

Преждевременный разрыв плодных оболочек — инфекционный фактор

П.Н. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская², Н.П. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко³

¹Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³Перинатальный центр, г. Киев

В статье представлены результаты научных исследований последнего десятилетия, касающихся риска развития осложнений беременности и родов у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). Значительной проблемой преждевременных родов является ПРПО, так как он является причиной значительной части неонатальной заболеваемости и смертности.

Одной из основных причин неонатальной смертности, связанной с ПРПО при преждевременных родах, является недоношенность, сепсис и гипоплазия легких. Риск для матери связан прежде всего с хориоамнионитом.

В проведенном обзоре показана роль инфекции, которая является наиболее значимой причиной ПРПО. Своевременная профилактика и лечение генитальной инфекции являются залогом профилактики ПРПО.

Ключевые слова: осложнение беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит, генитальная инфекция, профилактика, лечение.

Проблема преждевременных родов является одной из актуальных и приоритетных проблем практического акушерства в силу своей социальной и медицинской значимости. В существующих социально-экономических условиях состояние здоровья женщины остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем, являясь фактором национальной безопасности. Это вызвано тем, что неблагоприятная демографическая ситуация в нашей стране и большой процент потерь желаемых беременностей обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы.

В. Mercer [1], S. Ferguson и соавторы [2] отмечают, что особой проблемой преждевременных родов является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и это осложнение считается одним из наиболее актуальных в акушерстве, так как является причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Согласно исследований W. Yvonne и соавторов [3], S. Patrick и соавторов [4], в 40% ПРПО связан с преждевременными родами и является причиной перинатальных потерь. Результаты исследований В.Е. Радзинского [5] свидетельствуют, что при доношенном сроке беременности ПРПО сопровождается началом родов в течение последующих 24 ч в 90%, а при недоношенном — лишь в 50%. В пределах первых суток после преждевременного излития околоплодных вод спонтанные роды в 26% случаев начинаются при массе плода 1000–2500 г, в 81% — при массе плода 2500 г.

По данным Б. Венцовского и соавторов [6], ПРПО — это самопроизвольный их разрыв до начала родовой деятельности в сроке 22–42 нед, наблюдается в 10–15% случаев. Ряд исследователей сообщают, что по данным американского колледжа акушеров-гинекологов разрыв плодных оболочек при беременности до 37 нед осложняет

2–4% беременности одним плодом и 7–20% — при многоплодии [1].

A. Spinillo и соавторы [7] считают, что разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности является основной причиной преждевременных родов и обуславливает приблизительно каждый пятый случай перинатальных потерь. Частота преждевременных родов в последние годы колеблется от 5% до 10% и несмотря на появление новых технологий не имеет тенденции к снижению и различается в зависимости от срока беременности [8]. Так, в сроке от 22 до 28 нед беременности — 5–7% от всех случаев преждевременных родов; в 29–34 нед беременности — 33–42%; с 34-й до 37-й недели беременности — 50–60% [9].

По механизму возникновения преждевременные роды делят на самопроизвольные и индуцированные. Проведенный обзор литературы В. Новиковой и соавторов [10] свидетельствует о том, что фактором риска преждевременных родов с ПРПО могут быть: низкое социально-экономическое положение пациентки; экстрагенитальные заболевания (артериальная гипертензия, нарушение функции щитовидной железы; заболевания сердца; анемия с уровнем гемоглобина менее 90 г/л и др.); наркомания и курение; профессиональные вредности; наследственность; перенесенная вирусная инфекция; преждевременные роды в анамнезе; истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН); пороки развития матки; перерастяжение матки (многоводие, многоплодная беременность, макросомия при сахарном диабете); хирургические операции во время беременности, особенно на органах брюшной полости или травмы [9].

Современные достижения медицины и материальной базы здравоохранения в экономически развитых странах позволяют в настоящее время в условиях высоко технической оснащенных отделений реанимации выхаживать недоношенных детей, благодаря чему ранняя неонатальная смертность их значительно снижается. Однако выжившие новорожденные из числа родившихся с экстремально малой массой тела имеют неблагоприятные отдаленные последствия, связанные с дефектами нервной системы (церебральный паралич, слепота, глухота), патологией органов дыхания (бронхиальная астма, инфекции нижних дыхательных путей, бронхолегочная дисплазия), нарушение психомоторного развития и проблемы обучения (гиперактивность, дефицит внимания) [11].

V. Robetsis и соавторы [12] отмечают, что, помимо того, колоссальные расходы необходимы системе здравоохранения для обеспечения выживания плодов с малой и экстремально малой массой тела, выжившие новорожденные в течение всей жизни нуждаются в средствах, обеспечивающих их благосостояние. Кроме того, авторы, ссылаясь на годовые отчеты департамента здравоохранения за 2000 г., отмечают, что в США ежегодно около 12% беременностей заканчиваются преждевременными родами и

Особенности течения беременности при урогенитальной колонизации инфекции (по данным НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта) [37]

Характер осложнений	Микоплазма, %	Уреаплазма, %	Хламидии, %	Кандида, %	Стрептококки В, %	Бактериальный вагиноз, %
Угроза прерывания беременности	66,0	67,5	31,7	48,0	32,1	58,0
Неразвивающаяся беременность	8,0	1,2	0,9	-	3,2	8,0
Спонтанные аборт	9,4	6,2	11,0	3,5	31,1	8,0
Преждевременные роды	16,0	8,8	12,7	13,5	24,7	13,8
Многоводие	17,0	12,5	8,2	10,0	8,7	18,1
Пиелонефрит беременных	21,4	7,0	8,2	-	29,7	-
Гестоз	49,0	23,7	47,3	17,0	72,4	-
Несвоевременное излитие околоплодных вод	39,0	12,5	27,7	21,0	44,1	48,7

сроке до 37 нед. Результаты современных исследований свидетельствуют, что 30–40% преждевременных родов обусловлены инфекцией и что преждевременные роды в сроке 22–27 нед гестации чаще обусловлены инфекционной этиологией и врожденной наследственной патологией плода, в 28–33 нед инфекционная этиология преобладает только в 50% случаев, с 34-й недели преждевременные роды обусловлены множественностью других причин, не связанных с инфекцией [9].

