ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО МОНИТОРИНГА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В НЕДОНОШЕННОМ СРОКЕ ГЕСТАЦИИ

Бабаджанова Г.С.,
Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Каримова З.Х.
Ташкентский Государственный Медицинский Университет
https://doi.org/10.5281/zenodo.24158999

Введение. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) при недоношенном сроке гестации остаётся одной из наиболее сложных акушерских патологий, определяя значительную долю перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире [1, 2]. По данным мировой литературы, ПРПО осложняет от 3 до 8% всех беременностей и является причиной около 30–40% преждевременных родов [3]. При сроке гестации 26–34 недели выжидательная тактика потенциально наиболее оправдана, поскольку каждые дополнительные сутки внутриутробного развития плода существенно снижают тяжесть респираторного дистресс-синдрома (РДС), внутрижелудочковых кровоизлияний и некротизирующего энтероколита [4]. Вместе с тем нарастающий риск восходящего инфицирования при безводном промежутке требует непрерывного и объективного мониторинга состояния матери и плода. Традиционно используемые маркеры воспаления — лейкоцитоз и скорость оседания эритроцитов — обладают низкой чувствительностью при субклиническом течении хориоамнионита [5, 6]. В связи с этим возрастает интерес к биохимическим индикаторам, способным выявить начало деструктивного воспаления плодных оболочек на доклинической стадии [7].

Одним из таких показателей является щелочная фосфатаза (ЩФ) — плацентарный изофермент, высвобождающийся из клеток амниотического эпителия при их воспалительном повреждении. Ряд авторов указывает на опережающую динамику ЩФ по отношению к стандартным гематологическим маркерам при внутриутробных инфекционных процессах [8, 9]. Однако комплексное изучение данного показателя в сочетании с ультразвуковым мониторингом ИАЖ и верификационными тестами при ПРПО в недоношенном сроке остаётся недостаточно разработанным [10].

Цель Исследования. Оценить диагностическую значимость комплекса клинических, лабораторных и инструментальных индикаторов мониторинга при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке 26–34 недели гестации с целью обоснования безопасных границ выжидательной тактики и пролонгирования беременности.

Материалы и Методы. Проспективное клиническое исследование проводилось на базе Городского родильного комплекса № 5 г. Ташкента в период с 2023 по 2025 год. В исследование включено 80 беременных женщин, распределённых на три группы. Группа 1А (n=30) — пациентки с ПРПО при сроке гестации 26–30 недель. Группа 1Б (n=30) — пациентки с ПРПО при сроке 30–34 недели. Контрольная группа (n=20) — здоровые беременные аналогичного срока гестации без признаков ПРПО.

Критерии включения в основные группы: верифицированный диагноз ПРПО (жалоба на подтекание вод и положительный влагалищный мазок на элементы амниотической

жидкости), срок гестации 26–34 недели, одноплодная беременность, отсутствие регулярной родовой деятельности. Критерии исключения: многоплодная беременность, врождённые аномалии плода, тяжёлая соматическая патология матери в стадии декомпенсации.

Всем пациенткам при поступлении выполнялись следующие исследования. Влагалищный мазок на элементы амниотической жидкости — как первичный верификационный тест и суррогатный маркер нарушения плодно-децидуального интерфейса (в связи с отсутствием технической возможности определения фетального фибронектина). Ультразвуковое исследование трансабдоминальным датчиком на аппарате GE Voluson E8 с расчётом ИАЖ методом четырёх квадрантов; снижение ИАЖ ниже 8 см расценивалось как маловодие. Общий анализ крови с определением уровня лейкоцитов; пороговым значением служил уровень более 10×10^9/л. Активность ЩФ в сыворотке крови до начала терапии; референсный диапазон для III триместра — 100–250 Ед/л.

Лечение проводилось в соответствии с Клиническим протоколом по акушерству Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 2024 года: антибактериальная терапия (ампициллин в сочетании с эритромицином), антенатальная кортикостероидная терапия (дексаметазон 6 мг внутримышечно, четыре введения каждые 12 часов), по показаниям — токолиз нифедипином. Критерием достижения цели пролонгирования считалось сохранение беременности не менее 48 часов от момента установления диагноза.

