,77, 95% ДІ 3,39 - 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95% ДІ 2,72 - 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,9, 95% ДІ 2,72 - 26,29) достоверно увеличивает риск реализации внутриутробного инфицирования у недоношенных новорожденных. Ранняя диагностика и оценка признаков внутриутробного инфицирования, назначение комплексного профилактического лечения, а также своевременное родоразрешение позволяют снизить частоту перинатальных потерь от врожденной инфекции при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

**Ключевые слова:** недоношенная беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробное инфицирование плода, перинатальная заболеваемость, прогностические критерии внутриутробного инфицирования.

### SUMMARY

**Nitochko K.O. Prediction, prevention and ways to reduce intrauterine infection at preterm pregnancy and premature rupture of membranes.** – Printed as a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – The Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2014.

The thesis is a new solution of actual problems of modern perinatology - the management of preterm pregnancy with premature rupture of membranes to reduce the frequency of intrauterine infection and perinatal losses. Based on the comparison of postnatal outcomes of pre-term infants and taking into account the length of the dry period, and also the gestational age, the author show the expediency of the obstetric tactics aimed at prolongation of pregnancy against the background of PROM at terms over 28 weeks for the term of 48 - 168 hours, that assisted the decrease of perinatal morbidity, notably diminished frequency of serious forms of respiratory distress syndrome, without the increase of infectious complications for women. After 32 weeks the protracted prolongation of premature pregnancy (more than 7 days), complicated by PROM, is inadvisable.

Based on a prospective study determined that reliable prognostic criteria of intrauterine infection in preterm pregnancy and PROM are the presence of a woman active markers of urogenital infection, oligohydramnios, the increasing of "C" - reactive protein > ++, decrease glucose level in amniotic fluid (less than 1 mmol/l), the duration of latency period more than 168 hours during gestation to 32 weeks. Early diagnosis and evaluation of symptoms and signs of intrauterine infection, the appointment of a comprehensive preventive care and timely delivery is reducing the frequency of perinatal loss from congenital infection.

**Keywords:** preterm pregnancy, premature rupture of membranes, intrauterine infection, perinatal morbidity, prognostic criteria of intrauterine infection.