Как известно, большинство вирусных и бактериальных инфекций в период гестации протекает в атипичных и латентных формах, что вызывает большой процент осложнений беременности (угроза прерывания беременности, ПРПО, гестоз, многоводие, пиелонефрит беременных, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты и др.), внутриутробное поражение плода и новорожденных. При инфекционном поражении патогенез преждевременных родов связан с повышенным выбросом цитокинов; патогенетический механизм ПРПО – инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, чему может способствовать ИЦН.

Г. Сухих, Л. Ванько [13] доказали, что цитокины вырабатываются в клетках хориона, амниона и децидуа. Установлено, что провоспалительные цитокины обладают токсическими свойствами, способствуют повышенному образованию утеротонинов в децидуа, миометрии и плаценте, ремоделированию матки, разрыву плодных оболочек, отслойке плаценты. Но в то же время факторы воздействия инфекционного агента на иммунные механизмы органов репродукции изучены не до конца [10]. Течение беременности у женщин с хронической вирусной (герпес, цитомегаловирусной), бактериальной (хламидии, трихомонады, кандиды) и условно-патогенной (микоплазменной и уреоплазменной) инфекцией характеризуется повышенной частотой развития приведенных выше осложнений.

Динамическое изменение видовой структуры возбудителей заболеваний, формирование устойчивых к антибиотикам штаммов, увеличение иммунокомпетентных лиц среди беременных и рожениц диктуют необходимость периодического пересмотра стратегии и тактики лечения [14]. Усовершенствование методов диагностики, рациональной комплексной терапии и профилактики привели к значительному снижению частоты и тяжести агрессивных форм послеродовой инфекции (сепсиса, перитонита,

гнояного мастита). Однако до сих пор отсутствует тенденция к значительному уменьшению частоты наиболее распространенных у беременных и рожениц гнойно-воспалительных заболеваний: эндометрита, раневой инфекции, пиелонефрита [13].

Как известно, плодовые оболочки выполняют функции естественного защитного барьера, их повреждение при недоношенной беременности сопровождается риском осложнений для матери и плода, обусловленным прежде всего восходящей инфекцией. Преждевременное излитие вод при недоношенной беременности, заканчивающееся преждевременными родами, является причиной значительной части неонатальной заболеваемости и смертности. Три основные причины неонатальной смертности связаны с ПРПО при недоношенной беременности: недоношенность, сепсис и гипоплазия легких.

В. Мерсет и соавторы [15], изучая данную проблему, установили, что клинически диагностируемый хориоамнионит, который в послеродовой период у каждой десятой женщины продолжается в виде эндометрита, при преждевременном разрыве оболочек и недоношенной беременности развивается у 13–60% пациенток против 1% при доношенном сроке. Факторами, способствующими развитию данного осложнения, являются: длительный безводный период, выраженное маловодие, многократное влагалищное исследование и срок глубоко недоношенной беременности.

Изучение механизма разрыва плодных оболочек на тканевом и клеточном уровне позволило выявить в области разрыва плодных оболочек измененную зону, которая морфологически характеризовалась утолщением соединительного компонента, истончением слоя цитотрофобласта и децидуальной оболочки, а также разрывением между амнионом и хорионом [11]. R. Мооге и соавторы [28] выявили, что на клеточном уровне в области разрыва оболочек обнаружены ферменты (фосфолипазы, эластазы матрицы металлопротеиназ и/или других протеаз) и биологически активные вещества (эйкозаноиды, особенно простагландин класса E2, цитокины). ПРПО представляет риск для матери прежде всего в связи с хориоамнионитом. После ПРПО доказана связь между восходящей инфекцией и инфекцией нижних отделов генитального тракта.

Каждая третья пациентка с ПРПО при недоношенной беременности имеет положительные результаты посевов из влагалищного содержимого. Более того, исследования до-

казали возможность проникновения бактерий через интактные мембраны. В своих публикациях G. Di Renzo, L. Rouga [16], Г. Савельева и соавторы [17], З. Ходжаева [18] обсуждают вопросы выявления плодов с внутриутробной инфекцией (ВУИ), профилактического назначения антибиотиков, токолитиков и кортикостероидов, оптимального гестационного возраста для родоразрешения.

Как известно, вероятность развития родовой деятельности при излитии околоплодных вод находится в прямой зависимости от гестационного срока: чем меньше срок, тем больше период до развития регулярной родовой деятельности (латентный период). При сроке беременности 22–24 нед прогноз чаще бывает неблагоприятным. Родители должны быть осведомлены о том, что дети, родившиеся до 24 нед, вряд ли выживут, а те, которые выживут, вряд ли будут здоровыми [19].

Динамика клинической картины после нарушения целостности плодных оболочек определяется рядом обстоятельств, среди которых наибольшее значение имеют не только срок беременности, но и объем оставшихся в полости матки околоплодных вод и число плодов. При этом заболеваемость и смертность недоношенных детей при многоплодии в 4–11 раз выше, чем преждевременно родившихся детей при одноплодной беременности [20].

В случае ПРПО при доношенной беременности у 50% пациенток спонтанно начинаются роды в течение ближайших 12 ч, у 70% – в течение 24 ч, у 85% – в пределах 48 ч, у 95% – в течение 72 ч при отсутствии какого-либо акушерского вмешательства. У пациенток в сроках беременности от 28 до 37 нед, осложнившейся преждевременным излитием околоплодных вод, родовая деятельность спонтанно развивается в течение ближайших 24–28 ч в 50% случаев, у 70–90% женщин – в течение 7 дней [11].

