

УДК 618.345-008.811.1+618.514.8
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57665>



Возможности прогнозирования несвоевременного излития околоплодных вод

© В.А. Мудров

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Несвоевременное излитие околоплодных вод встречается в 20 % случаев общего числа родов, в структуре же преждевременных родов оно происходит в 40 % случаев. Особое внимание к преждевременному излитию околоплодных вод в первую очередь обусловлено повышением риска развития септических осложнений по мере нарастания длительности безводного промежутка. В настоящее время не существует эффективных методов профилактики преждевременного излития околоплодных вод, поэтому от точности прогноза данного состояния зависит своевременность профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. Целью данного исследования явилось изучение возможностей прогнозирования несвоевременного излития околоплодных вод. Цель исследования была достигнута путем применения аналитического метода: проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной прогнозированию несвоевременного излития околоплодных вод. В исследовании использованы такие информационные базы, как eLIBRARY.RU, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library и ФИПС, с момента создания до декабря 2020 г. Комплексный подход к оценке вероятности несвоевременного излития околоплодных вод позволит оптимизировать тактику ведения беременности и родов, а в перспективе позволит снизить частоту не только материнской и перинатальной заболеваемости, но и оперативного родоразрешения.

Ключевые слова: прогнозирование; излитие околоплодных вод; несвоевременное; преждевременное; родовое; раннее; запоздалое; разрыв плодных оболочек.

Как цитировать:

Мудров В.А. Возможности прогнозирования несвоевременного излития околоплодных вод // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 2. С. 107–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57665>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57665>

Possibilities for predicting prelabor rupture of membranes

© Viktor A. Mudrov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Prelabor rupture of membranes occurs in 20% of all pregnancies, while in the structure of preterm labor it occurs in 40% of cases. Particular attention to prelabor rupture of membranes is primarily due to the risk of developing septic complications being increased as the duration of the anhydrous interval increases. Currently, there are no effective methods for preventing prelabor rupture of membranes. Therefore, the timeliness of prevention of fetal respiratory distress syndrome depends on the effectiveness of the prognosis of this condition. The aim of this study was to assess the possibilities for predicting prelabor rupture of membranes. This was achieved by using an analytical method including carrying out a detailed systematic analysis of modern domestic and foreign literature on predicting prelabor rupture of membranes. The study used databases such as eLIBRARY.RU, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library and FIPS from the creation until December 2020. An integrated approach to assessing the likelihood of prelabor rupture of membranes will allow optimizing the tactics of pregnancy and labor management, which in the future will reduce not only the incidence of maternal and perinatal morbidity, but also the frequency of operative delivery.

Keywords: prediction; rupture of membranes; wrong time; premature; preterm; prelabour; early intranatal; later intranatal.

To cite this article:

Mudrov VA. Possibilities for predicting prelabor rupture of membranes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(2):107–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57665>

Received: 07.01.2021

Accepted: 04.03.2021

Published: 30.04.2021

ВВЕДЕНИЕ

Терминология, отражающая структуру несвоевременного излития околоплодных вод (НИОВ), достаточно запутана [1]. В основном это обусловлено большим разнообразием мнений и классификационных подходов [1–5]. Под преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) большинство отечественных авторов подразумевают разрыв плодных оболочек до развития регулярной родовой деятельности вне зависимости от срока гестации [1–4]. Между тем в действующей международной классификации, если срок гестации составляет 37 нед. и более, используют термин «дородовый разрыв плодных оболочек» (prelabour rupture of membranes), тождественный дородовому излитию околоплодных вод (ДИОВ) [1]. В ситуации, когда излитие околоплодных вод (ОПВ) происходит на сроке беременности менее 37 нед., применяют термин «преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек» (preterm prelabour rupture of membranes), который собственно и соответствует ПИОВ [1]. Что касается запоздалого излития ОПВ, мнения корифеев акушерства совпадают: излитие считают запоздалым, если при полном раскрытии маточного зева плодный пузырь остается целым в течение некоторого промежутка времени [2–4]. Наиболее спорной является трактовка раннего излития околоплодных вод (РИОВ), так как некоторые авторы считают правомочным постановку данного диагноза в ситуации, когда излитие вод происходит при раскрытии маточного зева менее 6 см, другие — при раскрытии менее 7–8 см, третьи — при неполном раскрытии маточного зева [2–4]. По мнению О.Р. Баева и соавт., ранним следует считать излитие ОПВ при раскрытии маточного зева менее 4 см [5]. С физиологической точки зрения, безусловно, каждое из этих авторитетных мнений имеет под собой логическую основу. В активную фазу родов с каждой схваткой нарастает напряжение плодного пузыря, вследствие чего может произойти его разрыв и излитие ОПВ. При этом постоянное напряжение плодного пузыря как во время схваток, так и в паузах между ними в норме наблюдается только при практически полном открытии маточного зева [4]. В связи с этим окончательную точку в вопросе классификации НИОВ может поставить только создание клинических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Несмотря на неопределенность некоторых аспектов классификации, с практической точки зрения наибольший интерес представляет прогнозирование преждевременного и дородового излития ОПВ. Подобное внимание в первую очередь обусловлено повышением риска развития септических осложнений по мере увеличения длительности безводного промежутка [1, 5]. Кроме того, ДИОВ и ПИОВ достаточно распространенные осложнения беременности: частота ДИОВ (при доношенном сроке) составляет 8–10 %, а ПИОВ (при недоношенном

сроке) — 20–40 % [5]. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) сопровождается увеличением частоты перинатальной смертности в 4 раза, а неонатальной заболеваемости в 3 раза. Это происходит потому, что наиболее частым осложнением ПИОВ являются преждевременные роды и ассоциированные с ними состояния, такие как недоношенность, сепсис и гипоплазия легких [5]. Однако в настоящее время не существует эффективных методов профилактики ПИОВ, поэтому от точности прогноза данного состояния зависит своевременность профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. Возможность прогнозирования ДИОВ не менее значима, так как излитие вод при незрелых родových путях часто сопровождается развитием аномалий родовой деятельности, дистресса плода, хориоамнионита, нередко — возникновением кефалогематом и выпадением мелких частей плода. Слабость родовой деятельности на фоне несвоевременного разрыва плодного пузыря регистрируют примерно у 60,5 % рожениц [6]. Широкий спектр осложнений при НИОВ влияет на частоту родоразрешения путем операции кесарева сечения, которое также является важным фактором риска послеродовых инфекционных осложнений, повышая их частоту в 5–20 раз [7]. Эффективность прогноза времени наступления ДИОВ определяет возможность превентивной подготовки родовых путей при достижении доношенного срока гестации, что гипотетически позволит снизить частоту не только материнской и перинатальной заболеваемости, но и оперативного родоразрешения.

