Особенности клеточного и гуморального иммунитета у беременных группы риска развития инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний с оценкой структуры миометрия в пуэрперии

К.м.н. Ю.И. ТИРСКАЯ, д.м.н., проф. С.В. БАРИНОВ, д.м.н. С.С. СТЕПАНОВ, к.м.н. И.В. ШАМИНА

Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. — проф. С.В. Баринов) Омской государственной медицинской академии Минздрава России

The specific features of cellular and humoral immunity in pregnant women at risk for postpartum infectious and inflammatory diseases with assessment of the myometrial structure in puerperium

YU.I. TIRSKAYA, Cand. Med. Sci.; Prof. S.V. BARINOV, MD; S.S. STEPANOV, MD; I.V. SHAMINA, Cand. Med. Sci.

Obstetrics and Gynecology Department Two, Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Цель исследования — изучение особенностей иммунного статуса у беременных группы высокого риска развития инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний с последующим исследованием у них структуры биоптата миометрия, взятого во время кесарева сечения. **Материал и методы.** Основную группу составили 317 беременных с высоким риском развития послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых беременных. У 53 беременных в III триместре проводились определение субпопуляционного состава лимфоцитов, изучение цитокинов. У 90 беременных основной группы проводилось морфологическое исследование участков плацент. Во время планового кесарева сечения у 6 пациенток основной группы и 3 — контрольной осуществлялся забор биоптатов миометрия для выполнения морфологического и иммуногистохимического исследования. **Результаты.** При исследовании иммунной системы выявлены изменения противоинфекционной защиты и признаки несостоятельности противовирусного ответа у беременных основной группы. При анализе биоптатов миометрия у пациенток данной группы выявлены зоны дистрофии и деструкции мышечных волокон, нетипичные для контрольной группы, большее разрастание соединительной ткани. При иммуногистохимическом исследовании миометрия с верификацией Т-лимфоцитов отмечено их увеличение в основной группе и инфильтратоподобное расположение между пластами миометрия и внутри них, а также снижение количества CD68-позитивных клеток. Иммуногистохимическое исследование актина подтвердило наличие значимого различия между группами. **Заключение.** У пациенток основной группы на фоне снижения неспецифической реакции на повреждение происходит усиление клеточной иммунологической реактивности.

Ключевые слова: беременные группы высокого риска развития послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний, иммуногистохимическое исследование миометрия, особенности клеточного и гуморального иммунитета.

Objective. To study the specific features of immunity in pregnant women at high risk for postpartum infectious and inflammatory diseases and to further examine the structure of their myometrial biopsy specimens taken during cesarean section. **Subjects and methods.** A study group comprised 317 pregnant women at high risk for postpartum infectious and inflammatory diseases. A control group included 30 apparently healthy pregnant women. The composition of lymphocyte subpopulations was determined and cytokines were studied in 53 pregnant women in the third trimester. Morphological examination of placental portions was made in 90 pregnant women of the study group. During elective cesarean section, myometrial biopsy specimens were taken from 6 study group patients and from 3 control patients to perform morphological and immunohistochemical studies. **Results.** Examination of the immune system revealed anti-infection defense changes and signs of an inadequate antiviral response in the pregnant women of the study group. Analysis of the myometrial biopsy specimens in the patients of this group showed the areas of muscle fiber dystrophy and destruction, which were untypical for the control group, and more connective tissue enlargement. Immunohistochemical study of the myometrium with verification of T lymphocytes demonstrated their increase in the study group and their infiltrate-like location between and within the myometrial layers, as well as a reduction in the count of CD68-positive cells. That of actin supported that there was a significant difference between the groups. **Conclusion.** The study group exhibited enhanced cellular immunological responsiveness with decreased nonspecific reaction to damage.

Key words: pregnant women at high risk for postpartum infectious and inflammatory diseases, myometrial immunohistochemical examination, specific features of cellular and humoral immunity.

