

В. М. Болотских

А РЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА



В. М. Болотских

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Под редакцией академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ,
профессора, доктора медицинских наук
Э. К. Айламазяна



ЭКО • ВЕКТОР

Санкт-Петербург
2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| Список условных сокращений..... | 5 |
| Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 7 |
| 1.1. Этиологические факторы, методы диагностики и профилактики преждевременного излития околоплодных вод | 7 |
| 1.2. Варианты ведения доношенной беременности и родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод | 19 |
| 1.3. Опыт применения синтетических антигестагенов в акушерской практике..... | 32 |
| Глава 2. ОСОБЕННОСТИ РОДОВОГО АКТА, ПОСЛЕРОВОДОГО ПЕРИОДА И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ | 37 |
| 2.1. Клиническое обоснование применения активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке | 37 |
| 2.2. Особенности течения родов у пациенток при спонтанном развитии родовой деятельности в течение трех часов после преждевременного излития околоплодных вод на фоне «зрелой» шейки матки | 49 |
| Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВЕДЕНИЯ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 53 |
| Глава 4. СОВРЕМЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ВЕДЕНИЯ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 56 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Глава 5. | КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВЕДЕНИЯ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ОТ 22 ДО 34 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ) И РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 68 |
| Глава 6. | ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 71 |
| Глава 7. | РОЛЬ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 80 |
| Глава 8. | ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 104 |
| Глава 9. | БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 115 |
| Глава 10. | СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД | 125 |
| Заключение | | 157 |
| Список литературы | | 159 |

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------------|--|
| Арг-Гли-Асп | аргинин – глицин – аспарагиновая кислота |
| A1P | ретиноид |
| AP | андрогены |
| АФП | α -фетопротеин |
| БЭ | буккальный эпителий |
| ГР | глюкокортикоиды |
| ДР | диоксивитамин D ₃ |
| ЕР | эстрогены |
| ИГХ-маркеры | иммуногистохимические маркеры |
| ИММП | ингибиторы матриксной металлопротеиназы |
| ИППП | инфекция, передающаяся половым путем |
| КТГ | кардиотокография |
| ММП | матриксная металлопротеиназа |
| МР | минералокортикоиды |
| ОРВИ | острая респираторная вирусная инфекция |
| ПААГ | полиакриламидный гель |
| ПАМГ-1 | плацентарный α -микроглобулин |
| ПИОВ | преждевременное излитие околоплодных вод |
| ПМ | патогенные микроорганизмы |
| ПОЛ | перекисное окисление липидов |
| ППП | патологический прелиминарный период |
| ПР | прогестины |
| ПЦР-РВ | полимеразно-цепная реакция в реальном времени |
| ПСИФР-1 | протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста |
| ПФ | плазменный фибронектин |
| ПФН | плодовый фибронектин |
| РАС | респираторный дистресс-синдром |
| РНК | рибонуклеиновая кислота |
| СЛ | сурфактант легких |
| СРБ | С-реактивный белок |
| СРВП | синдром реактивного воспаления плода |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| УПМ | условно-патогенная микрофлора |
| ФДЭ | фосфодиэстераза |

| | |
|---------|---|
| ФН | фибронектин |
| цАМФ | циклический аденозинмонофосфат |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЭКГ | электрокардиограмма |
| ЭЭГ | электроэнцефалограмма |
| BPI | бактерицидный/улучшающий проницаемость белок |
| G | гуанин |
| HNP | дефензин нейтрофилов |
| IL | интерлейкин |
| IL-IRA | антагонист рецептора IL |
| MCP-1 | моноцитарный хемотаксический белок-1 |
| MRP | кальпротектин |
| NE | эластаза нейтрофилов |
| SFTPC | сурфактантный протеин С |
| SICAM-1 | soluble intercellular adhesion molecule-1 (растворимая молекула межклеточной адгезии-1) |
| SLPI | секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы |
| sTNF | растворимый рецептор TNF |
| TF | тканевой фактор |
| TFPI | ингибитор пути тканевого фактора |
| TIMP | ингибитор матриксных металлопротеиназ |
| TLR | Toll-подобный рецептор |
| TNF | фактор некроза опухоли |
| VEGF | многофункциональный белок |
| VEGFR | рецепторы VEGF |

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

1.1. Этиологические факторы, методы диагностики и профилактика преждевременного излития околоплодных вод

Преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) называется спонтанный разрыв плодного пузыря до начала регулярных сокращений матки. Ряд авторов называют это состояние «преждевременный разрыв плодных оболочек», что соответствует европейскому термину premature rupture of membranes. Время между разрывом плодных оболочек и рождением плода называется безводным промежутком, а между разрывом плодных оболочек и появлением схваток — латентным безводным периодом.