J. Park и соавторы информируют, что в случае отхождения околоплодных вод до 28 нед беременности родовая деятельность появляется еще позднее независимо от срока беременности; маловодие и многоводие, хориоамнионит, отслойка плаценты, страдание плода способствуют ускорению развития родовой деятельности [21].

В большинстве случаев диагноз очевиден в связи с жидкими прозрачными выделениями из влагалища. Однако более важна ранняя и точная диагностика при доношенной беременности, так как при разрыве оболочек с последующим излитием околоплодных вод требуются конкретные для каждого срока действия врача-акушера, которые позволяют свести к минимуму осложнения, способствующие неблагоприятному перинатальному исходу (выпадение пуповины и восходящая инфекция).

В случае подозрения на ПРПО желательнее избегать влагалищного исследования, безусловно, кроме тех случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности, так как оно значительно повышает риск распространения инфекции и вряд ли определит тактику дальнейшего ведения беременности и родов.

В тех случаях, когда разрыв оболочек произошел достаточно давно, диагностика может быть затруднена. Для этого необходимо проведение следующих диагностических тестов после тщательного сбора анамнеза, а именно:

1. Предложить женщине чистую прокладку и оценить характер и количество выделений.

2. Осмотр влагалища и шейки провести в зеркалах для визуальной оценки: жидкость, вытекающая из канала шейки матки или находящаяся в заднем своде, подтверждает диагноз.

3. Определение с помощью нитразинового теста (желтый цвет нитразиновой полоски бумаги превращается в синий) и/или симптом арборизации слизи при е-

высыхании – «тест папоротника». (Тест с нитразином основан на изменении рН влагалищного содержимого, которое имеет кислую среду, а при подтекании – щелочную, однако инфекционные процессы во влагалище и шейке матки, изменяющие рН, могут давать ложноположительные результаты).

4. Наиболее точный метод диагностики заключается в использовании экспресс-тест систем, основанных на определении иммунобиохимических маркеров: ПСИФ-1 – инсулиноподобного фактора роста, связывающего протеин-1 во влагалищном секрете (Aktim PROM, чувствительность – 84,9%, специфичность – 92,8%) и ПАМГ-1 – плацентарного α_1 -микроглобулина (Amni Sure, чувствительность – 98,8%, специфичность – 93,8%).

В последние годы этот метод используют в США и ряде других стран.

Концентрация гликопротеида (PAMG-1, placental alpha-microglobulin 1) в околоплодных водах (2000–25000 мг/мл) значительно превышает его содержание в материнской крови (5–25 нг/мл) и в шейечно-влагалищных выделениях. При целых плодных оболочках (0,05–0,2 нг/мл) [11] этот тест может быть использован в любом сроке беременности (от 15 до 42 нед) и остается специфичным при смешивании со спермой, мочой, кровью или влагалищной инфекцией [22]. S. Lee и соавторы в проспективном исследовании выявляли у пациенток с признаками преждевременного разрыва оболочек при доношенной беременности плацентарный α_1 -микроглобулин, подтверждавший наличие околоплодных вод [22]. По данным авторов, из 183 пациенток у 159 (87%) тест подтвердил правильность диагноза.

5. Проведение УЗИ – олигогидроамнион в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища подтверждает диагноз преждевременного отхождения вод.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике преждевременного отхождения вод, целесообразно остановиться на анатомическом состоянии шейки матки. Во время нормальной беременности шейка матки остается плотной и закрытой, пока расслаблена гладкомышечная ткань миометрия. Шейка матки начинает размягчаться и укорачиваться лишь под воздействием сокращений матки непосредственно перед рождением.

Длину шейки матки оценивают при трансвагинальном УЗИ после опорожнения мочевого пузыря обычно в сроках после 16–20 нед гестации. Считалось, что до этого длина шейки матки варьирует в значительных пределах, и очень сложно определить границу между верхней частью шейки матки и нижним маточным сегментом. J. Lams и соавторы [23] проспективно оценивали результаты трансвагинального УЗИ в прогнозировании преждевременных родов в когорте женщин относительно низкого риска. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что длина шейки матки четко коррелирует с риском преждевременных родов.

Высокий риск преждевременных родов отмечают у пациенток, длина шейки матки которых соответствовала показателям ниже 10-го перцентиля для данного срока гестации (26 мм), однако чувствительность этого метода была крайне низкой. По их данным, беременные с показателем укорочения шейки матки менее 25-го, 50-го и 75-го перцентиля для данного срока беременности (30, 35 и 40 мм соответственно) имеют значительно больший риск развития преждевременных родов, чем беременные с длиной шейки матки, соответствующей численному значению больше 75-го перцентиля. Так, при сроке 24 нед относительный риск преждевременных родов (процентное соотношение количества преждевременных родов в основной группе к таковому

в контрольной) составил 3,79; 2,35 и 1,98 соответственно, а при сроке 28 нед – 5,39; 3,52 и 2,8.

Как показали результаты другого проспективного исследования, проведенного E. Gresco и соавторами в 2011 г. [24], при раннем ультразвуковом скрининге, включающем измерение длины шейки матки в сроке 11–13 нед у 5585 беременных, у 71 (1,3%) из которых впоследствии произошли преждевременные роды до 34 нед, оказалось, что среди последних при длине шейки матки менее 25 мм преждевременные роды наступили в 14,5%, при длине шейки матки 25–29 мм – в 2,4%, а при длине шейки матки более 30 мм – в 0,4% случаев. Чувствительность ультразвукового скрининга шейки матки составила 50%, при ложноположительном результате – 10%.