Цель исследования заключалась в изучении возможностей прогнозирования НИОВ на современном этапе. В ходе исследования проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной прогнозированию НИОВ. В исследовании использованы такие информационные базы, как eLIBRARY, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library и ФИПС, с момента создания до декабря 2020 г.

Оценка факторов риска несвоевременного излития околоплодных вод

В течение многих лет в Российской Федерации выделяют группы риска, в том числе определяющие вероятность развития НИОВ [4]. Принято выделять материнские, плодовые и маточно-плацентарные факторы риска. К материнским факторам риска относят воспалительные заболевания женских половых органов и инфекции, передаваемые половым путем; ПИОВ во время предшествующей беременности (риск рецидива в подобном случае составляет 16–32 %); развитие маточного кровотечения во время данной беременности; длительная терапия глюкокортикоидами; системные заболевания соединительной ткани; истмико-цервикальная недостаточность. Согласно результатам Г.Э. Гусейновой

и З.С. Ходжаевой ПРПО наблюдается чаще у первобеременных первородящих женщин, соматически отягощенных частыми респираторными и одонтогенными воспалительными заболеваниями. Кроме того, ПИОВ часто происходит на фоне заболеваний шейки и миомы матки [8]. Маточно-плацентарными факторами риска являются отслойка плаценты, которая в 10–15 % случаев осложняется НИОВ; аномалии развития матки; внутриамниальная инфекция [5, 6]. Плодовыми факторами риска считают неправильное положение и предлежание плода; многоплодную беременность, осложняющую ПИОВ в 7–10 % случаев. К особой группе риска относят травмы и ятрогенные инвазивные вмешательства (амниоцентез, акушерский серкляж и т. д.) [6]. Согласно проспективному исследованию D. Bouvier и соавт., включавшему практически 7000 случаев родов, специфическими факторами риска для ПИОВ являются дефицит массы тела (ОШ 2,00; 95 % ДИ 1,09–3,67; $p < 0,05$), ПИОВ во время предыдущей беременности (ОШ 2,75; 95 % ДИ 1,19–6,36; $p < 0,05$), первые роды (ОШ 2,52; 95 % ДИ 1,77–3,60; $p < 0,05$), гестационный сахарный диабет (ОШ 1,87; 95 % ДИ 1,16–2,99; $p < 0,05$) и низкий уровень образования (ОШ 2,39; 95 % ДИ 1,20–4,78; $p < 0,05$) [9]. Однако для беременных с ПРПО чаще характерно сочетание нескольких факторов риска при данной беременности [8]. Существует и другой подход, который предполагает выделение факторов, относящихся к прошлым и настоящей беременности [10]. Однако способ классификации не имеет принципиального значения в определении вероятности НИОВ. Кроме того, несмотря на общеизвестность описанных факторов риска, в настоящее время нет возможности точно предсказать время наступления НИОВ, что в первую очередь связано с его многофакторной этиологией. Согласно E. Lorthe у подавляющего большинства пациенток с ПИОВ факторы риска отсутствуют, а индивидуальное прогнозирование на основании оценки факторов риска и меры первичной профилактики не доказали свою эффективность [11].

Поскольку отсутствуют убедительные данные о возможности прогнозирования времени наступления НИОВ на основании оценки факторов риска, в настоящее время большее значение имеют диагностические мероприятия. По мнению некоторых авторов, основная причина НИОВ состоит в особенностях строения нитей коллагена плодных оболочек, которые определяют их механо-биологические свойства, другие — не включают роли экспрессии длинноцепочечных некодирующих РНК, регулирующих работу матричных РНК и тем самым влияющих на активность пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [12–15]. Часть авторов считает, что наибольшую роль в инициации ПРПО играют механизмы, опосредованные интенсивным старением клеток на фоне оксидативного стресса, индикаторами которого в плодных оболочках могут быть укорочение теломер ДНК лейкоцитов, увеличение

активности фосфо-р38 митоген-активирующей протеинкиназы, снижение активности антиоксидантных ферментов и т. д. [16–19]. Безусловно, прямое изучение тканей плодного пузыря или структуры ОПВ могло бы обеспечить точную информацию о вероятности НИОВ. Однако, учитывая стремление современной медицины к малоинвазивным технологиям, в рамках изучаемой проблемы предпочтительнее следует более доступные, достоверные, но менее инвазивные технологии. Необходимо помнить, что инвазивные процедуры, такие как амниоцентез или биопсия местных тканей с целью определения значимых маркеров, сами могут служить причиной развития НИОВ [6, 20]. Именно поэтому сегодня наряду с инструментальными и клиническими методами исследования отдаются предпочтение наиболее доступным для анализа биологическим жидкостям или тканям организма, в том числе цельной крови / сыворотке / плазме, слюне, моче, буккальному эпителию и цервико-вагинальному содержанию.

Оценка вероятности несвоевременного излития околоплодных вод путем анализа цервико-вагинального содержимого

Поскольку основным фактором риска НИОВ является интраамниальная и ассоциированная с ней инфекция, немаловажное значение в оценке прогноза принадлежит анализу цервико-вагинального содержимого. Так, М.А. Каганова и соавт. указывают, что у пациенток с бактериальным вагинозом в 2,6–3,8 раза чаще регистрируют ДИОВ, но не всегда диагностика дисбиоза влагалища служит значимым предиктором [21]. Наиболее перспективно в данном случае исследование состояния биоценоза цервикального канала как наиболее значимого барьера, отграничивающего полость матки от внешней среды и биоценоза влагалища. Для определения вероятности ДИОВ авторы с помощью диагностической панели Фемофлор-16 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени проводили анализ мазка из цервикального канала на доношенном сроке беременности. Снижение уровня *Lactobacillus* spp. менее 99,3 %, увеличение уровня *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. более 0,08 % и *Megasphaera* spp. / *Veilonella* spp. / *Dialister* spp. более 0,06 %, по мнению авторов, свидетельствуют о высоком риске ДИОВ (табл. 1).