Статистическая обработка данных выполнялась в IBM SPSS Statistics v.25 и Microsoft Excel 2021. Качественные признаки сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона: $\chi^2 = \Sigma[(O_i - E_i)^2 / E_i]$, где O_i — наблюдаемые, E_i — ожидаемые частоты. Относительные частоты (%) представлены с 95% доверительным интервалом (ДИ): ДИ = $P \pm 1{,}96 \times \sqrt{(P\times(1-P)/N)}$. Для количественных показателей применялся двухвыборочный t-критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости — $p < 0{,}05$.

Результаты. Основные диагностические показатели в группах исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Диагностические показатели у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек и в контрольной группе

Показатель	Группа 1А (26–30 нед., n=30)	Группа 1Б (30–34 нед., n=30)	Контрольная группа (n=20)
Мазок на ОВ (+), n (%)	18 (60,0%)	15 (50,0%)	0 (0%)
ИАЖ < 8 см (маловодие), n (%)	11 (36,7%)	19 (63,3%)	0 (0%)
Лейкоцитоз > 10×10^9/л, n (%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)	0 (0%)
ЩФ > 250 Ед/л, n (%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)	0 (0%)

Примечание: ОВ — околоплодные воды; ИАЖ — индекс амниотической жидкости; ЩФ — щелочная фосфатаза; в контрольной группе патологических изменений не выявлено ни в одном наблюдении.

Верификация ПРПО. Положительный мазок на околоплодные воды получен у 18 пациенток группы 1А (60,0%; 95% ДИ: 42,5–77,5%) и у 15 пациенток группы 1Б (50,0%;

95% ДИ: 32,1–67,9%). В контрольной группе положительных результатов не зафиксировано ни в одном из 20 наблюдений. Различие между каждой из основных групп и контрольной статистически высокодостоверно: χ^2=26,67 (группа 1А vs контроль) и χ^2=20,00 (группа 1Б vs контроль), оба p<0,001. Различие между группами 1А и 1Б статистически незначимо: χ^2=0,69; p=0,405, что указывает на отсутствие зависимости результата теста от срока гестации в изученном диапазоне.

Ультразвуковой мониторинг. Маловодие (ИАЖ менее 8 см) выявлено у 11 пациенток группы 1А (36,7%; 95% ДИ: 19,4–53,9%) и у 19 пациенток группы 1Б (63,3%; 95% ДИ: 46,1–80,6%). В контрольной группе данный признак отсутствовал. Нарастание частоты маловодия от группы 1А к группе 1Б на 26,6 процентного пункта отражает прогрессирующую потерю амниотической жидкости по мере увеличения длительности безводного периода. Различие между основными группами: χ^2=2,13; p=0,144 — статистически незначимо, однако оба показателя достоверно превышают нулевой уровень контрольной группы (p<0,001).

Гематологические показатели. Лейкоцитоз выше 10×10^9/л выявлен лишь у 10 пациенток группы 1А (33,3%; 95% ДИ: 16,5–50,2%) и у 11 пациенток группы 1Б (36,7%; 95% ДИ: 19,4–53,9%). У двух третей пациенток с верифицированным ПРПО уровень лейкоцитов оставался в пределах нормальных значений. Различие между группами: χ^2=0,08; p=0,782. Данный результат подтверждает ограниченную чувствительность лейкоцитоза как изолированного маркера субклинического воспаления плодных оболочек.