Одним из новых предикторов угрозы наступления преждевременных родов является эхо-маркер хориоамнионита (в том числе его субклинического течения) – «amniotic sludge» (дословно: «амниотический комок» – AS) в виде эхогенной взвеси детрита склеенных амниотических клеток, визуализируемой в области внутреннего зева шейки матки, что лучше всего выявляется при трансвагинальной эхографии.

По данным S. Tudorache и соавторов [25], при проведении пренатального ультразвукового скрининга в 18–23 нед AS был обнаружен у 1,7% (53/3182) беременных, имевших шейку матки длиной более 25 мм. У беременных, имевших AS, преждевременные роды до 28 нед наступили у 50%, до 34 нед – у 80% и до 37 нед – у 90% женщин, в то время, как среди беременных, не имеющих AS, преждевременные роды произошли соответственно в 1,8%, 9,1% и 13,7% случаев.

Цервикальная слизь выглядит прогностически более ценным материалом, так как изменение концентрации цитокинов в ней может свидетельствовать о локальной инвазии патогена без системной реакции. Были получены данные о том, что повышение уровней провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи является признаком скорого развития преждевременных родов.

M. Lange и соавторы [26], избрав 20 пг/мл за пороговый уровень ИЛ-6 в цервикальной слизи, прогнозировали преждевременные роды до 34 нед гестации при его превышении с чувствительностью и прогностической ценностью отрицательного результата в 100% случаев, специфичность составила 67%, а прогностическая ценность положительного результата – 47%.

При прогнозировании преждевременных родов в ближайшие 7 сут чувствительность равнялась 100%, специфичность – 57%.

Результаты проведенных исследований множества авторов свидетельствуют, что основным осложнением ПРПО является в первую очередь инфекция, затем компрессия пуповины, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), недоношенность. T. Mohr [27] выделяет материнские риски (амниотической инфекции синдром – АИС), сепсис, ПОНРП, послеродовая гипотония матки, лихорадка и эндометрит в пуэрперии и плодовые риски (преждевременные роды, неонатальный сепсис, легочная гипоплазия, респираторный дистресс-синдром плода, контрактуры и деформации).

Термин «амниотической инфекции синдром» в зарубежной литературе сходен с общепринятым термином «хориоамнионит» [10]. Признаки АИС следующие: чувствительность при давлении на матку, амниотическая жидкость с неприятным запахом, усиление сокращений. Одновременно с повышенной температурой тела (38 °C и более) обычно у таких пациенток наблюдается тахикардия (больше 100 ударов в 1 мин); при кардиотокографии плода имеет место тахикардия с потерей акцелераций и уменьшением

мгновенных осцилляций. Для диагностики АИС необходимо учитывать лейкоцитоз (более $15 \cdot 10^9/\text{л}$) и рост С-реактивного белка (СРБ) в динамике.

T. Mohr [27] считает, что при выборе тактики ведения при недоношенной беременности с ПРПО необходимо постоянно сравнивать риски использования выжидательной тактики, как упоминалось ранее (плодовые риски – недоношенность, неонатальный сепсис, легочная гипоплазия, респираторный дистресс-синдром (РДС), контрактуры и деформации, компрессия пуповины); материнские риски (ПОНРП, хориоамнионит, сепсис, послеродовая гипотония матки, лихорадка и эндометрит в пуэрперальном периоде) с рисками выбора активно-выжидательной тактики (преиндукция, индукция родов) или активной тактики, хирургическое лечение методом лапароскопии.

Интерлейкин-6, а также прокальцитонин в материнской сыворотке повышаются раньше, чем СРБ, и могут быть использованы для ранней диагностики субклинических форм инфекции. Существует проблема лабораторной диагностики, которая обусловлена необходимостью проведения профилактики РДС с применением глюкокортикоидов, так как применение последних может оказать влияние на количество лейкоцитов, по крайней мере, в течение времени созревания легких. R. Wagner и соавторы [29] установили, что назначение кортикостероидов в отсутствие внутриамниотической инфекции позволяет почти в 2 раза снизить частоту РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний и некротического колита у новорожденных без повышения риска материнской и неонатальной смертности.

Согласно обзора литературы, проведенного В. Новиковой и соавторами, в случае инфекции у матери с ПРПО при недоношенной беременности в 30% случаев она может осложниться клинически или субклинически выраженным хориоамнионитом, септицемией или эндометритом. К возможным осложнениям дополнительно относят не только ПОНРП, но и нервно-психические расстройства, смерть. Особо отмечают, что ПРПО для матери может осложниться в послеродовой период эндометритом, послеродовым сепсисом (септицемией), послеродовым кровотечением, венозным тромбозом.

Безусловно, целый амнион с достаточным количеством амниотической жидкости необходим не только для развития плода (легких, движений), но и для защиты плода, как отмечалось ранее, от восходящей инфекции. ПРПО может быть следствием механического напряжения мембраны, которое происходит во время родов, при многоплодной беременности или многоводии. Но в то же время возможной причиной ПРПО может быть уменьшение сопротивления амниона. Начиная с 26-й недели беременности уменьшается синтез коллагена (уменьшение коллагена – μPNC) и снижается выработка коллаген-стабилизирующих ферментов, таких, как лизилоксидаза.

Следующим механизмом считается увеличение разрушения коллагена конкретными матричными металлопротеиназами (ММП), в основном ММП-1, 8, и 9 (специфические ингибиторы роста ткани). В таких случаях роды при хориоамнионите приводят к дисбалансу уровня ММП. Высокая способность коллагена к растворению приводит к разрушению амниона, и, следовательно, к снижению сопротивления мембраны. Независимо от срока беременности АИС значительно ухудшает прогноз для новорожденного. Чувствительность лабораторных маркеров (ИЛ-6 и прокальцитонина), которые могут выборочно обнаружить субклинические формы АИС, не до конца изучены [10].