Индекс точности прогноза при одновременном наличии всех трех значимых показателей составляет 78,7 % [21]. Это объясняется тем, что дисбиоз приводит к стимуляции апоптоза и коллагенолитической активности матричных металлопротеиназ плодных оболочек. Наиболее часто ДИОВ происходит на фоне преобладания анаэробной флоры, снижения концентрации *Lactobacillus* spp. и появления *Raoultella* spp. в соскобе из цервикального канала [22].

Таблица 1. Оценка показателей мазка из цервикального канала при прогнозировании дородового излития околоплодных вод

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>Lactobacillus</i> spp. менее 99,3 %	75,0	68,0
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp. более 0,08 %	64,3	73,7
<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veilonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp. более 0,06 %	66,7	52,6
Одновременное наличие трех вышеперечисленных показателей	85,5	68,4

Между тем, согласно Т.Н. Погореловой и соавт., изучение влагиалищного содержимого также обладает достаточной прогностической значимостью [23]. Исследователи полагают, что оценка активности нейтраминидазы в содержимом влагиалища представляет наиболее патогенетически обоснованный тест. О высокой вероятности ПИОВ, согласно данным авторов, свидетельствует величина активности нейтраминидазы, равная 2,5 ммоль/л и более. Определение активности указанного фермента позволяет со 100 % точностью прогнозировать развитие ПИОВ [23]. Безусловно, данное заключение необходимо подтвердить в ходе многоцентровых исследований. При этом перспективность данного показателя не вызывает никаких сомнений.

Оценка вероятности преждевременного излития околоплодных вод на основании анализа наиболее доступных для забора сред организма

На данный момент опубликовано большое число работ, посвященных изучению роли цитокинов в прогнозировании НИОВ. Некоторые авторы считают, что наибольшими прогностическими возможностями обладает оценка уровня интерлейкинов (ИЛ) в амниотической жидкости. В частности, R.M. Holsi и соавт. полагают, что увеличение уровня ИЛ-8 и ИЛ-6 в амниотической жидкости свидетельствует о высокой вероятности ПРПО [24]. Провоспалительные ИЛ, будучи представителями семейства хемокинов, стимулируют хемотаксис нейтрофилов, изменение формы клетки, полимеризацию и дегрануляцию актина, увеличивают продукцию активных форм кислорода в ответ на различные индукторы. Привлеченные в очаг воспаления нейтрофилы в свою очередь усиливают продукцию эластазы, повреждающей плодные оболочки [25]. При этом забор амниотической

жидкости является независимым фактором риска ПИОВ за счет своей инвазивности, что не позволяет выполнять подобные измерения у широкого круга пациентов. Кроме того, обращает на себя внимание, что уровень цитокинов при преждевременном и своевременном излитии околоплодных вод (СИОВ) различен ($p < 0,05$) как в сыворотке крови, так и в амниотической жидкости (табл. 2.) [25].

Увеличение содержания ИЛ-8 и ФНО- α свидетельствует о патологических нарушениях в цитокиновой сети плодово-плацентарного комплекса, что, вероятно, связано с прогрессированием неинфекционного воспалительного процесса [25]. Скоординированное увеличение концентрации ФНО- α и ИЛ-8 как в амниотической жидкости, так и в сыворотке крови ставит под вопрос необходимость инвазивных вмешательств для составления соответствующего прогноза. Анализ крови более доступен и не вызывает стрессовых реакций у беременной, в силу этого ему можно отдать предпочтение.

Вместе с тем Н.Ю. Сотникова и соавт. получили диаметрально противоположные результаты: для ПИОВ был характерен уровень ИЛ-8, равный 15,4 нг/мл и менее, определенный в сыворотке крови на сроке гестации 32–36 нед. Уменьшение содержания ИЛ-8 в периферической крови у пациенток с ПИОВ, по мнению исследователей, отражает переключение выработки ИЛ-8 с системного уровня на локальный, что приводит к процессу, запускающему данную патологию. Согласно представленным данным способ прост в исполнении и позволяет с высокой точностью (86 %), чувствительностью (90 %) и специфичностью (81 %) прогнозировать развитие ПИОВ [26]. Длительность определения уровня ИЛ-8 по данной методике не превышает 2 ч, поэтому она может быть широко использована.

Согласно результатам S.M. Lee и соавт., которые оценивали содержание ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, MIP-1 α и MIP-1 β

Таблица 2. Содержание цитокинов при своевременном и преждевременном излитии околоплодных вод

Цитокин	Сыворотка периферической крови		Амниотическая жидкость	
	СИОВ	ПИОВ	СИОВ	ПИОВ
ИЛ-8, пкг/мл	10,6 (95 % ДИ 8,0–23,1)	13,0 (95 % ДИ 9,0–58,2)	7668,3 (95 % ДИ 2053,3–24774,2)	11687,2 (95 % ДИ 908,4–26335,9)
ФНО- α , пкг/мл	11,9 (95 % ДИ 8,3–22,6)	15,7 (95 % ДИ 9,0–65,2)	4964,6 (95 % ДИ 660,7–9286,2)	7100,3 (95 % ДИ 867,8–14171,0)

Примечание. СИОВ — своевременное излитие околоплодных вод; ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; ДИ — доверительный интервал.

в плазме материнской крови, цервико-вагинальном содержимом и амниотической жидкости, уровни указанных провоспалительных цитокинов в цервико-вагинальном содержимом достоверно коррелировали с таковыми в амниотической жидкости, но слабо коррелировали с их уровнями в плазме крови [27]. Данный факт ставит под сомнение значимость указанных прогностических маркеров плазмы крови. Согласно S. Ronzoni и соавт., уровень эндотоксина (ЕАА) в крови у женщин с ПИОВ, равный $0,43 \pm 0,18$, в 1,2 раза превышает референсные значения ($p < 0,02$), что делает его многообещающим биопредиктором ПИОВ [28]. Турецкие ученые H. Ozturk и соавт. указывают, что сочетанное увеличение во II триместре беременности уровня сывороточного альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) относительно референсных значений имеет значимую взаимосвязь с ПИОВ ($p = 0,001$). Однако изолированное увеличение уровня ХГЧ или АФП не было значимо связано с развитием ПИОВ ($p > 0,05$) [29]. Напротив, D. Basbug и соавт. подтверждают наличие значимой взаимосвязи между изолированным увеличением уровня сывороточного АФП и высокой частотой ПИОВ [30]. По мнению H.D. Zhang и соавт., снижение уровня сывороточной меди также может являться значимым предиктором ПИОВ. Согласно полученным данным уровень сывороточной меди коррелирует с концентрацией в амниотической жидкости меди, лизилоксидазы (ЛОХ) и коллагена III типа при ПИОВ на недоношенном сроке беременности. При доношенном сроке беременности корреляция отсутствует, что объясняется большей интенсивностью дегенерации плодного пузыря в ответ на увеличение объема полости матки [31]. Исследование китайских ученых показало, что риск развития ПИОВ коррелирует с концентрацией свинца в моче матери (ОШ 1,51; 95 % ДИ 1,27–1,80; $p < 0,05$). Кроме того, ученые обращают внимание на то, что связь между концентрацией свинца и ПИОВ более выражена у первородящих женщин ($p < 0,01$). Определение данной взаимосвязи свидетельствует скорее о том, что воздействие свинца на организм матери выступает фактором риска ПИОВ, но, к сожалению, не позволяет считать увеличение содержания свинца в моче универсальным предиктором ПИОВ в общей популяции [32].