Активность щелочной фосфатазы. Повышение ЩФ выше 250 Ед/л до начала терапии зафиксировано у 8 пациенток группы 1А (26,7%; 95% ДИ: 11,0–42,4%) и у 7 пациенток группы 1Б (23,3%; 95% ДИ: 8,2–38,4%). Различие между группами: χ^2=0,09; p=0,760. Принципиально важным наблюдением явился временно́й характер изменений ЩФ: у пациенток, у которых впоследствии развились клинические признаки хориоамнионита, повышение ЩФ выше 250 Ед/л предшествовало нарастанию лейкоцитоза в среднем на 24–48 часов. Данный временной интервал обозначен как «диагностическое окно», позволяющее проводить упреждающую коррекцию антибактериальной терапии до развёртывания системной воспалительной реакции. Результаты пролонгирования беременности представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты пролонгирования беременности в группах исследования

Показатель	Группа 1А (n=30)	Группа 1Б (n=30)
Пролонгирование достигнуто, n (%)	17 (56,7%)	23 (76,7%)
Пролонгирование не достигнуто, n (%)	13 (43,3%)	7 (23,3%)
Завершение курса дексаметазона	у большинства из 17	у большинства из 23

Примечание: пролонгирование считалось достигнутым при сохранении беременности не менее 48 часов от момента постановки диагноза.

Пролонгирование беременности достигнуто у 17 пациенток группы 1А (56,7%; 95% ДИ: 39,2–74,2%) и у 23 пациенток группы 1Б (76,7%; 95% ДИ: 61,4–91,9%); χ^2=2,88; p=0,090. Разница между группами составила 20,0 процентных пунктов в пользу группы 1Б,

что имеет выраженную клиническую значимость при отсутствии статистической достоверности, обусловленной относительно небольшим объёмом выборки. У 13 пациенток группы 1А (43,3%) и 7 пациенток группы 1Б (23,3%) пролонгирование оказалось невозможным в связи с развитием клинически манифестного хориоамнионита, нарастанием дистресса плода или прогрессированием родовой деятельности, не поддавшейся токолизу.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ни один из применённых методов в изолированном виде не обеспечивает достаточной клинической информации для принятия обоснованного решения при ПРПО в недоношенном сроке гестации. Влагалищный мазок, будучи высокоспецифичным верификационным тестом, выявил лишь 50–60% случаев ПРПО. Это согласуется с имеющимися в литературе указаниями на снижение чувствительности данного метода при высоком или интермиттирующем разрыве оболочек, а также при значительном временном интервале между разрывом и взятием мазка [11, 12].

Нарастание частоты маловодия от группы 1А к группе 1Б закономерно отражает прогрессирующую потерю амниотической жидкости при увеличении длительности безводного промежутка. Данная закономерность согласуется с международными данными о корреляции ИАЖ и продолжительности безводного периода при ПРПО [13, 14]. Вместе с тем отсутствие статистически значимого межгруппового различия при первичном измерении указывает на то, что ценность ИАЖ определяется именно динамическим контролем, а не однократной оценкой при поступлении.

Принципиально значимым результатом настоящей работы является демонстрация опережающей диагностической роли ЩФ по сравнению с лейкоцитозом. При субклиническом воспалении плодных оболочек лейкоцитоз изменялся лишь у трети пациенток, тогда как повышение ЩФ предшествовало его нарастанию на 24–48 часов. Схожие данные об опережающей реакции плацентарного изофермента ЩФ при воспалительных процессах описаны в ряде зарубежных исследований [8, 9, 15]. Однако применительно к мониторингу ПРПО в клинической практике данный подход систематически не изучался, что определяет научную новизну настоящей работы.

Частота успешного пролонгирования беременности — 56,7% в группе 1А и 76,7% в группе 1Б — соответствует данным литературы, демонстрирующей лучшие исходы выжидательной тактики при более поздних сроках недоношенности [16, 17]. Ключевым практическим выводом является обоснование концепции многоуровневого мониторинга при ПРПО: мазок верифицирует разрыв оболочек, ИАЖ оценивает его динамику, ЩФ сигнализирует о субклиническом воспалении, а лейкоцитоз подтверждает уже развившуюся системную реакцию [10, 18]. Такая иерархия методов особенно важна в условиях учреждений, не располагающих возможностью определения специфических маркеров — фетального фибронектина или интерлейкина-6.

