ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Предназначено для использования в коммерческих целях.
Информация о препринтах может быть получена по e-mail: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110

Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранних и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек

Ю.А. Шадеева, В.А. Гурьева, М.Г. Николаева, Н.В. Евтушенко

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656038 Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Для контактов: *Мария Геннадьевна Николаева, e-mail: nikolmg@yandex.ru*

Резюме

Цель исследования: разработка прогностической модели риска внутриутробной инфекции (ВУИ) плода при сверхранних и ранних преждевременных родах (ПР), индуцированных разрывом околоплодных оболочек.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, направленное на изучение особенностей течения беременности и родов 160 пациенток при сверхранних и ранних ПР, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, и неонатального периода 160 новорожденных. Выделены 2 группы: основная – 37 пациенток с реализацией ВУИ у новорожденного и группа сравнения – 123 женщины без признаков инфекции у ребенка. Кроме обследования, регламентированного приказом Минздрава России № 572н, в крови женщин исследовали содержание высокочувствительного С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α) и противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10. В качестве факторов риска (предикторов) ВУИ оценивали данные анамнеза, результаты эхографического и лабораторного обследования.

Результаты. Множественный логистический регрессионный анализ позволил выделить 10 предикторов ВУИ плода, на основании которых разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать риск ВУИ плода в 95,7 % случаев.

Заключение. Использование модели прогнозирования ВУИ на основе комплексной оценки предикторов позволит осуществлять персонифицированный подход для обоснования адекватной акушерской помощи и снижения неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с инфекцией.

Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, выжидательная тактика, внутриутробная инфекция, прогностическая модель

Для цитирования: Шадеева Ю.А., Гурьева В.А., Николаева М.Г., Евтушенко Н.В. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранних и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(4):490–501. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110.

Predicting intrauterine fetal infection risk in extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes

Yuliya A. Shadeeva, Valentina A. Guryeva, Mariya G. Nikolaeva, Nina V. Evtushenko

Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 40 Lenin Ave., Barnaul 656038, Russia

Corresponding author: *Maria G. Nikolaeva, e-mail: nikolmg@yandex.ru*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2020 • Vol. 14 • № 4
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Abstract

Aim: developing a prognostic model for intrauterine fetal infection risk in extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes.

Materials and Methods. A single-center prospective cohort study was conducted aimed at studying features of pregnancy and childbirth in 160 patients with extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes as well as neonatal period of 160 neonates. Two groups were distinguished: the main group – 37 patients with intrauterine neonatal infection and the comparison group – 123 women without signs of neonatal infection. Along with examination regulated by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 572 n, serum level of highly sensitive C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines interleukin-6, tumor necrosis factor-α and anti-inflammatory cytokine interleukin-10 were assessed in patients. Risk factors (predictors) of intrauterine infection were assessed by analyzing anamnesis data, echography and laboratory assay data.

Results. Multivariate logistic regression analysis allowed us to identify 10 predictors of intrauterine fetal infection based on which a mathematical model was developed that allowed to predict a risk of intrauterine fetal infection in 95.7 % of cases.

Conclusion. Using a model for predicting intrauterine infection based on a comprehensive predictor assessment, it may allow to accomplish a personalized approach to justify adequate obstetric care and reduce adverse infection-associated perinatal outcomes.

Keywords: preterm birth, preterm rupture of the amniotic membranes, expectant management, intrauterine infection, prognostic model, risk factors

For citation: Shadeeva Yu.A., Guryeva V.A., Nikolaeva M.G., Evtushenko N.V. Predicting intrauterine fetal infection risk in extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(4):490–501. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Способы прогнозирования внутриутробной инфекции (ВУИ) предполагают проведение амниоцентеза и кордоцентеза, но их использование ограничено в связи с инвазивностью и большим числом противопоказаний.
- Известны методы прогнозирования ВУИ с помощью определения в крови уровней С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6, малонового диальдегида, но информативность по одному лабораторному критерию крайне низка, существует большой разброс данных.
- Изолированное применение УЗ-критериев для прогнозирования ВУИ, таких как амниосладж, увеличение объема тимуса плода, усиление кровотока в вене селезенки также обладают низкой информативностью.

Что нового дает статья?

- Впервые предлагается способ прогнозирования ВУИ плода при сверхранних и ранних преждевременных родах (ПР), индуцированных разрывом околоплодных оболочек, с помощью математической модели, обладающей прогностической эффективностью, равной 95,7 %.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Использование модели прогнозирования риска ВУИ при сверхранних и ранних ПР, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, на основе комплексной оценки предикторов позволит улучшить перинатальные исходы.

Highlights

What is already known about this subject?

- Highly informative methods for predicting intrauterine infection involve amniocentesis and cordocentesis, but their use in clinical practice is limited due to invasiveness and large number of contraindications.
- Methods for predicting intrauterine infection have been described by determining the level of C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, and malondialdehyde in woman serum, but informativity for a single laboratory parameter is extremely low, not to mention about large data spread.
- Isolated application of ultrasound criteria for predicting intrauterine infection, such as amnionic sludge, increased fetal thymus volume, increased splenic vein blood floware also of low informativity.

What are the new findings?

- A method for predicting fetal intrauterine infection in extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes is proposed for the first time by using a mathematical model with a prognostic efficiency of 95.7 %.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Using a model for predicting a risk of intrauterine infection in extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes after comprehensive predictor assessment will allow to improve perinatal outcomes.

Введение / Introduction

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) является основной причиной преждевременных родов (ПР), достигая 70–92 % при экстремально недоношенной беременности [1, 2]. В 15–30 % случаев при этом развивается внутриутробная инфекция (ВУИ) плода, с которой связаны внутрижелудочковые кровоизлияния, и до 20 % случаев ранней неонатальной смертности [3]. У 5–15 % детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, в ближайшие 2 года и в более старшем возрасте развиваются серьезные нарушения здоровья вплоть до инвалидизации: тяжелая энцефалопатия, дефекты слуха, зрения, детский церебральный паралич, отставание в умственном развитии [4, 5]. Выжидательная тактика при ПРПО на сроках сверхранних и ранних ПР позволяет пролонгировать беременность для достижения морфофункциональной зрелости плода; однако возникает необхо-

димость объективной оценки состояния беременной, когда риск инфекции перевешивает риск осложнений, связанных с недоношенностью.