Из всех факторов одной из основных ПРПО необходимо считать вагинальную инфекцию. Патофизиологическая инфекция приводит к усилению производства цитокинов и простаг-

ландинов (E2 и F2α) и через каскад – к развитию родовой деятельности. При этом одна из главных этиологических ролей принадлежит представителям условно-патогенной микрофлоры. Многие исследователи при изучении воспалительных заболеваний генитального тракта выявили ассоциации условно-патогенной (золотистый стафилококк, кишечная палочка, стрептококки, микоплазмы) и патогенной (ВПГ 11, ЦМВ, хламидии) микрофлоры. Т. Mohr [27] называет основными инфекционными агентами: Streptococci группы В, E. coli, Fusobacteria, Peptostreptococci, Bacterioides, Ureaplasma urealyticum. Значит, в зависимости от срока беременности необходимо решить, следует ли продлить беременность, так как существует риск развития АИС и преждевременных родов.

К. Shimoya и соавторы [30] пришли к выводу, что хориоамнионит снижает риск развития РДС плода, что связано с повышением уровня ИЛ-6 в сыворотке крови плода. С другой стороны, назначение глюкокортикоидов напрямую приводит к подавлению концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови плода, что может подавлять ассоциированное с ИЛ-6 созревание легких плода.

М. Bellad и соавторы [36] считают, что основным осложнением ПРПО в сроке 28–32 нед является инфекция. ПРПО при недоношенной беременности непосредственно связан со значительной заболеваемостью матери и новорожденного инфекционной природы [27]. Основываясь на данных литературы и собственных исследований [31], мы считаем, что врачу-акушеру при ведении недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод, следует помнить, что индукция родовой деятельности необходима лишь в тех случаях, когда риск инфекции превышает риск осложнений, связанных с рождением недоношенного плода.

Из-за опасности осложнений, которым подвергается плод и мать при внутриматочной инфекции, рекомендуется постоянно учитывать и противопоказания к выжидательному ведению беременности. При сроке до 34-й недели беременности, при отсутствии инфекций и других противопоказаний, естественно показана выжидательная тактика. Абсолютные противопоказания к пролонгированию беременности включают: хориоамнионит, осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения: преэклампсия/эклампсия; отслойка плаценты; кровотечение при предлежании плаценты; декомпенсированное состояние плода.

V. Phurong и соавторы [36] считают, что в сроке 32–34 нед при родоразрешении необходимо прогнозировать осложнения, связанные не только с недоношенностью, но и с риском инфекционных осложнений. J. Rzanek-Glowack и соавторы [32] изучали роль инфекционного фактора в генезе преждевременных родов за период 1999–2001 гг. Приведенные собственные исследования убедительно свидетельствуют о роли бактериального вагиноза в возникновении ПРПО. По результатам исследований авторов установлено, что число случаев внутриутробной инфекции при беременности составляет от 1% до 10%. Клинически выраженный хориоамнионит осложняет течение от 1% до 5% беременностей, но почти 25% преждевременных родов в значительной степени повышают заболеваемость и смертность новорожденных, а также являются причиной заболеваемости матерей.

В этой работе выявлено, что очень важно определить риск развития внутриутробного инфицирования плода от матери и провести своевременную диагностику хориоамнионита у матери. Авторы оценили взаимосвязь бактериальной флоры канала шейки матки беременной с ПРПО при преждевременных родах ранее 32-й недели с клиническими и лабораторными признаками инфекции

у матери и наличием бактериальной флоры в крови новорожденных.

Проведено обследование 37 беременных пациенток, возраст которых колебался от 20 до 43 лет в сроки беременности от 24 до 32 нед. Средняя продолжительность от начала подтекания околоплодных вод до родов составила $11,1 \pm 8,63$ дня. В результате бактериологического исследования отделяемого из канала шейки матки пациенток обследуемой группы выявили: Staphylococcus epidermidis – у 27%, кишечная палочка – у 19%, Streptococcus группы В – у 10,8%, Enterococcus faecalis – у 8,1%. В результате бактериологических исследований новорожденных обнаружили: Staphylococcus epidermidis – у 13,5%, Staphylococcus haemolyticus – у 10,8%, Klebsiella pneumoniae – у 10,8%, синегнойная палочка – у 8,1%. В 97,3% случаев у новорожденных выявлены врожденные инфекции в форме пневмонии, подтвержденные рентгенологически.

Подтверждение внутриутробной инфекции при гистологическом исследовании пациента в форме хориоамнионита наблюдалось в 25 (67,5%) случаях. Исследователи пришли к заключению, что ПРПО у женщин с бактериальным вагинозом (БВ) является фактором риска развития внутриутробных инфекций у новорожденных.

При беременности менее 28 нед, в случае отсутствия признаков инфекции, выжидательная тактика возможна. Пролонгирование беременности при сроке до 22 нед в любых случаях (при наличии или отсутствии признаков инфекции) нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода (ниже срока жизнеспособности и высокой частоты гнойно-септических осложнений у матери). Рекомендуется прерывание беременности.

При сроке беременности 28 нед и наличии показаний к родоразрешению через естественные родовые пути прибегать к кесареву сечению целесообразно только в том случае, если родовспомогательное учреждение имеет возможность проведения адекватных реанимационных мероприятий и дальнейшей тактики интенсивной терапии недоношенных младенцев.

Неспецифические воспалительные процессы наружных половых органов (НВПНПО), обусловленные действием условно-патогенетических микроорганизмов (E. coli, стрептококков, стафилококков и др.), являются актуальными, оказывающими неблагоприятное влияние на течение беременности, родов и послеродового периода. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка эффективности системы преградиварной подготовки женщинам, страдающим НВПНПО.