Инфекционные осложнения послеродового периода — одна из наиболее серьезных проблем современного акушерства. Анализ причин материнской смертности в России на протяжении последних 10—15 лет показывает, что сепсис и септические послеродовые осложнения остаются в числе трех наиболее частых причин материнской

© Коллектив авторов, 2014

e-mail: rector@omsk-osma.ru

смертности в РФ и составляют 3,8% [8—10]. Послеродовой эндометрит (ПЭ) является наиболее распространенной формой послеродовых осложнений и вместе с тем одной из основных причин развития генерализованных форм инфекции [3, 10]. Частота развития ПЭ составляет 2—10% в общей популяции родильниц, а в группах высокого риска развития инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний достигает 80,4%, при сочетании нескольких факторов — 91% [4, 5]. По данным Американской академии педиатрии и Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), эндометрит развивается примерно у 60% женщин после кесарева сечения (КС), проведенного по медицинским показаниям, и у 24% после элективного КС [11, 12]. В большинстве случаев инфицирование полости матки в родах и послеродовом периоде происходит восходящим путем [13, 14].

Однако к основным факторам риска развития инфекционных осложнений после родов относятся следующие состояния: воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов (вульвит, кольпит, бактериальный вагиноз, цервицит, перенесенный ранее эндометрит, аднексит, тромбофлебит вен таза и т.д.); воспалительные процессы мочевыделительной системы; хронические и острые инфекционные заболевания во время беременности и родов. Таким образом, формирование воспалительных заболеваний в послеродовом периоде происходит до беременности и во время нее, а реализуется в послеродовом периоде. Нормальное течение послеродового периода во многом определяется процессами обратного развития матки, а также регенерацией ее раневой поверхности. Замедление процессов инволюции матки, особенно в 1-ю неделю послеродового периода, создает угрозу развития септических осложнений. При недостаточной ретракции матки облегчается доступ микроорганизмов в ее полость из влагалища и возможность развития ПЭ. Соответственно, факторы риска создают определенные условия, так называемый преморбидный фон, который становится основой реализации последующих воспалительных процессов.

Цель исследования — изучение особенностей иммунного статуса у беременных группы высокого риска развития инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний с последующим исследованием структуры миометрия в послеродовом периоде.

Материал и методы

Обследованы 347 пациенток. Основную группу составили 317 беременных и родильниц с высоким риском развития инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний, контрольную — 30 практически здоровых беременных и родильниц.

Критериями включения в основную группу послужили добровольное информированное согласие пациенток, изменение объема околоплодных вод во время данной беременности (хроническое и острое многоводие, маловодие), обострение генитальных и экстрагенитальных заболеваний инфекционной природы во время данной беременности, проявления внутриутробной инфекции у новорожденных. Критериями исключения из данной группы являлись физиологическое течение беременности у здоровых беременных, активное течение специфических инфекционных (туберкулез, вирусные гепатиты В, С) и венерических (сифилис, гонорея, хламидиоз) заболеваний у беременных, наличие криминального вмешательства с целью преждевременного прерывания беременности. В контрольную группу включались здоровые родильницы с благоприятным акушерским и соматическим анамнезом, неосложненным течением настоящей беременности и родов.

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов (n=53) проводилось на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 с пробоподготовкой образцов на станции TQ-Prep. Изучение состояния цитокиновой системы (n=53) выполнялось методом иммуноферментного анализа, в сыворотке крови определялось содержание фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ).