Наиболее информативными методами антенатальной диагностики внутриутробного инфицирования являются такие инвазивные методы, как амниоцентез, кордоцентез, биопсия хориона или плаценты; однако использование этих методик ограничено из-за противопоказаний и осложнений беременности, в связи с чем приоритет отдается в пользу неинвазивных способов [6, 7]. В качестве предикторов ВУИ используют лабораторные тесты, такие как определение про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли-α – TNF-α), высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) в периферической крови, ультразвуковые признаки инфицирования [8, 9]. Помимо этого, доказанными факторами риска ВУИ являются наличие у женщины хронических очагов инфекции и перенесенные во время гестации острые воспалительные и инфекционные процессы [10]. Значимость этих показателей каждого в отдельности обладает недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью, что требует их комплексной оценки для повышения эффективности прогноза ВУИ.

Цель исследования: разработка прогностической модели риска ВУИ плода при сверхранних и ранних ПР, индуцированных разрывом околоплодных оболочек.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, направленное на изучение особенностей течения беременности и родов 160 пациенток при сверхранних (22^0–27^{+6} нед) и ранних (28^0–33^{+6} нед) ПР, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, и неонатального периода 160 новорожденных. У всех женщин ввиду отсутствия противопоказаний беременность была пролонгирована на срок от 3 до 38 сут.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: сверхранние и ранние ПР, индуцированные разрывом околоплодных оболочек; одноплодная беременность; отсутствие противопоказаний для выжидательной тактики; согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: индуцированные ПР по медицинским показаниям со стороны матери или плода; срок беременности более 34^{+0} нед; антенатальная гибель и врожденные пороки развития плода; своевременное излитие околоплодных вод; отказ пациентки от участия в исследовании.

Группы сравнения / Comparison groups

После оценки состояния новорожденных и верификации у них ВУИ пациенток разделили на 2 группы. Основную группу (I) составили 37 пациенток, родивших детей с ВУИ, в группу сравнения (II) вошли 123 женщины без ВУИ новорожденных.

Дизайн исследования / Study design

На этапе I настоящего исследования в ходе однофакторного анализа установлены клинико-анамнестические, ультразвуковые и лабораторные предикторы ВУИ – всего 21. На этапе II в ходе многофакторного анализа выделено 10 предикторов, на основании которых разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать риск ВУИ плода в 95,7 % случаев. Дизайн исследования представлен на **рисунке 1.**

Методы инструментальной и лабораторной диагностики / Methods of instrumental and laboratory diagnostics

Для определения возможных предикторов ВУИ плода проведена оценка анамнестических данных состояния репродуктивного здоровья и соматического статуса пациенток, особенностей течения анализируемой беременности, включая данные ультразвукового исследования (УЗИ) фетоплацентарного комплекса, содержание провоспалительных (IL-6, TNF-α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP). Концентрации цитокинов и hs-CRP измеряли в периферической крови женщин на момент ПРПО методом твердофазного иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE-2000 (Siemens, Германия) с помощью набора реагентов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Клинический диагноз врожденной инфекции новорожденных верифицировали по совокупности клинико-лабораторных и инструментальных изменений, отмеченных в первые 72 ч жизни новорожденного, и патогистологического исследования последа.

Оценка состояния фетоплацентарного комплекса проводилась на базе центра перинатальной диагностики КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» (Барнаул) с использованием диагностических ультразвуковых систем экспертного класса Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея) и Acuson S 2000 (Siemens, Германия). Для определения индекса амниотической жидкости (ИАЖ) использовали способ J.R. Phelan (1987). При этом белая линия живота и перпендикулярная ей линия на уровне пупка делят полость матки на 4 квадранта. Далее, в каждом квадранте определяют глубину (вертикальный размер) наибольшего кармана амниотической жидкости. Сумма четырех значений представляет собой ИАЖ.

Этические аспекты / Ethical aspects

Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2020 • Vol. 14 • № 4
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