Роды, осложненные преждевременным излитием околоплодных вод, при доношенной беременности составляют 9,1–19,6, при преждевременных родах (до 37 недель гестации) — 5–35 % и не имеют тенденции к снижению. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что данная патология способствует росту осложнений в родах и в послеродовом периоде со стороны матери, плода и новорожденно-го. Следует также отметить, что ПИОВ в последующих родах происходит с частотой до 20–32 %.

Факторы, приводящие к ПИОВ, обсуждаются до настоящего момента. Несмотря на постоянное внимание ученых к проблеме ПИОВ, этиология данной акушерской патологии остается окончательно не изученной, отсутствуют четкие представления о возможных механизмах разрыва плодных оболочек.

Причины дородового излития околоплодных вод очень разнообразны: патологическая вагинальная флора, инфекция амниотической жидкости, бактериальный вагиноз, изменение гистологической структуры плодных оболочек, истмико-цервикальная недостаточность, функциональная и анатомическая неполноценность нижнего сегмента, отсутствие внутреннего пояса соприкосновения, разделяющего околоплодные воды на передние и задние, что отмечается при многоплодии, многоводии, поперечных и косых положениях плода, тазовых,

особенно ножных предлежаниях (Кира Е. Ф., 1999; Айламазян Э. К., 2010; Mizino M. et al., 1998).

Среди предрасполагающих факторов родового излития околоплодных вод аборт и гинекологические заболевания в анамнезе составили 32,8 %; осложнения, связанные с беременностью, — 24,5 %; инфантилизм и узкий таз — 19,9 % и заболевания, не связанные с беременностью, — 3,5 % случаев (Прилепская В. Н., 2003; Бекманн Ч. Р. и др., 2004; Zhang C. H. et al., 1999).

Помимо этого факторами, способствующими преждевременному излитию околоплодных вод, могут быть экстрагенитальные инфекционные заболевания, предшествующие или сопутствующие беременности; нарушение эндокринной и нервной регуляции функций половых органов; изменения, связанные с бывшими ранее воспалительными заболеваниями и хирургическими вмешательствами; а также различные эмоционально-психические аффекты, толчки и сотрясения, вызывающие рефлекторное сокращение матки (Краснопольский В. И. и др., 1993; Тютюнник В. Л., 2000; Zelop C. M., 2000).

В работе S. Melingos et al. отмечена существенная зависимость между ПИОВ и пониженным атмосферным давлением, хотя и без разграничения случаев доношенной и недоношенной беременности.

Г. М. Савельева и др. (2009) исследовали 556 первородящих рожениц с ПИОВ с одноплодной беременностью и головным предлежанием плода при сроке беременности 37–41 неделя. Выявлено, что ПИОВ предшествовали хронические воспалительные заболевания органов дыхания в 22,7 %, хронический пиелонефрит в 10,6 %, хронический цистит в 4,1 %, гепатиты в 4,5 %. Частота воспалительных заболеваний не отличалась от таковой в популяции. Нарушение менструальной функции в анамнезе было у 8,3 % женщин, воспалительные заболевания репродуктивных органов в 17,6 %. Заболевания, передаваемые половым путем, отмечены в 21,9 %.

Известны также работы по оценке частоты экстрагенитальной патологии при доношенной беременности и ПИОВ. Так, П. М. Самчук и И. А. Козловская в 2009 г. обследовали 300 женщин с ПИОВ. Авторами было выявлено, что в группе с ПИОВ статистически достоверно чаще встречается хронический пиелонефрит (в 29,3 против 19 % при своевременном излитии) и ожирение (4 и 1 % соответственно).

Многие исследователи (Г. М. Савельева, Е. А. Чернуха, L. Ladfors, F. Arias) считают, что ПИОВ является полиэтиологичной акушерской патологией.

В ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» для выявления факторов риска возникновения ПИОВ исследованы особенности социально-го, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, тече-

ние и характер осложнений настоящей беременности у 855 женщин с ПИОВ (основная группа) и у 716 (контрольная группа) женщин со своевременным излитием околоплодных вод. Пациентки в сравниваемых группах по возрасту и социальному анамнезу не отличались.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза основной и контрольной групп установлено, что ПИОВ достоверно чаще встречается у повторнобеременных в сравнении с первобеременными ($52,8 \pm 1,7$ и $33,4 \pm 1,8$ % соответственно). Также выявлено, что в основной группе по сравнению с контрольной было значимо больше пациенток с двумя и более абортми и выкидышами в анамнезе, а также повторнородящих женщин (табл. 1).