Проводилось морфологическое исследование участков плацент (n=90) у родильниц основной группы. Во время планового абдоминального родоразрешения проводилась биопсия участка миометрия (n=9) в нижнем сегменте матки для проведения морфологического и иммуногистохимического исследования. Забор биоптатов осуществлялся до извлечения плода у 6 пациенток основной группы и 3 — контрольной группы. Дополнительными критериями исключения из данного исследования явились наличие рубца на матке после перенесенного КС, наличие признаков острого воспалительного процесса любой локализации. Окрашивание препаратов проводилось гематоксилином и эозином по стандартной методике. В ходе иммуногистохимического анализа проводили верификацию и изучение распределения в миометрии белков CD3+ (Т-лимфоциты), CD20+ (В-лимфоциты), CD68 (макрофаги) и актина. Использовались моноклональные антитела к макрофагам CD68, CD3+, CD20+; набор моноклональных антител к гладкомышечному актину (Actin, Skeletal Muscle Ab-2. Clone: ‘5C5.F8.C7; alpha-Sr-1). Морфометрический анализ иммуногистохимических препаратов проводили с помощью программы ImageJ 1.46. На 8-битовых изображениях выделяли пороги гистограммы, соответствующие маркированным клеткам. Обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 и стандартных математических таблиц Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы по возрасту: возраст пациенток основной группы составил 27,8±0,3 года, контрольной группы — 27,9±1,1 года (p=0,878923). При изучении возрастного состава установлено преобладающее число пациенток (30,3%) в возрасте от 25 до 29 лет, в возрасте от 19 до 24 лет — 25,9% женщин и 26,8% пациенток имели возраст 30—34 года. Анализ характера репродуктивной функции в анамнезе показал, что пациентки обследуемых групп значительно (p=0,026476) различались по паритету беременности и родов: в среднем на одну пациентку основной группы приходилось 2,7 беременности, а на одну пациентку контрольной группы — 0,9. В основной группе 45,5% женщин имели более трех беременностей в анамнезе, 40,1% — одну или две, 14,4% были первобеременными. В контрольной группе у 41,7% пациенток была первая беременность, у 52,1% — повторная и только 6,3% женщин имели три беременности в анамнезе. В основной группе у 63,6% женщин имело место искусственное прерывание беременности методом медицинского аборта, у 32,7% — однократно, у 30,9% — 2 раза и более. При анализе частоты невынашивания беременности выявлены достоверные

(p=0,002321) различия между основной и контрольной группами. У 30,7% женщин основной группы были в анамнезе самопроизвольные выкидыши.

Проведенный анализ гинекологических заболеваний у родильниц основной группы показал, что наиболее часто встречались воспалительные заболевания органов малого таза (47,6%), нарушения микробиоценоза влагалища регистрировались в 36,9% случаев, цервициты — в 34,7%, перенесенные оперативные вмешательства на маточных трубах — в 8,5%, бесплодие — в 5,7%, нарушения менструального цикла — в 3,5%.

Среди экстрагенитальных заболеваний преобладали анемии — 60,3% случаев, на втором по частоте месте — вегетососудистые расстройства — 31,6%, хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы регистрировались у 27,1% женщин, хронические воспалительные заболевания органов дыхания — у 18,6%, ожирение — у 18%, артериальная гипертензия — у 11,9%, варикозная болезнь вен нижних конечностей — у 6,3%, сахарный диабет — у 2,2%.

Наиболее частыми осложнениями настоящей беременности у обследуемых пациенток были воспалительные изменения во влагалище (вагиниты — 53,6%), которые коррелировали с рецидивирующей угрозой прерывания беременности (49,8%) (r_c=0,72; p<0,01) и преждевременным разрывом плодных оболочек (47,3%). Острые респираторные заболевания перенесли во время настоящей беременности 20,5% женщин, обострение хронических воспалительных заболеваний мочевыделительной системы отмечено у 18,9% беременных. Преэклампсия разной степени тяжести встречалась у 39,1% пациенток, в том числе в сочетании с задержкой роста плода — у 26,5%.

При проведении сонографического мониторинга во время беременности у пациенток основной группы с высоким риском развития послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний были выявлены маркеры внутриутробного инфицирования, среди которых маловодие диагностировалось в 42,9% случаев, нарушение плодово-плацентарного кровотока — в 39,5%, многоводие — в 17,9%; утолщение плаценты, превышающее соответствующие нормативы для данного срока беременности, выявлялось в 15,5%; пиелоэктазия у плода — в 9,5%; гиперэхогенный кишечник у плода — в 9,5%; гидроцефалия — в 1,7%; наличие кальцинатов в печени плода выявлено в 1,7%.