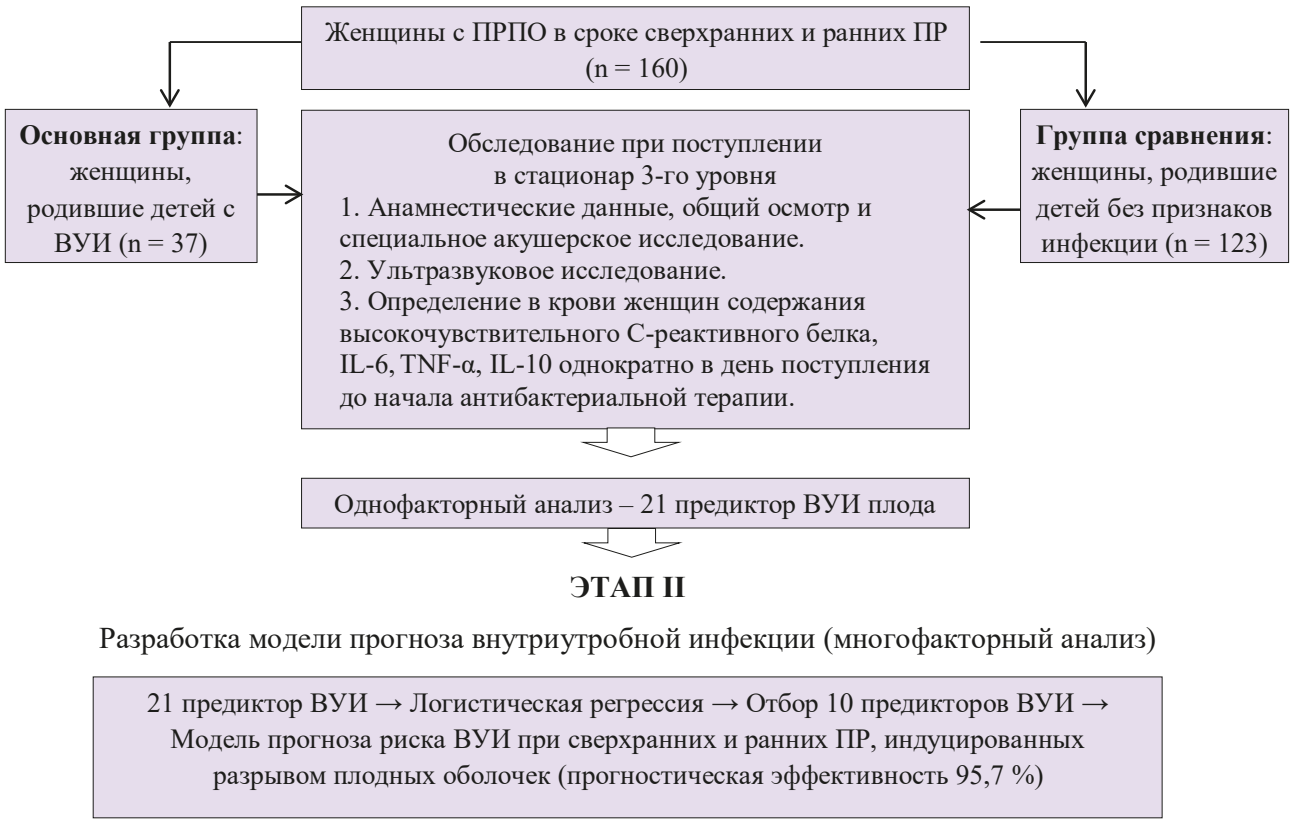

Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Figure 1. Study design.

проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003. Проект исследования утвержден на заседании локального биоэтического комитета ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ, протокол № 14 от 18.11.2016. Все женщины дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPPS Statistics (IBM, США), версия 21. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение (n) и относительную величину в процентах (%). Сравнительный анализ качественных показателей проводили путем сведения данных в четырехпольные таблицы сопряженности. Группы сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность (поправкой Йейтса). В случае ожидаемого количества исследуемых хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности менее 5, сравнение выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень значимости (p) принимали при значении менее 0,05. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) рассчитывали из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений.

Количественные признаки оценивали на предмет соответствия закону нормального распределения: при числе исследуемых менее 60 использовали критерий Шапиро–Уилка, при числе исследуемых более 60 – критерий Колмогорова–Смирнова. При наличии нормального распределения количественных показателей использовали параметрические методы описания данных: рассчитывали средние величины, стандартные отклонения (M ± SD) и границы 95 % ДИ. Анализ показателей проводили параметрическими методами. При отсутствии нормального распределения количественные показатели описывали с помощью медианы (Me) и значений нижнего и верхнего квартилей [Q_1; Q_3], для сравнения значений использовали U-критерий Манна–Уитни.

Комплексную оценку факторов риска, выраженных в количественных значениях (лабораторных показателей и сроков гестации), проводили с помощью ROC-анализа (англ. Receive Operative Curve), в ходе которого рассчитывали диагностический порог

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

(cut off), позволяющий классифицировать пациенток по степени риска исхода (высокий и низкий риск), обладающий наилучшим сочетанием чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Оценку и сравнение прогностической эффективности факторов риска, доказанных в ходе ROC-анализа, проводили путем сравнения значений площади под ROC-кривой (англ. Area Under Curve, AUC) и соотнесения полученных значений с мерной шкалой.

Для построения прогностической модели ВУИ использовали метод бинарной логистической регрессии. Разработка шкалы прогноза ВУИ проведена с помощью множественной линейной регрессии.

Результаты / Results

Изолированные факторы риска развития ВУИ плода / Isolated risk factors for intrauterine fetal infection

Для установления изолированных факторов риска развития ВУИ плода проанализированы данные анамнеза, результаты ультразвуковых и лабораторных исследований, выполненных во время беременности. На этапе проведения однофакторного анализа с включением 87 параметров определен 21 статистически значимый фактор риска развития ВУИ плода.

Клинико-анамнестические факторы риска развития ВУИ плода / Clinical and anamnestic risk factors for intrauterine fetal infection

При анализе анамнестических данных состояния репродуктивного здоровья и соматического статуса пациенток определены 6 статистически значимых факторов риска (**табл. 1**).

Анализ течения настоящей беременности позволил выделить 8 статистически значимых факторов риска развития ВУИ плода (**табл. 2**).

Срок гестации на момент ПРПО и длительность безводного периода также определены как независимые факторы риска развития ВУИ плода. Установлено, что чем меньше срок беременности на момент излития околоплодных вод, тем выше риск реализации ВУИ. Так, медиана срока гестации, при котором произошло ПРПО, у пациенток с ВУИ составила 28^{+2} нед, в то время как в группе сравнения она была почти на 2 нед больше – 30^{+0} нед. Также доказано, что роды реализовались раньше при наличии ВУИ плода: медиана срока родов (самопроизвольных и индуцированных) у пациенток с ВУИ плода определена как 29^{0} нед, у женщин с отсутствием ВУИ плода – как 30^{+5} нед (**табл. 3**).

Далее, с помощью расчета значений ROC-кривых были установлены критические значения высокого риска реализации ВУИ плода в зависимости от срока гестации на момент ПРПО и срока гестации на момент родов. Было определено, что риск ВУИ плода повышается в сроке гестации < 27^{+5} нед на момент ПРПО (AUC – 0,84; Se – 89,2 %; Sp – 77,2 %) и в сроке гестации на момент родов < 28^{+5} нед (AUC – 0,81; Se – 81,1 %; Sp – 75,6 %).

Эхографические предикторы развития ВУИ плода / Echography-related intrauterine fetal infection predictors

В качестве ультразвуковых маркеров – предикторов ВУИ плода использовали признанные маркеры инфицирования плаценты (утолщение плаценты, наличие множественных кальцинатов, расширение межворсинчатого пространства, опережение степени зрелости сроку гестации по P.A. Grannum), околоплодных вод (наличие взвеси, амниотические тяжи, выраженное маловодие), ВУИ плода (гиперэхогенные фокусы внутренних органов, пиелоэктазия, расширение петель и кальциноз кишечника, вентрикуломегалия) [9]. В качестве предикторов реализации ВУИ плода по данным

Таблица 1. Акушерско-гинекологический и соматический анамнез обследованных пациенток.