Нами проводилось исключение ИППП методом ПЦР и ИФА. Выполнение ПЦР-диагностики на Chlamidia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, ВПГ, ВПЧ осуществлялись с помощью тест-системы. Пациенткам до беременности проведено микроскопическое исследование вагинального мазка по Граму, культуральное исследование отделяемого влагалища на факультативно-анаэробную группу микроорганизмов и макроаэрофилы (лактобациллы).

Нами были обследованы 117 пациенток в возрасте от 21 до 39 лет, у которых в вагинальном мазке было обнаружено более 50 лейкоцитов в поле зрения. Препаратом выбора являлся Гексикон, который является противовоспалительным средством, рекомендуемым для лечения инфекций нижних отделов урогенитального тракта. Гексикон назначали с учетом его широкого спектра действия, отсутствия отрицательного влияния на функциональную активность лактобацилл, с учетом хорошей переносимости.

После проведенного обследования всем 117 отобранным пациенткам с целью восстановления нормальной микро-

флоры и элиминации условно-патогенных микроорганизмов проводили поэтапное лечение. На первом этапе предусматривалось провести коррекцию местного и общего иммунитета: женщины получали Лавомакс по 1 таблетке первые 2 дня, в дальнейшем – по 1 таблетке через день; на курс – 10 таблеток. Это иммуномодулятор с широким спектром действия, который регулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз и стимулирует процессы регенерации. На заключительном втором этапе назначали препарат Гексикон компании «Нижфарм» (свечи интравагинально по 16 мг) утром и перед сном, на протяжении 10 дней.

При исследовании состояния показателей местного иммунитета определяли фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) методом бактериоскопии мазка, окрашенного по Романовскому–Гимзе. Бактерицидную активность фагоцитов в тесте с нитро-синим тетразолам (НСТ) в базовых условиях, концентрацию секреторного иммуноглобулина А определяли методом радиальной диффузии.

В лечебный процесс не включали пациенток, болеющих сифилисом, гонореей, хламидиозом, трихомониазом, уреоплазменной, микоплазменной инфекциями, генитальным герпесом, ВИЧ, онкопатологией; страдающих алкоголизмом, наркоманией и другими. В процессе лечения на 4-й день количество жалоб (жжение, зуд, болезненные ощущения, диспареуния) уменьшилось у 31 из 117 (26,4%).

После окончания лечения через 5 дней проведено исследование для оценки клинических проявлений у пациенток НВПНПО – установлено, что у 111 пациенток (94,8%) отмечалось отсутствие жалоб; достоверное снижение умеренного лейкоцитоза в вагинальном секрете у 109 (93,1%) женщин. После проведенного контрольного исследования через 30 дней установлена стойкая эффективность лечения у пациенток, прошедших курс прегравидарной терапии препаратом Гексикон. Исчезли субъективные жалобы пациенток, объективные симптомы (гиперемия, отек, болезненность).

«Отличный эффект» от лечения (отсутствие субъективной симптоматики, объективно – отсутствие признаков воспаления, патологических выделений, лабораторных признаков заболевания) наблюдался через месяц у 109 (93,1%) женщин. Еще одним фактором, подтверждающим положительный эффект, явилось достоверное улучшение показателей местного иммунитета, таких, как: ФИ, показатель спонтанного НСТ-теста, ИАН в базовых и стимулированных условиях.

Низкая эффективность проведенной терапии имела место у 8 (6,8%) пациенток. Следовательно, результаты исследования показали достоверную нормализацию уровня лейкоцитов в вагинальном секрете и показателей местного иммунитета, а также клинических симптомов и объективных признаков у пациенток, страдавших НВПНПО. Значит, вагинальные суппозитории Гексикон можно использовать при лечении НВПНПО на этапе прегравидарной подготовки у пациенток, желающих изменить свое внутрисемейное регулирование рождаемости.

Европейская Ассоциация по лечению ИППП, кроме вышеуказанных способов приема препаратов, рекомендует прием Метронидазола однократно в дозе 2 г, а также местное применение Метронидазола в форме геля или Клиндамицина в виде 2% вагинального крема (5 г на ночь в течение 7 дней) [34]. В случае наличия β-гемолитического стрептококка назначают Пенициллин 1,5 млн. ЕД внутримышечно каждые 4 ч или его современные аналоги последнего поколения (Уназин, Амоксиклав, Клавоцин). Однако при ПРПО не следует использовать Амоксиклав из-за повышения риска некротизирующего энтероколита.

Особого внимания заслуживают пациентки с клиникой хориоамнионита – лихорадка матери 38 °С и выше; тахикардия плода (>160 уд/мин); тахикардия матери (>100 уд/мин), все три симптома не являются патогномоничными; выделения из влагалища с гнилостным запахом; повышение тонуса матки (оба последних симптома являются поздними признаками инфекции).

Лейкоцитоз (>18×10⁹/мл) и нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы обладают низкой прогностической ценностью для подтверждения наличия инфекции (нужно эти показатели определять в динамике 1 раз в течение 1–2 сут). Таким пациенткам в лечебном плане рекомендуется выполнять приказ Минздрава Украины № 782 от 29.12.2005 г. (подготовленный профессором Б.М. Венцковским и другими) и назначать цефалоспорины III–IV поколения (Цефиксим, Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефепим) и Метронидазол (или Орнидазол) за 30 мин до введения цефалоспоринов [6].

Подтвержденный диагноз хориоамнионита считается показанием к быстрому родоразрешению и не является противопоказанием к хирургическому родоразрешению по обычной методике [6, 19]. В случае отсутствия активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребенка методом выбора является кесарево сечение.

Оперативное родоразрешение также проводят согласно приказа Минздрава № 782 [6] под прикрытием интенсивной антибактериальной терапии (2 антибиотика и Метронидазол или Орнидазол) в лечебном режиме не меньше 7 дней.