Децидуальная оболочка служит источником тканевого фактора (ТФ) — одного из самых сильных природных прокоагулянтов. Следовательно, прогрессирование

деградации структуры плодного пузыря может сопровождаться увеличением концентрации ТФ. Ингибитор ТФ, напротив, оказывает протективное действие, препятствуя высвобождению ТФ. O. Egez и соавт. сообщают, что средняя концентрация ТФ в плазме крови у женщин с ПИОВ практически в 1,3 раза превышает референсные значения ($p = 0,001$), а содержание ингибитора ТФ — в 1,1 раза ниже, чем у женщин с нормальным течением беременности ($p = 0,02$). Кроме того, авторы установили независимость концентраций как ингибитора, так и ТФ от срока гестации и развития интраамниальной инфекции [33].

Оценка вероятности преждевременного излития околоплодных вод на основании экспрессии сигнальных молекул

Согласно данным М.Х. Афанасьевой и соавт. уровень экспрессии матриксной металлопротеиназы (ММП) -9, коннексинов-37 и -40, фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в буккальном эпителии следует рассматривать в качестве неинвазивных маркеров прогнозирования ПИОВ [34] (табл. 3).

Результаты данного исследования согласуются с мнением ряда авторов, полагающих, что ПИОВ происходит в результате деструкции коллагеновых волокон плодных оболочек под действием ММП [35, 36]. Между тем в плодных оболочках содержатся тканевые ингибиторы матриксной металлопротеиназы (ТИММП), которые путем ковалентного соединения с ММП ослабляют их ферментативную активность [34]. Следовательно, повышение концентрации ММП и снижение уровня ТИММП сопровождается увеличением риска ПИОВ. Так, В.М. Болотских показал, что при ПИОВ площадь ($5413,1 \pm 343,0$ усл. ед.) и оптическая плотность ($0,8 \pm 0,04$ усл. ед.) экспрессии ММП-1 в последе были достоверно выше ($p < 0,001$), чем при СИОВ, а аналогичные показатели экспрессии ТИММП-1, напротив, достоверно ниже ($p < 0,001$). Площадь экспрессии ТИММП-1 при ПИОВ составила $1945,2 \pm 65,5$ усл. ед., а оптическая плотность — $0,2 \pm 0,05$ усл. ед. [37]. Согласно данным М. Tchirikov и соавт., не менее важную роль в генезе ПИОВ играет ММП-8, которая воздействует преимущественно на коллаген I типа [38]. R. Menonet и соавт. в качестве потенциального пре-

Таблица 3. Оценка степени параллелизма изменения экспрессии сигнальных молекул в амниотической жидкости и буккальном эпителии

Сигнальная молекула	Коэффициент корреляции Пирсона	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
ММП-9	0,76	Высокая прямая	<0,05
Коннексин-37	0,25	Слабая прямая	<0,05
Коннексин-40	-0,28	Слабая обратная	<0,05
VEGF	0,72	Высокая прямая	<0,05

Примечание. ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9; VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия.

диктора ПИОВ рассматривали детектируемую активность ММП-9 слюны: наивысшая активность ММП-9 ($2,5 \pm 1,7$ усл. ед.) наблюдалась при ПИОВ, высокая активность ($2,1 \pm 1,6$ усл. ед.) — при ДИОВ, в норме же ее активность не превышает 2,0 усл. ед. [39]. В случае подтверждения описанной закономерности при исследовании достаточно большой выборки, можно использовать данный тест в качестве скринингового. VEGF отвечает за восстановление нарушенного кровоснабжения тканей при развитии повреждения. Z.A. Savasan и соавт. доказали, что для ПИОВ характерна более низкая концентрация VEGF в амниотической жидкости, которая, согласно данным М.Х. Афанасьевой, имеет высокую силу связи с ее концентрацией в буккальном эпителии [34, 40]. Коннексины, обеспечивая метаболическую кооперацию соседних клеток, также участвуют в процессах стабилизации амниотической мембраны. Следовательно, результаты исследования авторов обоснованы не только со статистической, но и с патофизиологической точки зрения. В связи с неинвазивностью и безболезненностью процедуры забора буккального эпителия прогнозирование ПИОВ на основе оценки уровня экспрессии сигнальных молекул представляется достаточно перспективным [34].

Инструментальные методы оценки вероятности несвоевременного излития околоплодных вод

Согласно данным А.М. Громовой и А.З. Хасина прогнозировать ДИОВ возможно на основании резистоцервикометрии. Авторы проводили гистерографию в течение 10–15 мин у женщин с доношенным сроком беременности, при этом датчик гистерографа располагали на передней брюшной стенке в проекционной зоне дна и нижнего сегмента матки, внутримышечно в верхне-наружный квадрант ягодицы вводили 0,09–0,11 МЕ раствора окситоцина. После введения раствора окситоцина сократительную активность матки в области дна и нижнего сегмента регистрировали в течение 10–15 мин. Если величина сопротивления шейки матки составляет более 240 Ом, а отношение эффективности сократительной активности матки в области нижнего сегмента к таковой в области дна превышает 0,52, прогнозируют ДИОВ. Согласно приведенным авторами результатам чувствительность выявленной закономерности составляет 87 %, специфичность — 100 %, а точность — 90 % [41]. К недостаткам способа следует отнести его трудоемкость и инвазивность, которые не позволяют использовать его в качестве скринингового. Поэтому определенный интерес представляет оценка возможности прогнозирования ПИОВ за счет оценки параметров ультразвукового исследования.