Table 1. Obstetric-gynecological and somatic history of the patients examined.

Фактор Factor	Внутриутробная инфекция плода Intrauterine fetal infection n (%)			Статистические показатели Statistical parameters	
	Есть Yes (n = 37)	Нет No (n = 123)	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI
Ранний половой дебют Early sexual debut	30 (81,1)	76 (61,8)	0,03	2,6	1,07–6,51
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза Chronic pelvic inflammatory diseases	21 (56,8)	32 (26,0)	0,001	3,7	1,70–8,02
Самопроизвольные аборты в анамнезе Spontaneous abortion in anamnesis	19 (51,4)	27 (22,0)	0,001	3,7	1,73–8,13
Два и более артифициальных аборта Two and more artificial abortions	17 (45,9)	34 (27,6)	0,036	2,2	1,04–4,70
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	13 (35,1)	16 (13,0)	0,002	3,6	1,50–8,52
Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов Chronic inflammatory diseases of the ENT organs	11 (29,7)	17 (13,8)	0,026	2,6	1,10–6,30

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2020 • Vol. 14 • № 4
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Таблица 2. Факторы риска внутриутробной инфекции плода в течение настоящей беременности у обследованных пациенток.

Table 2. Risk factors for intrauterine fetal infection during ongoing pregnancy in the patients examined.

Фактор Factor	Внутриутробная инфекция плода Intrauterine fetal infection n (%)			Статистические показатели Statistical parameters	
	Есть Yes (n = 37)	Нет No (n = 123)	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI
Гестационный пиелонефрит Gestational pyelonephritis	11 (29,7)	7 (5,7)	< 0,001	7,0	2,48–19,81
Обострение хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов Exacerbated chronic inflammatory diseases of the ENT organs	10 (27,0)	7 (5,7)	< 0,001	6,1	2,14–17,50
Рецидивирующая угроза прерывания беременности Repeated threatened miscarriage	27 (73,0)	40 (32,5)	< 0,001	5,6	2,40–12,70
Бессимптомная бактериурия Asymptomatic bacteriuria	15 (40,5)	14 (11,4)	< 0,001	5,3	2,24–12,50
Сексуально-трансмиссивные инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз) Sexually transmitted infections (chlamydia, mycoplasmosis, ureaplasmosis)	18 (48,6)	22 (17,9)	< 0,001	4,3	1,96–9,60
Неспецифический вагинит Nonspecific vaginitis	23 (62,2)	48 (39,0)	0,013	2,5	1,20–5,40
Острые респираторные вирусные инфекции во II триместре беременности Acute respiratory viral infections in trimester II	17 (45,9)	31 (25,2)	0,016	2,5	1,17–5,41
Истмико-цервикальная недостаточность Cervical incompetence	20 (54,1)	41 (33,3)	0,023	2,3	1,10–4,90

Таблица 3. Срок гестации и длительность безводного периода в зависимости от наличия внутриутробной инфекции плода у обследованных пациенток.

Table 3. Gestational age and duration of period without amniotic fluid related to intrauterine fetal infection in the patients examined.

Показатель Parameter	Внутриутробная инфекция плода Intrauterine fetal infection Me [Q_1; Q_3]		p
	Есть Yes (n = 37)	Нет No (n = 123)	
Срок гестации на момент преждевременного разрыва плодных оболочек, нед Gestational age at preterm rupture of amniotic membranes, week	28,2 [26,0; 30,0]	30,0 [27,0; 32,0]	< 0,001
Срок гестации на момент родов, нед Gestational age at childbirth, week	29,0 [27,0; 31,0]	30,5 [28,0; 33,0]	< 0,001
Длительность безводного периода, ч Duration of period without amniotic fluid, hour	72,0 [9,5; 180,0]	72,0 [12,0; 168,0]	0,773

УЗИ фетоплацентарного комплекса нами установлены 3 статистически значимых критерия (**табл. 4**).

Лабораторные предикторы развития ВУИ плода / Laboratory predictors of developing intrauterine fetal infection

При исследовании содержания цитокинов (IL-6, IL-10, TNF-a) и hs-CRP в периферической крови пациенток определено, что значения медиан для цитокина IL-10 и TNF-α были сопоставимы в группах в противоположность значениям медиан цитокина IL-6 и hs-CRP (**табл. 5**).

С целью определения пороговых значений цитокина IL-6 и hs-CRP в периферической крови пациенток был проведен ROC-анализ. Определено, что критическому уровню hs-CRP соответствовало значение 6,33 мг/л. При уровне hs-CRP ≥ 6,33 мг/л риск развития ВУИ плода прогнозируется как высокий, при значении hs-CRP ≤ 6,33 мг/л риск развития ВУИ плода низкий (AUC – 0,75; Se – 80,0 %; Sp – 66,7 %). Для цитокина IL-6 диагностический порог составил 11,76 пг/мл; превышение уровня выше указанного соответствует высокому риску ВУИ, ниже указанного – низкому риску (AUC – 0,69; Se – 70,0 %; Sp – 78,3 %).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 4. Ультразвуковые предикторы внутриутробной инфекции плода у обследованных пациенток.

Table 4. Ultrasound predictors of intrauterine fetal infection in the patients examined.

Фактор Factor	Внутриутробная инфекция плода Intrauterine fetal infection n (%)			Статистические показатели Statistical parameters	
	Есть Yes (n = 37)	Нет No (n = 123)	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI
Задержка роста плода Fetal growth retardation	10 (27,0)	6 (4,9)	0,014	17,4	1,77–171,30
Ультразвуковые маркеры инфицирования со стороны плаценты, околоплодных вод и плода одновременно (не менее 3) Ultrasound signs of co-infected placenta, amniotic fluids and fetus (at least 3)	27 (73,0)	22 (17,9)	0,004	7,0	1,85–28,05
Индекс амниотической жидкости < 50 мм Amniotic Fluid Index < 50 mm	17 (45,9)	25 (20,3)	0,002	3,3	1,52–7,28

Таблица 5. Содержание цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка в периферической крови у обследованных пациенток.