Достоверно больше пациенток в группе с ПИОВ с аномалией развития матки ($3,97 \pm 0,7$ %) по сравнению с контрольной группой ($0,97 \pm 0,4$ %). Очевидно, что данная патология, как и вышеуказанные особенности анамнеза, являются фактором риска ПИОВ.

Таблица 1

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у беременных основной и контрольной групп

| Показатель | Основная группа (n = 855) | | Контрольная группа (n = 716) | |
|--|------------------------------|-------------|---------------------------------|---------------|
| | n | M ± m, % | n | M ± m, % |
| Первобеременные | 399 | 46,7 ± 1,7 | 476 | 66,5 ± 1,8*** |
| Повторнобеременные | 451 | 52,8 ± 1,7 | 239 | 33,4 ± 1,8*** |
| Менархе (годы) | 13,2 ± 1,6 | | 13,5 ± 1,3 | |
| Бесплодие различного генеза | 68 | 7,95 ± 0,9 | 51 | 7,1 ± 0,96 |
| Два аборта и более | 168 | 19,7 ± 1,4 | 54 | 7,5 ± 0,99*** |
| Два выкидыша и более | 104 | 12,2 ± 1,1 | 37 | 5,2 ± 0,8*** |
| Аномалия развития матки (седловидная, двурогая) | 34 | 3,97 ± 0,7 | 7 | 0,97 ± 0,4* |
| Поликистоз яичников | 17 | 1,99 ± 0,48 | 11 | 1,5 ± 0,5 |
| Миома матки | 51 | 5,97 ± 0,81 | 39 | 5,4 ± 0,8 |
| Первородящие | 634 | 74,2 ± 1,5 | 572 | 79,9 ± 1,5** |
| Повторнородящие | 221 | 25,9 ± 1,5 | 144 | 20,1 ± 1,1** |
| Эрозия шейки матки | 41 | 4,8 ± 0,7 | 34 | 4,7 ± 0,8 |

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с соответствующими показателями основной группы.

При сравнительном анализе соматического анамнеза исследуемых групп установлено, что частота встречаемости ПИОВ была достоверно выше в основной группе у пациенток с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит, пиелонефрит беременных), а также у пациенток с сахарным диабетом различного типа (табл. 2).

Таблица 2

**Особенности соматического анамнеза
у беременных основной и контрольной групп**

| Признак | Основная группа (n = 855) | | Контрольная группа (n = 716) | |
|--|------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
| | n | M ± m, % | n | M ± m, % |
| Заболевания щитовидной железы | 26 | 3,04 ± 0,59 | 16 | 2,2 ± 0,6 |
| Ожирение | 112 | 13,1 ± 1,15 | 89 | 12,4 ± 1,2 |
| Варикозная болезнь | 47 | 5,5 ± 0,8 | 52 | 7,3 ± 0,96 |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта | 19 | 2,2 ± 0,5 | 9 | 1,3 ± 0,4 |
| Воспалительные заболевания мочевыделительной системы | 201 | 23,5 ± 1,5 | 126 | 17,6 ± 1,4* |
| Вегетососудистая дистония | 59 | 6,9 ± 0,9 | 67 | 9,4 ± 1,1 |
| Заболевания дыхательной системы | 51 | 5,97 ± 0,8 | 28 | 3,9 ± 0,7 |
| Заболевания органов зрения | 162 | 18,95 ± 1,3 | 107 | 14,9 ± 1,3 |
| Заболевания центральной и периферической нервной системы | 72 | 8,4 ± 0,95 | 68 | 9,5 ± 1,1 |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата | 25 | 2,9 ± 0,6 | 31 | 4,3 ± 0,8 |
| Кожные заболевания | 17 | 1,99 ± 0,48 | 25 | 3,5 ± 0,7 |
| Сахарный диабет | 67 | 7,8 ± 0,9 | 19 | 2,7 ± 0,6** |

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с соответствующими показателями основной группы.