При оценке значимости ультразвуковых маркеров А.О. Odibo и соавт. установили, что ПИОВ часто

сочетается с укорочением шейки матки менее 25 мм ($p < 0,001$) и открытием цервикального канала более чем на 25 % ($p < 0,001$). Это, вероятно, обусловлено тем, что укорочение и открытие шейки матки приводит к пролабированию плодного пузыря, увеличению контакта плодных оболочек с микрофлорой влажной поверхности с последующей активацией коллагенолиза. Согласно данным авторов, укорочение шейки матки менее 25 мм на сроке беременности менее 35 нед. сопровождается увеличением риска ПИОВ практически в 8 раз (ОШ 7,9; 95 % ДИ 3,6–17,5; $p < 0,05$), а на сроке менее 32 нед. — в 10 раз (ОШ 10,1; 95 % ДИ 3,2–32,0; $p < 0,05$). Чувствительность и специфичность данной закономерности на сроке беременности менее 35 нед. составляет 73 и 69 %, а на сроке менее 32 нед. — 85 и 68 % соответственно [42]. М.Т. Canda и соавт. определили, что превышение длины носовой кости плода более 95-го перцентиля часто сочетается с ПИОВ (точность данного наблюдения составляет 94 %, $p = 0,001$), тогда как превышение 99-го перцентиля статистически значимо связано с преждевременными родами и маловодием (точность — 95 %, $p = 0,006$; точность — 97 %; $p = 0,014$ соответственно) [43].

Оценка вероятности преждевременного излития околоплодных вод на основании анализа генетической предрасположенности

В.В. Астафьев и соавт. считают, что высокая степень ассоциации ПИОВ с нейрциркуляторной дистонией по гипотоническому типу и недифференцированной дисплазией соединительной ткани обосновывает целесообразность поиска генетических предикторов ПИОВ [44, 45]. Поиск полиморфизмов генов, ассоциированных с ПИОВ, позволяет выделить группу женщин с немодифицируемыми факторами риска [44]. Данная группа наиболее уязвима к неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды, поэтому за ней необходимо более тщательное динамическое наблюдение. Однако генетические аспекты развития ПИОВ до настоящего времени недостаточно изучены, что, вероятно, связано со сложностью патогенеза [12].

Согласно данным В.М. Болотских, носительство аллеля –308А гена *TNFA1* снижает риск развития ПИОВ более чем в 2 раза (ОШ 2,1; ДИ 95 % 1,16–4,03; $p < 0,05$), что определяет его протективную роль в отношении ПИОВ. Между тем генотип –308G/–308G в 1,4 раза чаще встречается при ПИОВ ($p = 0,02$). Носительство генотипа GSTT 1 0/0 повышает риск развития ПИОВ более чем в 2 раза (ОШ 2,2; ДИ 95 % 1,0–4,9; $p \leq 0,05$) [37]. Н. Wang и соавт. выявили статистически значимую связь между тремя гаплотипами минорных аллелей (–799T / –381A / + 17C; –799C / –381G / + 17G; –799T / –381G / + 17G), определяющими высокую активность промотора ММП-8 в клетках трофобласта,

и ПИОВ (ОШ 4,63; $p < 0,001$), тогда как промотор главного аллеля (–799С / –381А / + 17С) оказался протективным (ОШ 0,52; $p < 0,001$). При этом ни один из минорных аллелей не был изолированно связан с ПИОВ [46]. В настоящее время ряд авторов установили связь между ПИОВ и полиморфизмом в генах системы гемостаза и обмена фолатов [47, 48]. Так, по данным М.Г. Николаева и соавт., полиморфизм в гене *PAI-1* (–675 5G/4G) является значимым фактором риска ПИОВ при доношенной беременности: гетерозиготное носительство полиморфизма *PAI-1* повышает риск в 3,6 раза, а гомозиготное — в 1,7 раза [48]. Т. Fujimoto и соавт. пришли к выводу, что аллель 2G имеет более сильную промоторную активность в клетках амниона, повышая чувствительность клеток амниона к ММП-1 и способствуя тем самым развитию ДИОВ [49]. О десятикратном увеличении экспрессии гена *ММП-2* при ПРПО свидетельствует исследование S.J. Fortunato и соавт. По мнению авторов, существует высокая вероятность, что увеличение продукции ММП-2 вызвано активацией экспрессии проапоптозных генов *p53* и *bax* и подавлением экспрессии антиапоптозного гена *bcl-2* [12, 50]. S. Sagol и соавт. не подтвердили, что апоптоз при ПИОВ опосредован генами *bcl-2* и *bax* [51]. Однако, несмотря на противоречивость данных, возможность определения генетической детерминации ПИОВ весьма актуальна, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баскетт Т.Ф., Калдер Э.А., Арулкумаран С. Оперативное акушерство Манро Керра. Москва: Рид Элсивер, 2015.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
3. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И. Акушерство: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
4. Айламазян Э.К., Тарасова М.А., Баранов В.С. и др. Акушерство: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
5. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Преждевременное излитие вод // Акушерство и гинекология. 2013. № 9. С. 123–134.
6. Борщева А.А., Перцева Г.М., Логинов И.А. Факторы риска и исход родов при несвоевременном излитии околоплодных вод // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 5. С. 10–13. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-10-13
7. Серов В.Н., Адамян Л.В., Артымук Н.В. и др. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода», утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-3190 от 06.05.2014. [дата обращения: 29.12.2020]. Доступ по ссылке: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/kesarevo_sechenie.pdf
8. Гусейнова Г.Э., Ходжаева З.С. Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не существует однозначного мнения относительно классификации, этиологии и патогенеза НИОП, но разработано достаточно большое количество методов, позволяющих прогнозировать развитие данного осложнения. Большинство исследователей считают, что при оценке вероятности несвоевременного разрыва плодного пузыря следует отдать предпочтение комплексному подходу и учитывать результаты нескольких наиболее чувствительных и специфичных методов. Результаты исследований, указывающих на абсолютную прогностическую значимость некоторых предикторов, необходимо проверить в рамках многоцентровых исследований. Подтверждение прогностической ценности отдельных или некоторой совокупности предикторов позволит оптимизировать тактику ведения беременности и родов и в перспективе снизить частоту не только материнской и перинатальной заболеваемости, но и оперативного родоразрешения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о финансировании. Источником финансирования являются личные материальные средства автора.