По мнению профессора Г.Т. Сухих и соавторов [19], при подозрении на хориоамнионит нужно начинать антибактериальную терапию – к вводимому препарату (например, Ампициллину) должен быть добавлен второй препарат из другой группы, например, Гентамицин в дозе 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки. Кроме того, при подтверждении диагноза хориоамнионита после родоразрешения добавляют Метрогил по 100 мг каждые 8 ч. Показание для отмены антибактериальной терапии – нормальная температура тела в течение 2 сут.

Анализ современных тенденций в ведении беременных с ПРПО при преждевременных родах показал их эффективность в снижении перинатальных потерь на протяжении последних ряда лет. Удалось добиться почти полного отсутствия младенческой смертности среди новорожденных массой тела 1500–2000 г и более.

Принимая во внимание неблагоприятные исходы для плода, снижение перинатальной патологии при преждевременных родах возможно за счет их профилактики, которая заключается в проведении ряда соответствующих мероприятий, к ним относятся: обследование вне беременности женщин группы риска по невынашиванию беременности и перинатальным потерям; подготовка супружеской пары к следующей беременности; проведение исследований в период беременности с включением маркеров ранних проявлений внутриутробной инфекции (фибронектин, ИЛ-6 в слизи канала шейки матки, TNF, ИЛ-1 α в крови и ряд других); своевременная диагностика ИЦН, трансвагинальная ультрасонография.

Активная тактика ведения при беременности, осложненной ПРПО при недоношенной беременности, целесообразна сразу, как только будет достигнут гестационный возраст, превышающий 34 нед. Пролонгирование беременности дольше этого срока связано с высоким риском восходящей инфекции, в то время как риск осложнений для плода, обусловленных недоношенностью, после 34 нед резко снижается. Следовательно, прогнозирование ПРПО целесообразно в прегравидарный период (доношенная беременность) при наличии ранее упомянутых факторов риска раз-

вития преждевременных родов, таких, как: низкий социально-экономический статус, эндокринные нарушения, ожирение, невынашивание беременности, особенно во II триместре, в анамнезе ИЦН, аномалии развития матки, акушерские осложнения (гипертензия, кровотечения во время беременности, инфекция, многоводие), инфекция генитального тракта, наследственные болезни, антифосфолипидный синдром, курение и другие.

Некоторые из приведенных факторов – инфекции, дисгормональные нарушения или приобретенная патология системы гемостаза – могут быть прогнозируемы и предотвратимы. Роль инфекции значима более всего как причина преждевременного отхождения вод. Профилактика и лечение хронической генитальной инфекции [10, 35] являются залогом профилактики ПРПО.

Передчасный разрыв плодовых оболочек – инфекционный фактор

П.М. Веропотвелян, І.В. Гужевська, М.П. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко

У статті наведені результати наукових досліджень останнього десятиріччя, які стосуються ризику розвитку ускладнень вагітності і пологів у пацієнток із передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО). Значною проблемою передчасних пологів є ПРПО, тому що він є причиною значної частини неонатальної захворюваності і смертності.

Однією з основних причин неонатальної смертності, що

пов'язана із ПРПО при передчасних пологах, є недоношеність, сепсис та гіпоплазія легень. Ризик для матері пов'язаний передусім із хоріоамніонітом.

У проведеному огляді літератури показана роль інфекції, що є найбільш значущою причиною ПРПО. Своєчасна профілактика та лікування генітальної інфекції є запорукою профілактики ПРПО.

Ключові слова: ускладнення вагітності, передчасний розрив плодових оболонок, хоріоамніоніт, генітальна інфекція, профілактика, лікування.

Advanced rupture of the fetal membrane – an infectious factor

P.N. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, M.P. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko

The article gives the results of the scientific investigations over the past decade concerning the risk of development of the pregnancy's and delivery's complications in patients with an advanced rupture of fetal membrane (ARFM). A significant problem of an advanced delivery is ARFM as the latter is the cause of a considerable part of neonatal morbidity and mortality.

One of the main reasons of neonatal mortality connected with ARFM in case of an advanced delivery is prematurity, sepsis and lungs' hypoplasia. The risk for the mother is primarily connected with chorioamnionitis.

In the done overview the role of infection is shown which is more significant as a cause of ARFM. The timely prophylaxis and treatment of genital infection are the security measures of ARFM prophylaxis.

Key words: pregnancy, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, genital infection, prevention and treatment.

Сведения об авторах:

Веропотвелян Петр Николаевич – Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50