Table 5. Cytokines and highly sensitive C-reactive protein levels in peripheral blood serum from patients examined.

Показатель Parameter	Внутриутробная инфекция плода Intrauterine fetal infection Me [Q_1; Q_3]		p
	Есть Yes (n = 37)	Нет No (n = 123)	
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л Highly sensitive C-reactive protein, mg/l	6,86 [6,28; 8,16]	5,99 [5,21; 7,58]	0,013
Интерлейкин-6, пг/мл Interleukin-6, pg/ml	13,3 [9,17; 13,86]	9,91 [8,44; 11,45]	0,044
Интерлейкин-10, пг/мл Interleukin-10, pg/ml	7,98 [5,86; 10,29]	7,43 [5,11; 9,22]	0,322
Фактор некроза опухоли-α, пг/мл Tumor necrosis factor-α, pg/ml	5,23 [3,94; 6,32]	3,54 [3,07; 5,18]	0,069

Разработка математической модели прогнозирования развития ВУИ плода / Developing mathematical model for predicting intrauterine fetal infection

Установленные при проведении однофакторного анализа значимые потенциальные предикторы развития ВУИ плода у пациенток при сверхранних и ранних ПР, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, были включены в множественный регрессионный анализ. Отбор факторов проводили методом исключения по критерию Вальда. В результате были определены 10 наиболее независимых и постоянных из них: $X_{взомт}$ – наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе; $X_{св}$ – наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе; $X_{угр}$ – наличие рецидивирующей угрозы прерывания беременности; $X_{ицн}$ – наличие истмико-цервикальной недостаточности, реализовавшейся во время настоящей беременности; $X_{орви}$ – перенесенная острая респираторная вирусная инфекция во II триместре настоящей беременности; $X_{гпн}$ – гестационный пиелонефрит во время настоящей беременности; $X_{узи}$ – наличие одновременного сочетания более 3 ультразвуковых маркеров инфицирования плаценты (утолщение, наличие кальцинатов, расширение межворсинчатого пространства, опережение степени зрелости сроку гестации), околоплодных вод (наличие взвеси, маловодие) и плода (пиелоэктазия, гиперэхогенные включения в органах, вентрикуломегалия, расширение петель кишечника); $X_{зрп}$ – наличие ультразвуковых признаков задержки роста плода; $X_{срокПРПО}$ – срок гестации на момент ПРПО < 27^{+5} нед; $X_{hs\text{-}CRP}$ – концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в крови > 6,33 мг/л.

Получена модель прогнозирования ВУИ плода (модель 1):

$$P\,(\%) = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%$$

где P – вероятность возникновения ВУИ плода (%); e – основание натурального логарифма = 2,71828.

Для вычисления z необходимо использовать факторы риска:

$$z = -7{,}988 + 1{,}52 \times X_{взомт} + 1{,}63 \times X_{св} + 1{,}7 \times X_{гпн} + 1{,}77 \times X_{угр} + 0{,}81 \times X_{ицн} + 1{,}64 \times X_{орви} + 1{,}97 \times X_{узи} + 2{,}86 \times X_{зрп} + 2{,}07 \times X_{срокПРПО} + 1{,}57 \times X_{hs\text{-}CRP}$$

Все факторы имели следующую кодировку: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2020 • Vol. 14 • № 4
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Учитывая сложность математического расчета логистической регрессии, с целью адаптации полученной модели для использования в клинической практике врача акушера-гинеколога была проведена ее трансформация с помощью метода множественной линейной регрессии. Были получены диагностические коэффициенты для каждого из 10 факторов, показывающих степень риска ВУИ (модель 2):

$$Y_{ВУИ}\ (\%) = -21 + 16 \times X_{ВЗОМТ} + 11 \times X_{СВ} + 15 \times X_{УГР} + 5 \times X_{ИЦН} + 12 \times X_{ОРВИ} + 16 \times X_{ГПН} + 21 \times X_{УЗИ} + 25 \times X_{ЗРП} + 21 \times X_{срок\ ПРПО} + 12 \times X_{hs\text{-}CRP}$$

где $Y_{ВУИ}$ – вероятность возникновения ВУИ (%); 16, 11, 15, 5 и т. д. – коэффициенты регрессии, определяющие, на сколько увеличится риск возникновения ВУИ при наличии соответствующего ему фактора риска; остальные переменные соответствуют расшифровкам, указанным для модели 1.

Линейная регрессионная модель 2 характеризовалась прямой статистически значимой корреляционной связью вероятности ВУИ плода и комплекса факторов-предикторов высокой тесноты (r_{xy} = 0,914; p < 0,001).

Пороговое значение $Y_{ВУИ}$ (%) при определении степени риска ВУИ плода было определено с помощью ROC-анализа с корректировкой на значение константы в уравнении регрессии и составило 62 %. При величине $Y_{ВУИ}$ > 62 баллов прогнозируется высокий риск ВУИ плода, при $Y_{ВУИ}$ < 62 баллов риск ВУИ плода низкий. Чувствительность модели составила 91,9 %, специфичность – 91,1 % (AUC = 0,957 ± 0,019; 95 % ДИ = 0,92–0,994).

Для удобства использования в практическом акушерстве была разработана шкала прогноза, включающая предикторы ВУИ, вошедшие в математическую модель (2), и соответствующие им диагностические коэффициенты. С помощью полученной шкалы врач акушер-гинеколог может определять степень риска в каждом индивидуальном случае (**табл. 6**).

Обсуждение / Discussion

Представленный в настоящей работе анализ предикторов развития ВУИ плода при сверхранних и ранних ПР, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, показал, что ВУИ плода реализуется при многокомпонентном наборе факторов риска, существующих как на прегравидарном этапе, так и реализующихся в процессе гестации.