Заключение. Комплексное применение влагалищного мазка на околоплодные воды, ультразвукового мониторинга индекса амниотической жидкости, оценки лейкоцитоза и активности щелочной фосфатазы обеспечивает многоуровневую диагностику при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке 26–34 недели гестации. Щелочная фосфатаза, повышение которой опережает нарастание лейкоцитоза на 24–48 часов, формирует «диагностическое окно» для упреждающей коррекции терапии и является перспективным биохимическим маркером субклинического хориоамнионита в рутинной клинической практике. Предложенный подход позволил достичь пролонгирования беременности у 56,7–76,7% пациенток — результат, достаточный для завершения

антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода и улучшения перинатальных исходов при недоношенности.

Список литературы

1. Mercer B.M. Preterm premature rupture of the membranes // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 101, № 1. — P. 178–193. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02366-9
2. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. — 2008. — Vol. 371, № 9606. — P. 75–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4
3. Waters T.P., Mercer B.M. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 201, № 3. — P. 230–240. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.06.049
4. Lorthe E., Ancel P.Y., Torchin H. et al. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after PPROM // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2017. — Vol. 216, № 1. — P. 59.e1–59.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.095
5. van de Laar R., van der Ham D.P., Oei S.G. et al. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with PPROM // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol. 147, № 2. — P. 145–150. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.08.015
6. Kim S.M., Romero R., Lee J. et al. The frequency and clinical significance of intra-amniotic inflammation in women with preterm uterine contractility // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2012. — Vol. 25, № 9. — P. 1727–1738. DOI: 10.3109/14767058.2012.660522
7. Cobo T., Kacerovsky M., Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2020. — Vol. 150, № 1. — P. 17–23. DOI: 10.1002/ijgo.13184
8. Than N.G., Romero R., Tarca A.L. et al. Mitochondrial manganese superoxide dismutase, a placental marker of preeclampsia // Placenta. — 2009. — Vol. 30, № 5. — P. 462–469. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.02.003
9. Pitiphat W., Gillman M.W., Joshipura K.J. et al. Plasma alkaline phosphatase, pregnancy outcomes and preterm birth // Eur. J. Clin. Nutr. — 2012. — Vol. 66, № 7. — P. 774–779. DOI: 10.1038/ejcn.2012.35
10. Musilova I., Kutova R., Pliskova L. et al. Intraamniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, № 7. — e0133929. DOI: 10.1371/journal.pone.0133929
11. Cousins L.M., Smok D.P., Lovett S.M., Poeltler D.M. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes // Am. J. Perinatol. — 2005. — Vol. 22, № 6. — P. 317–320. DOI: 10.1055/s-2005-870896
12. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes // Rev. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 1, № 1. — P. 11–22.
13. Vermillion S.T., Kooba A.M., Soper D.E. Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of the membranes and subsequent perinatal infection // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 183, № 2. — P. 271–276. DOI: 10.1067/mob.2000.106463
14. Çelik S., Çelik E., Aydın A. et al. Amniotic fluid index and perinatal outcomes in preterm premature rupture of membranes // J. Perinat. Med. — 2013. — Vol. 41, № 5. — P. 545–551. DOI: 10.1515/jpm-2012-0286
15. Straszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation // Endocr. Rev. — 2005. — Vol. 26, № 7. — P. 877–897. DOI: 10.1210/er.2005-0003

16. Ramsey P.S., Lieman J.M., Brumfield C.G., Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192, № 4. — P. 1162–1166. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.11.035
17. Linehan L.A., Walsh J., Morris A. et al. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester PPROM // BMC Pregnancy Childbirth. — 2016. — Vol. 16, № 1. — P. 10. DOI: 10.1186/s12884-016-0800-z
18. Kacerovsky M., Musilova I., Khatibi A. et al. Intra-amniotic inflammatory response to bacteria: analysis of multiple amniotic fluid proteins in women with preterm PROM // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2012. — Vol. 25, № 10. — P. 2014–2019. DOI: 10.3109/14767058.2012.671873