Веропотвелян Николай Петрович – Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмістренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mercer B.M. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. *Clin Perinatol* 2004; 31: 4: 765–782.
- Ferguson S.E., Smith G.N., Saleniks M.E., Windrim R., Walker M.C. Preterm premature rupture of membranes. Nutritional and socioeconomic factors. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 6: 1250–1256.
- Yvonne W.W., Gabriel J. *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 2677–2684.
- Patrick S., Rams M.D. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192. – P. 1162–1166.
- Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Акушерский риск. – М.: ЭКСМО, 2009; 288.
- Венцковский Б.М., Голяновский О.В., Грищенко О.В., Дашкевич В.С., Друпп Ю.Г., Жилка Н.Я., Иркина Т.К., Каминский В.Г. и др. / Приказ Минздрава Украины, 782, 2912.2005.
- Spinillo A., Montanari I., Sanpoolet al. Fetal growth and infant neuro developmental outcome after preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynec.* 2004; 103: 1286–1293.
- Клинические акушерские протоколы. Институт здоровья семьи. – М., 2007.
- Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 1200.
- Новикова В.А., Пенжоян Г.А., Рыбалка Е.В., Аутлева С.Р., Сикальчук О.И., Асеева Е.В. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек // *Рос. вест. акуш.-гинекол.*, 2012. – Т. 12, № 6. – С. 35–39.
- Орлова В.С., Калашникова И.В., Наберзнев Ю.И., Лысый Н.И. «Современный взгляд на проблему преждевременного излития вод при недоношенной беременности (факторы риска, диагностика, акушерская тактика» // *Рос. Вестн. акуш.-гинекол.*, 2010, 5. – С. 17–23.
- Robetsis V.A., Barros S.P., Offenbacher S. Exploring the relations pip between periodontal disease and pregnancy complications. *J. Am. Dent. Assoc.* 2006; 137: 7–13.
- Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН 2003; 400.
- Маевская Н.Ф., Абрамченко В.В. Факторы риска развития гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц. Критические состояния в акушерстве и неонатологии: 2-я Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция: Материалы. – Петрозаводск 2004; 97–101.
- Mercer B.M., Coldenberg R.L., Meis P.J. et al. The Preterm prediction study; prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 2000; 183: 738–745.
- Di Renzo G.C., Roura L.C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *Arch Perinat Med* 2007; 13: 4: 29–35.
- Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Выхристюк Ю.В., Таран А.Г., Прядко Е.С., Лебедев Е.В. Современные проблемы преждевременных родов // *Рос. вестник акуш-гинекол.* – 2010; 10: 3: 52–59.
- Ходжаева З.С. Тактика ведения спонтанных преждевременных родов с позиций доказательной медицины: Клиническая лекция // *Гинекология*, 2010; 2: 12–16.
- Сухих Г.Т., Вортанетова Н.В., Ходжаева З.С., Шифман Е.М., Веккер И.Р., Каспарова А.Э и др. Преждевременные роды // *Акуш. и гинекол.*, 2011, 4. – С. 17–26.
- Lackmam F., Capewell V., Richardson et al. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184: 5; 946–953.
- Park J.S., Yoon B.H., Romero R. et al. "The relationship preterm et al. The relationship preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am.*

- J. Obstet. Gynec. 2001; 184; 459–462.
22. Lee S.E., Park J.S., Narwitz et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. Obstet. Gynec. 2007; 109; 634–640.
23. Lams J.D., Goldenberg R.I., Meis P.J. et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N. Engl. J. Med. 1996; 334; 567–572.
24. Greco E. и соавт. Preterm delivery prediction by cervical length at 11–13 week.
25. Tudorache S. соавт. Amniotic fluid “sludge” in second trimester asymptomatic unselected.
26. Lange M., Chen F.K., Wessel J. et al. Elevation of interleukin-6 levels in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. Acta Obstet. Gynec. Scand 2003; 82; 4; 326–329.
27. Mohr T. Premature rupture of the membranes. Gynakol Endokrinol 2009; 5: 1: 28–36.
28. Moore R.M., Mansour J.M., Redine R.W. et al. The physiology of fetal membrane rupture: of physical properties. Placenta 2006; 27; 1037–1051.
29. Wagner R.J., Sorokin V., Thom E.A. et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids evaluation of safety and efficacy. Am. J. Obstet. Gynec. 2006; 195; 633–642.
30. Shimoya K., Taniguchi T., Matsuzaki N., Moriyama T., Murata Y., Kitajima H., Fujimura M., Nakay M. Chorionamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. Hum Reprod 2000; 15: 2234–2240.
31. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Панасенко А.Н., Горрук П.С. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности – что делать? //Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 99–104.
32. Rzanek-Giowacka Jolanta, Pietadoliczka Agnieszka, Zieba Krzysztof, Oszukowski Przemyslaw. Is the mother’s bacterial vaginosis with PROM a significant factor for intrauterine infection of the fetus in preterm labor before 32 weeks of gestation. Ginekol Pol. 2003; 74: 10: 1262–1268.
33. URL: Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines 2010; www.cdc.gov/mmwr.
34. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передающихся половым путем. – М.: Медицинская литература, 2004; 272.
35. Уварова Е.В., Анкирская А.С., Григоренко Ю.П., Кумыкова З.Х. Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин вне беременности (результат многоцентрового исследования) // Акуш. и гин., 2010; 1: 1–8.
36. Bellad M.B., Bellad R.M., Phupong V., Tank P., Kapadia M.V., Tank J.D. Handbook on preterm prelabor rupture of membranes in a low resource setting (Asia&Oceania Federation of Obstetrics & Gynaecology). Jaypee Brothers Medical: Publishers Ltd 2012;102.
37. Урогенитальная инфекция и невынашивание беременности // Мир медицины, № 3–4, 1999. Новая медицинская энциклопедия.

Статья поступила в редакцию 21.03.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В РЫБЕ СНИЖАЮТ РИСК РАКА ГРУДИ НА 14%

Китайские ученые установили, что содержащиеся в рыбе полиненасыщенные жирные кислоты способны снизить риск развития рака груди, пишет РИА «Новости» со ссылкой на British Medical Journal (BMJ).

Ученые изучили данные 26 исследований по проблеме питания и рака, проведенных в США, Европе и Азии, с общим числом участников более 800 тысяч человек. Эти труды охватывали более 20 тысяч случаев рака груди.

При поступлении в организм жирных полиненасыщенных

кислот через употребление морской рыбы риск рака груди снижался на 14% у тех, кто потреблял много такой пищи по сравнению с теми, кто не ел рыбу или ел недостаточно. Наименьший риск развития рака отмечается у азиатских женщин. Вероятно потому, что потребление рыбы в странах Азии значительно выше, чем в европейских странах, говорят авторы.

По расчетам ученых, 5% сокращение риска дает употребление в день 0,1 грамма жирных

кислот, содержащихся в морской рыбе. Это равно одной порции рыбы в неделю. При этом подобного защитного действия при потреблении полиненасыщенных жирных кислот растительного происхождения не отмечалось. Авторы отмечают, что необходимы дальнейшие предметные исследования с участием людей, чтобы выяснить механизмы защитного воздействия жирных кислот, содержащихся в рыбе.

Источник:

<http://www.gazeta.ru>