9. обочек при преждевременных родах // Акушерство и гинекология. 2019. № 8. С. 54–61. DOI: 10.18565/aig.2019.8.54-61
9. Bouvier D., Forest J.C., Blanchon L. et al. Risk factors and outcomes of preterm premature rupture of membranes in a cohort of 6968 pregnant women prospectively recruited // J. Clin. Med. 2019. Vol. 8. No. 11. P. 1987. DOI: 10.3390/jcm8111987
10. Акушерство: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
11. Lorthe E. Epidemiology, risk factors and child prognosis: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines // Gynecol. Obstet. Fert. Senol. 2018. Vol. 46. No. 12. PO. 1004–1021. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.019
12. Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова В.О. Преждевременное излитие околоплодных вод (современные взгляды на этиологию и патогенез, перспективы прогнозирования) // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. 63. № 3. С. 4–11. DOI: 10.17816/JOWD6334-11
13. Hermanns-Le T., Pierard G.E. Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders // Am. J. Clin. Dermatol. 2006. Vol. 7. No. 5. P. 323–326. DOI: 10.2165/00128071-200607050-00006
14. Luo X., Shi Q., Gu Y. et al. LncRNA pathway involved in premature preterm rupture of membrane (PPROM): an epigenomic approach to study the pathogenesis of reproductive disorders // PLoS One. 2013. Vol. 8. No. 11. P. e79897. DOI: 10.1371/journal.pone.0079897
15. Luo X., Pan J., Wang L. et al. Epigenetic regulation of lncRNA connects ubiquitin-proteasome system with infection-

- inflammation in preterm births and preterm premature rupture of membranes // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015. Vol. 15. P. 35. DOI: 10.1186/s12884-015-0460-0
- 16.** Menon R., Yu J., Basanta-Henry P. et al. Short fetal leukocyte telomere length and preterm prelabor rupture of the membranes // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. No. 2. P. e31136. DOI: 10.1371/journal.pone.0031136
- 17.** Menon R., Boldogh I., Hawkins H.K. et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated *in vitro* // *Am. J. Pathol.* 2014. Vol. 184. No. 6. P. 1740–1751. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.011
- 18.** Dutta E.H., Behnia F., Boldogh I. et al. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes // *Mol. Hum. Reprod.* 2016. Vol. 22. No. 2. P. 143–157. DOI: 10.1093/molehr/gav074
- 19.** Romero R., Chaiworapongsa T., Alpay Savasan Z. et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1 // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011. Vol. 24. No. 12. P. 1444–1455. DOI: 10.3109/14767058.2011.591460
- 20.** Abboud P., Zejli A., Mansour G. et al. Amniotic fluid leakage and premature rupture of membranes after amniocentesis. A review of the literature // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2000. Vol. 29. No. 8. P. 741–745.
- 21.** Патент РФ на изобретение № 2739123 / 21.12.20. Бюл. № 36. Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Галкина Д.А. и др. Способ прогноза риска родового излития околоплодных вод при доношенной беременности. [дата обращения: 29.12.2020]. Доступ по ссылке: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2739123&TypeFile=html
- 22.** Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Казакова А.В. и др. Особенности микробиоты цервикального канала при родовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 5. С. 77–84. DOI: 10.18565/aig.2019.5.77-84
- 23.** Патент РФ на изобретение № 2014601/ 15.06.94. Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Орлов В.И., Кружнер И.И. Способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек. [дата обращения: 29.12.2020]. Доступ по ссылке: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2014601&TypeFile=html
- 24.** Holst R.M., Mattsby-Baltzer I., Wennerholm U.B. et al. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2005. Vol. 84. No. 6. P. 551–557. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.00708.x
- 25.** Болотских В.М., Селютин А.В., Сельков С.А. Прогностическое значение определения интерлекинов-6, -8 и фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови и околоплодных водах у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 3. С. 32–36.
- 26.** Патент РФ на изобретение № 2405453 / 10.12.10. Бюл. № 34. Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю., Крошкина Н.В., Таланова И.Е. Способ прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод у беременных. [дата обращения: 29.12.2020]. Доступ по ссылке: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2405453&TypeFile=html
- 27.** Lee S.M., Park K.H., Jung E.Y. et al. Inflammatory proteins in maternal plasma, cervicovaginal and amniotic fluids as predictors of intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. No. 7. P. e0200311. DOI: 10.1371/journal.pone.0200311
- 28.** Ronzoni S., D'Souza R., Shynlova O. et al. Maternal blood endotoxin activity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019. Vol. 32. No. 20. P. 3473–3479. DOI: 10.1080/14767058.2018.1465560
- 29.** Ozturk H., Erkaya S., Altmbas S. et al. The role of unexplained high serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the second trimester to determine poor obstetric outcomes // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 11. No. 3. P. 142–147. DOI: 10.4274/tjod.00922
- 30.** Basbug D., Basbug A., Gulerman C. Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still important predictor for adverse pregnancy outcome? // *Ginekol. Pol.* 2017. Vol. 88. No. 6. P. 325–330. DOI: 10.5603/GP.a2017.0061
- 31.** Zhang H.D., Chen H.C., Shan L.F. Study on the relationship between copper, lysyl oxidase and premature rupture of membranes // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2006. Vol. 41. No. 1. P. 7–11.
- 32.** Huang S., Xia W., Sheng X. et al. Maternal lead exposure and premature rupture of membranes: a birth cohort study in China // *BMJ. Open*. 2018. Vol. 8. No. 7. P. e021565. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021565
- 33.** Erez O., Espinoza J., Chaiworapongsa T. et al. A link between a hemostatic disorder and preterm PROM: a role for tissue factor and tissue factor pathway inhibitor // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2008. Vol. 21. No. 10. P. 732–744. DOI: 10.1080/14767050802361807
- 34.** Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова В.О. Сигнальные молекулы как биомаркеры прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод (клинико-диагностические аспекты) // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65. № 6. С. 19–27. DOI: 10.17816/JOWD65619-27
- 35.** Trentini A., Maritati M., Cervellati C. et al. Vaginal lactoferrin modulates PGE2, MMP-9, MMP-2, and TIMP-1 Amniotic fluid concentrations // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol. 2016. P. 3648719. DOI: 10.1155/2016/3648719
- 36.** Strauss J.F. Extracellular matrix dynamics and fetal membrane rupture // *Reprod. Sci.* 2013. Vol. 20. No. 2. P. 140–153. DOI: 10.1177/1933719111424454
- 37.** Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. Т. 62. № 6. С. 12–18. DOI: 10.17816/JOWD62612-18
- 38.** Tchirikov M., Schlabritz-Loutsevitch N., Maher J. et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome // *J. Perinat. Med.* 2018. Vol. 46. No. 5. P. 465–488. DOI: 10.1515/jpm-2017-0027
- 39.** Menon R., McIntyre J.O., Matrisian L.M., Fortunato S.J. Salivary proteinase activity: a potential biomarker for preterm premature rupture of the membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194. No. 6. P. 1609–1615. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.02.052