Пациентки основной группы были родоразрешены абдоминальным путем в 45,4% случаев, контрольной — в 63,3%, при этом КС было повторным в контрольной группе у 23,3% женщин, в основной группе — у 16,1%. В большинстве случаев КС проводилось в плановом порядке (56,6 и 78,9% соответственно). Основными показаниями к производству КС явились сочетанные экстрагенитальные заболевания, преэклампсия тяжелой степени, рубец на матке после кесарева сечения. В основной группе в 30,6% случаев КС осложнилось гипотонией матки и кровотечением, поэтому с целью остановки кровотечения в 22,2% проведена операция перевязки маточных артерий. Количество родоразрешенных через естественные родовые пути в основной группе составило (n=173) 54,6%, в контрольной группе (n=11) — 36,7%. Безводный промежуток в основной группе составил 24,84±51,26 ч, в контрольной группе — 4,08±3,17 ч (p=0,004561). У пациенток основной группы длительность безводного промежутка при родоразрешении через естественные родовые пути составила 30,29±5,12 ч, при оперативном — 4,18±1,18 ч (p=0,001).

У наблюдаемых пациенток обеих групп в III триметре беременности проведено определение субпопуляционного состава лимфоцитов и исследование цитокиновой системы (n=53), в основной группе — у 35 пациенток, в контрольной группе — у 18.

Результаты проведенного иммунологического исследования беременных представлены в **таблице**. Полученные данные выявили снижение количества лимфоцитов с фенотипом CD3+/CD8+ у беременных основной группы (p<0,05), что свидетельствует об уязвимости противоин-

Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов и уровень цитокинов периферической крови у беременных группы инфекционного риска (*M±s*)

Показатель	Основная группа (n=35)	Контрольная группа (n=18)	p
Т-лимфоциты CD3+, %	66,69±1,58	66,95±1,15	0,605517
Т-хелперы CD3+, CD4+, %	34,01±1,36	31,03±0,77	0,387624
Т-цитотоксические CD3+, CD8+, %	28,44±1,15	32,44±0,78	0,017961*
В-лимфоциты CD19+, CD20+, %	11,1±0,86	11,05±0,5	0,452504
ИРИ	1,33±0,12	0,99±0,03	0,148135
IgA, г/л	2,05±0,14	1,81±0,09	0,382486
IgM, г/л	1,7±0,16	1,97±0,11	0,012828
IgG, г/л	12,22±0,65	11,02±0,37	0,560421
ИФН-γ спонтанный, МЕ/мл	13,52±3,35	72,29±25,16	0,000000*
ИФН-γ стимулированный, МЕ/мл	1155,42±68,20	1374,65±66,08	0,004569*
ИЛ-1β, пг/мл	91,26±8,17	8,38±2,66	0,000001*
ИЛ-6, пг/мл	19,79±3,21	16,56±2,91	0,002346
ИЛ-8, пг/мл	72,75±12,44	68,18±8,32	0,014625
ИЛ-10, пг/мл	4,2±1,12	11,63±2,10	0,059092
ФНО, пг/мл	80,83±13,57	8,16±1,85	0,000000*
Лактоферрин, пг/мл	1319,75±133,79	1456,76±128,23	0,347700
Активированные моноциты CD14+ HLA-DR+, %	83,21±1,63	82,55±1,26	0,925184

Примечание. * — различие показателей основной и контрольной групп достоверно (p<0,05). ИРИ — иммунорегуляторный индекс.

фекционной защиты у пациенток данной группы на фоне осложненного анамнеза. Статистически значимых различий между группами по количеству В-лимфоцитов CD19+, CD20+, Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов не выявлено. В основной группе женщин отмечалась тенденция к снижению уровня IgM, снижение уровня спонтанного и стимулированного интерферона-γ (ИФН-γ) по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,05). Это свидетельствует о несостоятельности противовирусного ответа у беременных группы высокого риска развития инфекционно-воспалительных осложнений при большой антигенной нагрузке и, как следствие, об увеличении риска развития инфекционных осложнений.