Инфекционно-соматические факторы риска развития ВУИ плода / Infectious and somatic risk factors for developing intrauterine fetal infection

По полученным в работе данным, риск развития ВУИ плода в равной степени увеличивается при наличии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у матери (ОШ = 3,7) и самопроизвольных выкидышей в анамнезе (ОШ = 3,7). Хронический пиелонефрит у пациентки также значимо влияет на риск реализации ВУИ плода (ОШ = 3,6). Однако в большей степени риск ВУИ плода определяют инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности. По результатам проведенного исследования выявлено, что бессимптомная бактериурия увеличивает риск ВУИ плода в 5,3 раза, а гестационный пиелонефрит – в 7 раз. Обострение хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов также значимо влияет на риск реализации ВУИ плода (ОШ = 6,1).

Полученные в представленной работе данные согласуются с результатами других исследователей. Согласно данным метаанализа, проведенного G.J. Chan с соавт. (2013), установлено, что бактериальные инфекции, перенесенные в течение гестационного процесса, повышают риск ранней неонатальной инфекции в 7,7 раза, а хронические очаги инфекции репродуктивных органов – в 9,1 раза [11]. При изучении неонатального сепсиса D. Gebremedhin с соавт. (2016) доказали, что риск его развития повышается в 5 раз при острых инфекциях мочевыводящих путей женщин во время беременности [12].

Выявленные закономерности имеют практическое значение, так как позволяют проводить мероприятия по профилактике ВУИ плода на прегравидарном этапе. На этапе планирования беременности необходимо проводить санацию хронических очагов инфекции репродуктивной и мочевыделительной систем, восстанавливать микробиоту влагалища и кишечника. При диспансерном наблюдении беременных снизить вероятность ВУИ плода возможно при своевременной диагностике и лечении бессимптомной бактериурии и гестационного пиелонефрита.

Гестационные факторы риска развития ВУИ плода / Gestational risk factors for developing intrauterine fetal infection

Помимо инфекции, фактором, значимо повышающим риск ВУИ плода, в представленной работе определено наличие задержки роста плода (ЗРП) – шансы возрастают в 17 раз (ОШ = 17,1). Ряд исследований доказывают, что ЗРП, особенно в сроке гестации менее 32 нед, ассоциируется со значительным снижением количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов, а также с уменьшением объема тимуса у новорожденных, что, безусловно, снижает адаптационные механизмы недоношенных детей [13, 14]. Также о повышенной восприимчивости к инфекции у плода с признаками внутриутробной задержки роста сообщается в работе D. Sharma с соавт. (2016) [15].

В проведенной работе установлено, что риск реализации ВУИ плода определяется как сроком беременности на момент ПРПО < 27^{+5} нед (Se – 89,2 %; Sp – 77,2 %), так и сроком родов < 28^{+5} нед (Se – 81,1 %; Sp – 75,6 %), что не противоречит выводам других исследователей.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 6. Прогностическая шкала риска внутриутробной инфекции плода у женщин при сверхранних и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек.

Table 6. A prognostic risk scale for intrauterine fetal infection in women with extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic.

№	Фактор риска Risk factor	Баллы Score
	Анамнестические данные **Anamnestic data**	
1.	Срок гестации на момент излития вод < 27+5 нед	21
2.	Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	16
3.	Самопроизвольные аборты	11
	Осложнения настоящей беременности **Complications of ongoing pregnancy**	
4.	Рецидивирующая угроза прерывания беременности	15
5.	Истмико-цервикальная недостаточность	5
	Проявления инфекции во время беременности **Manifested infection during pregnancy**	
6.	Острые респираторные вирусные инфекции во II триместре	12
7.	Гестационный пиелонефрит	16
	Маркеры инфекции при ультразвуковой диагностике **Markers of infection during ultrasonic examination**	
8.	Задержка роста плода	25
9.	Одновременное сочетание более 3 маркеров инфицирования со стороны плода, плаценты и околоплодных вод: утолщение плаценты, преждевременное ее созревание по классификации P. Grannum, наличие множественных кальцинатов, расширение лакун и межворсинчатого пространства, наличие взвеси в околоплодных водах, выраженное маловодие, пиелоэктазия у плода, гиперэхогенные фокусы в органах плода, вентрикуломегалия, расширение петель кишечника	21
	Лабораторные показатели **Laboratory parameters**	
10.	Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка > 6,33 мг/л	12
	СУММА БАЛЛОВ **TOTAL SCORE**	
	Заключение: риск внутриутробной инфекции высокий (≥ 62 баллов), низкий (< 62 баллов)	

Так, D. Ocviyanti с соавт. (2018) показали, что риск неонатального сепсиса у женщин с ПРПО в сроки 28–34 нед повышается в 22 раза, тогда как в сроки < 28 нед – в 77 раз [16]. Большая частота реализации ВУИ плода при меньшем сроке гестации может быть обусловлена наличием свободного щелевидного пространства между decidua parietalis и decidua capsularis, что создает условия для восходящего инфицирования; помимо этого сам плод еще не способен локализовать воспалительный процесс вследствие незрелости иммунной системы [17].

Согласно полученным в работе данным не установлено связи между продолжительностью выжидательной тактики и риском реализации ВУИ плода, что согласуется с данными систематического обзора и метаанализа D.M. Bond с соавт. (2017), которые показали, что нет клинически значимой разницы в частоте неонатального сепсиса между женщинами, родившими сразу же после ПРПО, и теми, чья беременность на фоне применения комплекса лечебных мероприятий была пролонгирована до 37 нед [18]. Данный факт можно объяснить тем, что причиной ПРПО при сверхранних и ранних ПР преимущественно является ВУИ, а на фоне пролонгирования беременности проводимая антибактериальная терапия успешно подавляет рост и размножение микроорганизмов [19].

В качестве объективного фактора риска ВУИ плода нами определен комплекс косвенных ультразвуковых признаков: инфицирование плаценты, околоплодных вод и плода одновременно, наличие которого ассоциировано с риском развития ВУИ плода (ОШ = 7,19; 95 % ДИ = 1,85–28,05). Полученные данные подтверждаются результатами исследований, рассматривающие ультразвуковые маркеры инфицирования в качестве предикторов реализации ВУИ плода; при этом более высокая прогностическая значимость установлена при сочетании нескольких маркеров инфицирования [9].