40. Savasan Z.A., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2010. Vol. 23. No. 8. P. 828–841. DOI: 10.3109/14767050903440471
41. Патент РФ на изобретение № 2018261 / 30.08.94. Громова А.М., Хасин А.З. Способ прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод. [Patent RUS №2018261 / 30.08.94. [дата обращения: 29.12.2020]. Доступ по ссылке: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2018261&TypeFile=html
42. Odibo A.O., Talucci M., Berghella V. Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk population // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 20. No. 3. P. 245–251. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00759.x
43. Canda M.T., Demir N., Sezer O. Fetal nasal bone length as a novel marker for prediction of adverse perinatal outcomes in the first-trimester of pregnancy // *Balkan. Med. J.* 2017. Vol. 34. No. 2. P. 127–131. DOI: 10.4274/balkanmedj.2016.0133
44. Астафьев В.В., Назарова С.В., Ли А.Д., Подзолкова Н.М. Современное состояние проблемы преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности (обзор литературы) // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2017. Т. 4. № 4. С. 187–193. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-187-193
45. Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Беглов В.И., Зиганшин А.М. Влияние вегетососудистой дистонии на течение беременно-

- сти и исход родов // *Мать и дитя в Кузбассе.* 2015. Т. 61. № 2. С. 59–62.
46. Wang H., Parry S., Macones G. et al. Functionally significant SNP MMP8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM) // *Hum. Mol. Genet.* 2004. Vol. 13. No. 21. P. 2659–2669. DOI: 10.1093/hmg/ddh287
47. Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2016. № 2. С. 128–135.
48. Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е. Роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности // *Бюллетень сибирской медицины.* 2013. Т. 12. № 6. С. 43–47.
49. Fujimoto T., Parry S., Urbanek M. et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter influences amnion cell MMP-1 expression and risk for preterm premature rupture of the fetal membranes // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. No. 8. P. 6296–6302. DOI: 10.1074/jbc.M107865200
50. Fortunato S.J., Menon R., Bryant C., Lombardi S.J. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. No. 6. P. 1468–1476. DOI: 10.1067/mob.2000.107330
51. Sagol S., Sagol O., Ozkal S., Asena U. Role of apoptosis, bcl-2 and bax protein expression in premature rupture of fetal membranes // *J. Reprod. Med.* 2002. Vol. 47. No. 10. P. 809–815.

REFERENCES

1. Baskett TF, Kalder JeA, Arulkumaran S. *Operativnoe akusherstvo Manro Kerra.* Moscow: Rid Jelsiver; 2015. (In Russ.)
2. *Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo.* Ed. by Savel'yeva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinsky VE. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)
3. Strizhakov AN, Ignatko IV, Davydov AI. *Akusherstvo: uchebnik.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)
4. Aylamazyan EK, Tarasova MA, Baranov VS, et al. *Akusherstvo: uchebnik.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)
5. Baev OR, Vasilchenko ON, Kan NE, et al. Clinical guidelines for preterm amniorrhea. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;9:123–134. (In Russ.)
6. Borshcheva AA, Pertseva GM, Loginov IA. Risk factors and outcome of labor at ill-timed discharge of amniotic fluid. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik.* 2017;24(5):10–13. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-10-13
7. Serov VN, Adamyan LV, Artymuk NV, et al. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) "Kesarevo sechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, khirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperatsionnogo perioda", utverzhennye Ministerstvom zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii No. 15-4/10/2-3190 ot 06.05.2014. [cited 2020 Dec 29]. Available from: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/kesarevo_sechenie.pdf. (In Russ.)
8. Guseinova GE, Khodzhaeva ZS. Clinical and anamnestic features of women with preterm premature rupture of membranes. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;(8):54–61. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.8.54-61
9. Bouvier D, Forest JC, Blanchon L, et al. Risk factors and outcomes of preterm premature rupture of membranes in a cohort of 6968 pregnant women prospectively recruited *J Clin Med.* 2019;8(11):1987. DOI: 10.3390/jcm8111987
10. *Akusherstvo: uchebnik.* Ed. by VE Radzinsky, AM Fuks. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)
11. Lorthe E. Epidemiology, risk factors and child prognosis: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(12):1004–1021. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.019
12. Afanas'eva MK, Bolotskikh VM, Polyakova VO. Premature rupture of membranes (modern view to etiology and pathogenesis, prediction perspectives). *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2014;63(3):4–11. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6334-11
13. Hermanns-Le T, Pierard GE. Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(5):323–326. DOI: 10.2165/00128071-200607050-00006
14. Luo X, Shi Q, Gu Y, et al. LncRNA pathway involved in premature preterm rupture of membrane (PPROM): an epigenomic approach to study the pathogenesis of reproductive disorders. *PLoS One.* 2013;8(11):e79897. DOI: 10.1371/journal.pone.0079897
15. Luo X, Pan J, Wang L, et al. Epigenetic regulation of lncRNA connects ubiquitin-proteasome system with infection-inflammation in preterm births and preterm premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:35. DOI: 10.1186/s12884-015-0460-0
16. Menon R, Yu J, Basanta-Henry P, et al. Short fetal leukocyte telomere length and preterm prelabor rupture of the membranes. *PLoS One.* 2012;7(2):e31136. DOI: 10.1371/journal.pone.0031136

17. Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated *in vitro*. *Am J Pathol*. 2014;184(6):1740–1751. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.02.011
18. Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, et al. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(2):143–157. DOI: 10.1093/molehr/gav074
19. Romero R, Chaiworapongsa T, Alpay Savasan Z, et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(12):1444–1455. DOI: 10.3109/14767058.2011.591460
20. Abboud P, Zejli A, Mansour G, et al. Amniotic fluid leakage and premature rupture of membranes after amniocentesis. A review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2000;29(8):741–745.
21. Patent RUS No. 2739123 / 21.12.20. Byul. No. 36. Kaganova MA, Spiridonova NV, Galkina DA, et al. Sposob prognoza riska dorodovogo izlitiya okolo plodnykh vod pri donoshennoy beremennosti [cited 2020 Dec 29]. Available from: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2739123&TypeFile=html. (In Russ.)
22. Kaganova MA, Spiridonova NV, Kazakova AV, et al. Features of the cervical canal microbiota in prenatal amniorrhea and full-term pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(5):77–84. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.77-84
23. Patent RUS No. 2014601/ 15.06.94. Pogorelova TN, Drukner NA, Orlov VI, Krukner II. Sposob prognozirovaniya prezhdevremennogo razryva plodnykh obolochek. [cited 2020 Dec 29]. Available from: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2014601&TypeFile=html. (In Russ.)
24. Holst RM, Mattsby-Baltzer I, Wennerholm UB, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(6):551–557. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.00708.x
25. Bolotskikh VM, Selyutin AV, Selkov SA. Prognostic value of the determination of interleukins-6, -8, and tumor necrosis factor- α in the serum and amniotic fluid of patients with early amniorrhea. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;(3):32–36. (In Russ.)
26. Patent RUS No. 2405453/ 10.12.10. Byul. No. 34. Sotnikova NYu, Borzova NYu, Kroshkina NV, Talanova IE. Sposob prognozirovaniya prezhdevremennogo izlitiya okolo plodnykh vod u beremennykh. [cited 2020 Dec 29]. Available from: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2405453&TypeFile=html. (In Russ.)
27. Lee SM, Park KH, Jung EY, et al. Inflammatory proteins in maternal plasma, cervicovaginal and amniotic fluids as predictors of intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200311. DOI: 10.1371/journal.pone.0200311
28. Ronzoni S, D'Souza R, Shynlova O, et al. Maternal blood endotoxin activity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(20):3473–3479. DOI: 10.1080/14767058.2018.1465560
29. Ozturk H, Erkaya S, Altmbas S, et al. The role of unexplained high serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the second trimester to determine poor obstetric outcomes. *Turk J Obstet Gynecol*. 2014;11(3):142–147. DOI: 10.4274/tjod.00922
30. Basbug D, Basbug A, Gulerman C. Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still important predictor for adverse pregnancy outcome? *Ginekol Pol*. 2017;88(6):325–330. DOI: 10.5603/GP.a2017.0061
31. Zhang HD, Chen HC, Shan LF. Study on the relationship between copper, lysyl oxidase and premature rupture of membranes. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2006;41(1):7–11.
32. Huang S, Xia W, Sheng X, et al. Maternal lead exposure and premature rupture of membranes: a birth cohort study in China. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021565. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021565
33. Erez O, Espinoza J, Chaiworapongsa T, et al. A link between a hemostatic disorder and preterm PROM: a role for tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(10):732–744. DOI: 10.1080/14767050802361807
34. Afanasyeva MH, Bolotskikh VM, Polyakova VO. Signal molecules as biomarkers of prediction of the premature rupture of membranes (clinodiagnostic aspects). *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(6):19–27. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD65619-27
35. Trentini A, Maritati M, Cervellati C, et al. Vaginal lactoferrin modulates PGE2, MMP-9, MMP-2, and TIMP-1 Amniotic fluid concentrations. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3648719. DOI: 10.1155/2016/3648719
36. Strauss JF. Extracellular matrix dynamics and fetal membrane rupture. *Reprod Sci*. 2013;20(2):140–153. DOI: 10.1177/1933719111424454
37. Bolotsky VM. Premature rupture of membranes in term pregnancy: prognosis, pathogenesis, management of pregnancy and labor. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(6):12–18. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD62612-18
38. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med*. 2018;46(5):465–488. DOI: 10.1515/jpm-2017-0027
39. Menon R, McIntyre JO, Matrisian LM, Fortunato SJ. Salivary proteinase activity: a potential biomarker for preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(6):1609–1615. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.02.052
40. Savasan ZA, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(8):828–841. DOI: 10.3109/14767050903440471
41. Patent RUS No. 2018261 / 30.08.94. Gromova AM, Khasin AZ. Sposob prognozirovaniya prezhdevremennogo izlitiya okolo plodnykh vod. [cited 2020 Dec 29]. Available from: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2018261&TypeFile=html. (In Russ.)
42. Odibo AO, Talucci M, Berghella V. Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(3):245–251. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00759.x
43. Canda MT, Demir N, Sezer O. Fetal nasal bone length as a novel marker for prediction of adverse perinatal outcomes in the first-trimester of pregnancy. *Balkan Med J*. 2017;34(2):127–131. DOI: 10.4274/balkanmedj.2016.0133

44. Astaf'ev VV, Nazarov SV, Li AD, Podzolkova NM. Modern condition of the problem of the premature rupture of membranes during full-term pregnancy (Review of literature). *VF Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017;4(4):187–193. (In Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-187-193

45. Kulavskij VA, Kulavskij EV, Beglov VI, Ziganshin AM. Influence dystonia on pregnancy and birth outcomes. *Mat' i ditja v Kuzbasse*. 2015;61(2):59–62. (In Russ.)

46. Wang H, Parry S, Macones G, et al. Functionally significant SNP MMP8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Hum Mol Genet*. 2004;13(21):2659–2669. DOI: 10.1093/hmg/ddh287

47. Knjazeva TP. Causes and risk factors of premature rupture of membranes. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2016;2:128–135. (In Russ.)

48. Nikolaeva MG, Serdjuk GV, Grigor'eva EE. The role of type I plasminogen activator inhibitor gene polymorphism as

a risk factor for premature rupture of membranes in full-term pregnancy. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2013;12(6):43–47. (In Russ.)

49. Fujimoto T, Parry S, Urbanek M, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter influences amnion cell MMP-1 expression and risk for preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Biol Chem*. 2002;277(8):6296–6302. DOI: 10.1074/jbc.M107865200

50. Fortunato SJ, Menon R, Bryant C, Lombardi SJ. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1468–1476. DOI: 10.1067/mob.2000.107330

51. Sagol S, Sagol O, Ozkal S, Asena U. Role of apoptosis, bcl-2 and bax protein expression in premature rupture of fetal membranes. *J Reprod Med*. 2002;47(10):809–815.

ОБ АВТОРЕ

Виктор Андреевич Мудров, канд. мед наук, доцент;
адрес: Россия, 672090, Чита, ул. Горького, д. 39А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>;
e-mail: mudrov_viktor@mail.ru

AUTHOR INFO

Viktor A. Mudrov, MD, PhD, Assistant Professor;
address: 39A Gorky str., Chita, 672090, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>;
e-mail: mudrov_viktor@mail.ru