В данной группе показатели провоспалительных цитокинов (IL-1β, ФНО) были выше (p<0,05), чем в контрольной группе, а уровни цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 имели тенденцию к повышению, что свидетельствовало о системной активации фагоцитоза. Превышение определенного порогового значения данных факторов во время беременности является одним из механизмов, запускающих развитие патологических реакций, приводящих к срыву адаптации, способствующих развитию таких осложнений, как преждевременное прерывание беременности, антенатальная гибель плода [1, 2, 6, 7].

Учитывая наличие нарушений в системном иммунитете у беременных основной группы, мы предположили возможность возникновения изменений в структуре миометрия у этих пациенток. С этой целью проведено исследование биоптатов миометрия, взятых во время КС из нижнего сегмента матки, у пациенток основной (n=6) и контрольной (n=3) групп.

Изучение биоптатов миометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, показало, что в основной группе (n=6) часто встречались зоны выраженного полнокровия сосудов, немногочисленные зоны дистрофии и деструкции мышечных волокон, нетипичные для контрольной группы (n=3), разрастание соединительной ткани. В образцах миометрия пациенток сравниваемых групп признаков острого воспаления с инфильтрацией мышечной ткани лейкоцитами и лимфоцитами не было выявлено. Отмечались лишь незначительные периваскулярные скопления этих клеток. Таким образом, в ходе обзорного и морфометрического гистологического исследования установлена структурная сохранность миометрия у пациенток обеих групп, однако выявлены различия по содержанию крови в сосудах и количеству соединительной ткани. Полнокровие сосудов и разрастание соединительной ткани было более характерным для пациенток основной группы с осложненным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом.

При проведении иммуногистохимического исследования с верификацией CD3+ (Т-лимфоциты) **(рис. 1)** распределение и количество меченых Т-лимфоцитов у пациентов сравниваемых групп отличались. В миометрии пациенток основной группы меченых клеток было больше, и они часто располагались группами между пластами миометрия и внутри них **(рис. 2)**.

Большая часть Т-лимфоцитов выявлялась вблизи крупных или мелких сосудов – периваскулярно, в виде одиночных клеток или инфильтрата. Инфильтратоподобные скопления Т-лимфоцитов чаще выявлялись в миометрии пациенток основной группы.

С помощью инструментов программы ImageJ 1.46 определяли количество и относительную площадь частиц

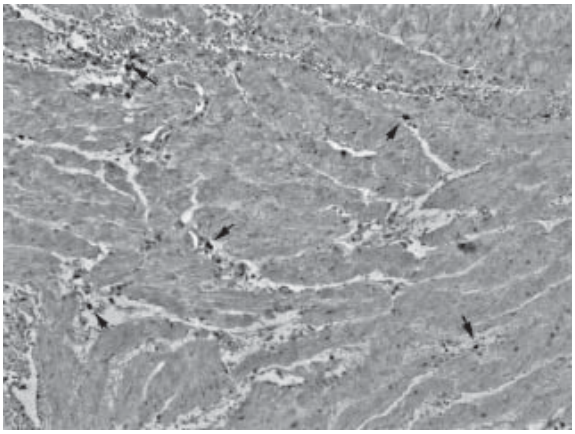

Рис. 1. **CD3-позитивные клетки (Т-лимфоциты) в поле зрения среза миометрия пациенток основной группы.**

Клетки указаны стрелками. Иммуногистохимическое исследование. ×10. Шкала — 100 мкм.

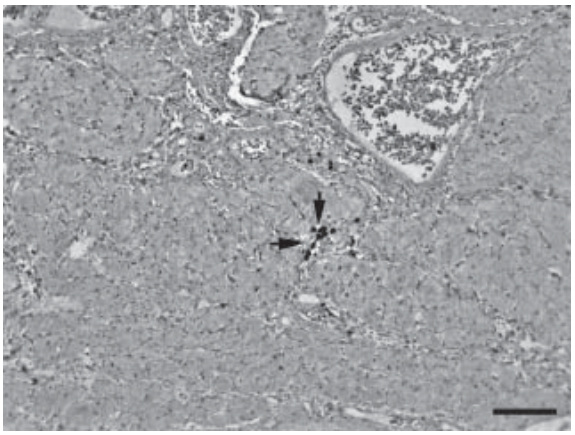

Рис. 2. **Скопление CD3-позитивных клеток (Т-лимфоциты) в рыхлой соединительной ткани между мышечными пластами миометрия (основная группа).**

Клетки указаны стрелками. Иммуногистохимическое исследование. ×10. Шкала — 100 мкм.