Лабораторные предикторы развития ВУИ плода / Laboratory predictors for developing intrauterine fetal infection

По результатам представленной работы в качестве лабораторных предикторов ВУИ плода можно рассматривать концентрацию в периферической крови hs-CRP > 6,33 мг/л и уровень IL-6 > 12,34 пг/мл. Близкие результаты получены S.Y. Lee с соавт. (2012), доказавших повышение риска раннего неонатального сепсиса при концентрации hs-CRP ≥ 8 мг/л у женщин

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

с пролонгированием беременности, осложненной ПРПО, в сроках гестации 23–35 нед [20]. Преимущество прогностической ценности hs-CRP может быть обусловлено тем, что в отличие от короткоживущих цитокинов, для которых характерны значительные суточные колебания концентраций и локализованность в очаге поражения, уровни СРБ в крови достаточно стабильны из-за относительно длительного периода полувыведения [21].

Комплексная оценка факторов риска развития ВУИ плода / Integrated assessment of risk factors for developing intrauterine fetal infection

В литературе представлено ограниченное количество работ, направленных на комплексную оценку факторов риска и прогнозирование ВУИ плода при ПРПО в сроки сверхранних и ранних ПР. Так, например, D.M. van der Ham с соавт. (2014) предлагают прогностическую модель неонатального сепсиса, основанную на 4 предикторах: возраст женщины, уровень СРБ венозной крови, температура тела и положительный результат посева на гемолитический стрептококк группы В. Данная модель отличается невысокой диагностической эффективностью (71 %) и предлагается к использованию только в случаях ПРПО в сроках гестации свыше 34 нед [22].

Ключевым моментом нашей работы является комплексная оценка выявленных значимых факторов риска и разработка математической модели прогнозирования развития ВУИ плода при сверхранних и ранних ПР, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, и составленная на ее основе прогностическая шкала. Использование данной шкалы позволяет врачу акушеру-гинекологу при наблюдении беременных с ПРПО прогнозировать риск ВУИ плода в каждом конкретном случае. Сумма баллов оценивается по пороговому значению – 62 балла. Способ позволяет своевременно обосновывать родоразрешение при сверхранних и ранних ПР, осложненных разрывом околоплодных оболочек, предотвращая неблагоприятные исходы, ассоциированные с инфекцией. Разработанная нами модель прогнозирования развития ВУИ плода при сверхранних и ранних ПР, осложненных разрывом околоплодных оболочек, обладает высокой прогностической эффективностью (AUC = 0,957 ± 0,019; 95 % ДИ = 0,92–0,994) и проста в применении.

Заключение / Conclusion

Таким образом, использование предложенной модели прогнозирования ВУИ плода при сверхранних и ранних ПР, индуцированных разрывом околоплодных оболочек, на основе комплексной оценки предикторов ВУИ плода позволит осуществлять персонифицированный подход к решению вопроса о целесообразности пролонгирования беременности для снижения неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с инфекцией.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.01.2020. **В доработанном виде:** 17.04.2020.	**Received:** 12.01.2020. **Revision received:** 17.04.2020.
Принята к печати: 04.06.2020. **Опубликована:** 20.09.2020.	**Accepted:** 04.06.2020. **Published:** 20.09.2020.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.
Финансирование	**Funding**
Собственные средства.	Internal funds.
Согласие пациентов	**Patient consent**
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	**Ethics approval**
Проект исследования утвержден на заседании локального биоэтического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, протокол № 14 от 18.11.2016.	The research project was approved at a meeting of the Local Bioethical Committee of Altai State Medical University, protocol № 14 dated November 18, 2016.
Политика раскрытия данных клинических исследований	**Clinical Trials Disclosure Policy**
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение, для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 9 мес и до 3 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик nikolmg@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analytic code and individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables) will be available with researchers who provide a methodologically sound proposal for individual participant data meta-analysis beginning 9 months and ending 3 years following article publication. Proposals should be directed to nikolmg@yandex.ru. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Литература:

1. Kuba K., Bernstein P.S. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):1163–4. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002663.
2. Шадеева Ю.А., Гурьева В.А., Евтушенко Н.В. Прогнозирование риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22–34 недели на этапе планирования беременности и в раннем антенатальном периоде. *Врач-аспирант.* 2017;80(1.1):200–8.
3. Орлова В.С., Калашникова И.В., Набережнев Ю.И. Подходы к ведению недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация.* 2010;(16):13–21.
4. Tomlinson M.S., Lu K., Stewart J.R. et al. Microorganisms in the placenta: links to early-life inflammation and neurodevelopment in children. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(3). pii: e00103–18. https://doi.org/10.1128/CMR.00103-18.
5. Левченкова В.Д., Титаренко Н.Ю., Батышева Т.Т., Чебаненко Н.В. Внутриутробная инфекция как одна из причин детского церебрального паралича. *Детская и подростковая реабилитация.* 2017;(3):14–21.
6. Kunze M., Klar M., Morfeld C.A. et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):96.e1–8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.181.
7. Cobo T., Kacerovsky M., Jacobsson B. Noninvasive sampling of the intrauterine environment in women with preterm labor and intact membranes. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(4):241–9. https://doi.org/10.1159/000480232.
8. Kim S.A., Park K.H., Lee S.M. Non-invasive prediction of histologic chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Yonsei Med J.* 2016;57(2):461–8. https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.461.
9. Газазян М.Г., Мазепкина И.Н., Пономарева Н.А. Значимость ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования для прогнозирования инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных. *Врач-аспирант.* 2012;51(2.1):215–22.
10. Черкасова Т.М., Невская О.В., Ремнева О.В. и др. Клинические аспекты внутриутробных пневмоний. Неонатальные потери инфекционного генеза. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2009;7(2):67–71.
11. Chan G.J., Lee A.C., Baqui A.H. et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(8):e1001502. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001502.
12. Gebremedhin D., Berhe H., Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of mekelle city, North Ethiopia, 2015: unmatched case control study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154798. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154798.
13. Tröger B., Müller T., Faust K. et al. Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of ≤32 weeks gestation. Neonatology. 2013;103(3):199–204. https://doi.org/10.1159/000343260.
14. Cromi A., Ghezzi F., Raffaelli R. et al. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: A marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(4):421–6. https://doi.org/10.1002/uog.6320.
15. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67–83. https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070.
16. Ocviyanti D., Wahono W.T. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *J Pregnancy.* 2018;2018:4823404. https://doi.org/10.1155/2018/4823404.
17. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. *М.,* 2006. 239 с.
18. Bond D.M., Middleton P., Levett K.M. et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004735. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004735.pub4.
19. Lee J., Romero R., Kim S.M. et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(5):707–20. https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1020293.
20. Lee S.Y., Park K.H., Jeong E.H. et al. Relationship between maternal serum C-reactive protein, funisitis and early-onset neonatal sepsis. *J Korean Med Sci.* 2012;27(6):674–80. https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.6.674.
21. Минаев С.В., Исаева А.В., Обедин А.Н. и др. С-реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011;(2):95–9.
22. Van der Ham D.P., van Kuijk S., Opmeer B.C. et al. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:90–5. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.02.003.

References:

1. Kuba K., Bernstein P.S. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):1163–4. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002663.
2. Shadeeva J.A., Gurjeva V.A., Evtushenko N.V. Prediction risk of premature rupture of membranes with gestational age of 22–34 weeks on the planning stage of pregnancy and the early antenatal period. [Prognozirovanie riska prezhdevremennogo razryva plodnyh obolochek pri sroke gestacii 22–34 nedeli na etape planirovaniya beremennosti i v rannem antenatal'nom periode]. *Vrach-aspirant.* 2017;80(1.1):200–8. (In Russ.).
3. Orlova V.S., Kalashnikova I.V., Naberezhnev Yu.I. Approach to management of pregnancy in cases of preterm amniotic fluid discharge. [Podhody k vedeniyu nedonoshennoj beremennosti pri prezhdevremennom izlitii okoloplodnyh vod]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya.* 2010;(16):13–21. (In Russ.).
4. Tomlinson M.S., Lu K., Stewart J.R. et al. Microorganisms in the placenta: links to early-life inflammation and neurodevelopment in children. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(3). pii: e00103–18. https://doi.org/10.1128/CMR.00103-18.
5. Levchenkova V.D., Titarenko N.Yu., Batysheva T.T., Chebanenko N.V. Intrauterine infection as one of the causes of cerebral palsy. [Vnutriutrobnaya infekciya kak odna iz prichin detskogo cerebral'nogo paralicha]. *Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya.* 2017;(3):14–21. (In Russ.).
6. Kunze M., Klar M., Morfeld C.A. et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):96.e1–8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.181.
7. Cobo T., Kacerovsky M., Jacobsson B. Noninvasive sampling of the intrauterine environment in women with preterm labor and intact membranes. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(4):241–9. https://doi.org/10.1159/000480232.
8. Kim S.A., Park K.H., Lee S.M. Non-invasive prediction of histologic chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Yonsei Med J.* 2016;57(2):461–8. https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.461.
9. Gazazyan M.G., Mazepkina I.N., Ponomareva N.A. Significance of ultrasound markers of the intraamniotic infection for prognosis of neonatal infections. [Znachimost' ul'trazvukovyh markerov vnutriutrobnogo inficirovaniya dlya prognozirovaniya infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanij novorozhdennyh]. *Vrach-aspirant.* 2012;51(2.1):215–22. (In Russ.).
10. Cherkasova T.M., Nevskaya O.V., Remnyova O.V. et al. Clinical aspects

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

of prenatal pneumonias neonatal mortalities of infectious genesis. [Klinicheskie aspekty vnutriutrobnyh pnevmonij. Neonatal'nye poteri infekcionnogo geneza]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina*. 2009;7(2):67–71. (In Russ.).
11. Chan G.J., Lee A.C., Baqui A.H. et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(8):e1001502. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001502.
12. Gebremedhin D., Berhe H., Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of mekelle city, North Ethiopia, 2015: unmatched case control study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154798. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154798.
13. Tröger B., Müller T., Faust K. et al. Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of ≤32 weeks gestation. *Neonatology*. 2013;103(3):199–204. https://doi.org/10.1159/000343260.
14. Cromi A., Ghezzi F., Raffaelli R. et al. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: A marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(4):421–6. https://doi.org/10.1002/uog.6320.
15. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070.
16. Ocviyanti D., Wahono W.T. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *J Pregnancy*. 2018;2018:4823404. https://doi.org/10.1155/2018/4823404.
17. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Ascending infection of the fetoplacental system. [Voskhodyashchee inficirovanie fetoplacentarnoj sistemy]. *Moskva,* 2006. 239 s. (In Russ.).
18. Bond D.M., Middleton P., Levett K.M. et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004735. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004735.pub4.
19. Lee J., Romero R., Kim S.M. et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(5):707–20. https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1020293.
20. Lee S.Y., Park K.H., Jeong E.H. et al. Relationship between maternal serum C-reactive protein, funisitis and early-onset neonatal sepsis. *J Korean Med Sci*. 2012;27(6):674–80. https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.6.674.
21. Minaev S.V., Isaeva A.V., Obedin A.N. et al. C-reactive protein is the main marker of the dynamics of acute inflammatory processes in clinic. [S-reaktivnyj belok – glavnyj marker dinamiki techeniya ostryh vospalitel'nyh processov v klinicheskih usloviyah]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2011;(2):95–9. (In Russ.).
22. Van der Ham D.P., van Kuijk S., Opmeer B.C. et al. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;176:90–5. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.02.003.

Сведения об авторах:
Шадеева Юлия Александровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1764-4879.
Гурьева Валентина Андреевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9027-220X.
Николаева Мария Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9459-5698. Scopus Author ID: 57191960907.
Евтушенко Нина Васильевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8429-9913.

About the authors:
Yuliya A. Shadeeva – MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1764-4879.
Valentina A. Guryeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9027-220X.
Mariya G. Nikolaeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9459-5698. Scopus Author ID: 57191960907.
Nina V. Evtushenko – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8429-9913.

2020 • Vol. 14 • № 4
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.