(%) в поле зрения. Количество CD3-позитивных частиц в поле зрения среза миометрия у пациенток основной группы было на 17% больше, чем у пациенток контрольной группы.

В ходе анализа установлено, что относительная площадь (%) CD68-позитивных клеток (макрофаги) и их отростков в поле зрения среза миометрия у пациенток основной группы была на 19,9% меньше, чем у пациенток контрольной группы.

По данным нашего исследования, В-лимфоциты выявлялись преимущественно в сосудах, в незначительном количестве. Морфометрический анализ не определил статистически значимых различий между группами ни по количеству, ни по площади CD20-позитивного материала.

Таким образом, по данным иммуногистохимического морфометрического анализа, структурно-функциональное состояние популяции лимфоцитов CD3+ и CD68+ в миометрии пациенток сравниваемых групп статистически значимо различалось. При неблагоприятном дородовом анамнезе наблюдались активация Т-лимфоцитов и снижение активности тканевых макрофагов. Это свидетельствует о том, что после родоразрешения могут различаться и условия восстановления миометрия. У пациенток основной группы снижается неспецифическая реакция (макрофагальный дифферон) на повреждение и происходит усиление клеточной иммунологической реактивности. Материальная основа гуморального иммунитета (В-лимфоциты) не изменяется.

Иммуногистохимическое исследование актина позволило установить, что в основной группе показатель площади актинпозитивных структур в различных полях зрения и у разных пациенток существенно варьирует (Min-Max) — от 15 до 82%, в контрольной группе — от 50 до 80%. Центральные тенденции (медиана) этого показателя незначительно (на 5,5%), но статистически значимо (p<0,05) различались. Все это свидетельствовало о том, что при неблагоприятном дородовом анамнезе у пациенток группы высокого риска развития инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний структурно-функциональная основа сократительной функции миометрия страдает. На единицу площади/объема миометрия у пациенток этой группы выявлялось меньше актина. Особенно различались крайние варианты вариационных рядов (на 37%). Определение качественных изменений актина (комплекса актин-меченые вторичные антитела) на иммуногистохимических препаратах проводилось путем анализа гистограмм пиксельного состава изображений в различных зонах скопления актина и соединительной ткани. Анализ гистограмм распределения пикселей в зонах мышечной ткани на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, показал практически полную идентичность показателей (среднее, мода) для градаций серого и основных цветов у пациенток основной и контрольной групп. Это подтверждает данные анализа иммуногистохимических препаратов и свидетельствует об одинаковых тинкториальных свойствах мышечных волокон в сравниваемых группах.

При сравнении целых полей зрения, а не отдельных фрагментов миометрия, выявлялись статистически значимые различия по содержанию светлых/темных пикселей. У пациенток контрольной группы было больше темных пикселей (мода — 100), соответствующих актинпозитивной мышечной ткани. По цветовому составу пиксели изображения не различались. Следовательно, у этих пациенток в миометрии доля соединительной ткани была меньше, чем у основной группы.

Вероятно, это связано с тем, что при наличии факторов инфекционного риска, воздействующих до беременности и во время нее, миометрий подвергается дополнительному патологическому воздействию активированных Т-лимфоцитов (относительная площадь CD3-позитивных структур на 21% больше, чем в контрольной группе), что приводит к аутоиммунному повреждению миоцитов на фоне снижения защитной функции тканевых макрофагов (относительная площадь CD68-позитивных структур на 19,9% меньше, чем в контрольной группе) и последующему замещению их соединительной тканью. Подобные изменения мышечной ткани могут стать причиной появления условий для нарушения инволютивных процессов в миометрии в послеродовом/послеоперационном периоде с последующим присоединением патогенной микрофлоры и развитием послеродового эндометрита.

При гистологическом исследовании плацент у родильниц основной группы отмечался высокий процент воспалительных изменений (76,7%). При этом серозный париетальный децидуит выявлялся в 11,1% случаев, на втором месте по распространенности был серозный хориоамнионит (10%). Гнойный париетальный децидуит составил 8,9%, серозный мембранит — 7,8%, серозный базальный децидуит — 6,7%, продуктивный виллузит — 5,6%, фуникуллит — 5,6%, гнойный базальный децидуит — 5,6%. Воспалительные изменения сочетались с дистрофическими и дисциркуляторными процессами в тканях плаценты (27,8%), кальцинатами (18,9%), облитерационной ангиопатией (17,8%), склерозом стромы ворсин (12,2%), псевдоинфарктами (11,1%), очаговым тромбозом (10%). Кроме того, отмечалось наличие выраженных компенсаторных изменений в 64,4% случаев, которые были направлены на улучшение обмена между организмами матери и плода.

Выводы

1. У родильниц группы высокого риска развития инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний наблюдается системная активация фагоцитоза на фоне снижения неспецифического противовирусного ответа иммунной системы вследствие высокой антигенной нагрузки в результате перенесенных во время беременности воспалительных заболеваний генитального тракта или обострения соматических хронических инфекционных заболеваний.

2. Активация Т-лимфоцитов (CD3+) в миометрии у пациенток основной группы на фоне снижения защитной функции тканевых макрофагов (CD68) способствует появлению небольших очагов дистрофии гладких мышечных клеток, разрастанию соединительной ткани, что в послеродовом периоде приводит к снижению контрактильных свойств матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бубнова Н.И., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И.* Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией. Акуш и гин 2010; 4: 55—58.

2. *Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Казарова Ю.В.* Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции. Вопр гин акуш и перинатол 2009; 8: 2: 61—68.

3. *Горин В.С., Серов В.Н., Бирюкова Л.А.* Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита. Рос вестн акуш-гин 2009; 9: 1: 15.
4. *Жаркин Н.А., Кен-Амоа С.* Профилактика и лечение эндометрита после кесарева сечения методом вагинальной рефлексотерапии. Акуш и гин 2007; 4: 57—59.
5. *Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А.* Акушерский сепсис как репродуктивная проблема. Акуш и гин 2007; 3: 38—42.
6. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Малиновская В.В., Новикова С.В., Шугинин И.О.* Прогнозирование и ранняя диагностика осложнений послеродового периода после самопроизвольных родов: Медицинская технология. М: МАКС Пресс 2009; 16.
7. *Пастман Н.М., Черных Е.Р., Хонина Н.А., Дударева А.В., Тихонова М.А., Останин А.А., Кустов С.М.* Иммунный статус женщин группы высокого риска преждевременного прерывания беременности. Вопр гин акуш и перинатол 2010; 9: 4: 28—32.
8. *Радзинский В.Е.* Акушерская агрессия. М: Статус презенс 2011; 687.
9. *Селихова М.С., Костенко Т.И., Котовских М.В.* К вопросу о распространенности послеродовых инфекционных осложнений. Всероссйский форум «Мать и дитя», 9-й: Материалы. М 2007; 229—230.
10. *Серов В.Н.* Пути снижения акушерской патологии. Акуш и гин 2007; 5: 8—12.
11. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric and medical complications. In: American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 6th ed. Elk Grove Village, IL. Am Acad Pediatr 2008; 175—204.
12. Committee opinion no.465: antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery: timing of administration. Obstet Gynecol 2010; 116: 3: 791—792.
13. *Lamont R.F., Sobel J.D., Kusanovic J.P.* Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section. BJOG 2011; 118: 2: 193—201.
14. *Witt A., Döner M., Petricevic L.* Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial. Arch Surg 2011; 146: 12: 1404—1409.