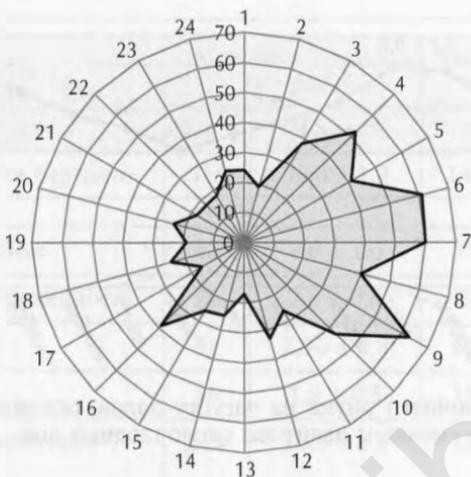


Рис. 1. Циркадные ритмы преждевременного излития околоплодных вод: окружность диаграммы — время суток; радиус — частота (n) преждевременного излития околоплодных вод

При изучении зависимости ПИОВ при доношенном сроке от времени суток получены результаты, отображенные на рисунке 1.

Достоверное увеличение частоты преждевременного излития околоплодных вод происходило в промежутке с 3 до 10 часов ($52,2 \pm 1,9 \%$) по сравнению с интервалами с 10 до 19 часов ($26,6 \pm 1,6 \%$) и с 19 до 3 часов ($21,2 \pm 1,5 \%$).

При распределении изучаемой патологии по временам года выявлено, что реже всего ($21,64 \pm 1,4 \%$) ПИОВ происходило летом, чаще зимой ($25,97 \pm 1,5 \%$) и осенью ($26,78 \pm 1,5 \%$) (табл. 3).

Таблица 3

Влияние сезонного ритма на частоту преждевременного излития околоплодных вод

| Время года | Количество родов, осложнившихся преждевременным излитием околоплодных вод | |
|------------|---|-------------------|
| | $n = 855$ | $M \pm m, \%$ |
| Зима | 222 | $25,97 \pm 1,5^*$ |
| Весна | 219 | $25,61 \pm 1,5$ |
| Осень | 229 | $26,78 \pm 1,5^*$ |
| Лето | 185 | $21,64 \pm 1,4$ |

Примечание: $*p < 0,05$ по сравнению с показателем «Лето».

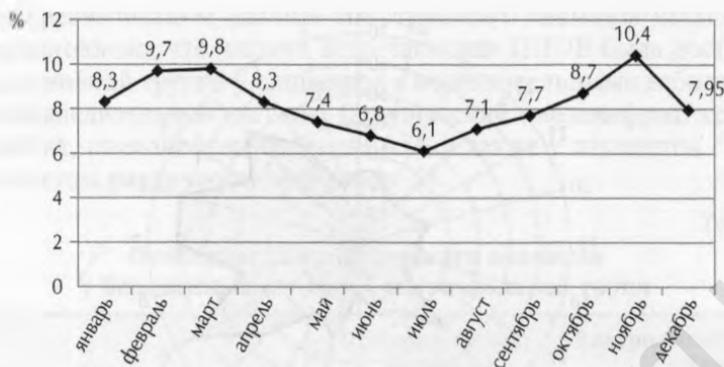


Рис. 2. Влияние сезонного ритма на частоту родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод

Причем чаще всего данное осложнение встречалось в феврале, марте и ноябре, когда обычно происходит обострение хронических заболеваний, вероятно связанное с ухудшением иммунного статуса и проявлениями гиповитаминоза (рис. 2).

При анализе особенностей течения беременности отмечено, что ОРВИ при беременности достоверно чаще встречались при ПИОВ ($17,3 \pm 1,3$ %), чем при своевременном излитии вод ($12,4 \pm 1,2$ %). В основной группе достоверно чаще, чем в контрольной группе, отмечены такие осложнения, как анемия беременных ($20,8 \pm 1,4$ и $12,2 \pm 1,2$ % соответственно), гестоз ($62,5 \pm 1,7$ и $56 \pm 1,9$ %), угроза прерывания беременности ($36,8 \pm 1,7$ и $19,8 \pm 1,5$ %), тазовое предлежание ($9,6 \pm 1,0$ и $5,4 \pm 0,8$ %), многоплодная беременность ($2,8 \pm 0,6$ и $0,4 \pm 0,2$ %), плацентарная недостаточность ($13,9 \pm 1,2$ и $8,1 \pm 1,0$ %). При перенашивании ПИОВ встречалось достоверно реже ($4,8 \pm 0,7$ и $10,3 \pm 1,1$ %) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика течения беременности у пациенток основной и контрольной групп

| Показатель | Основная группа (n = 855) | | Контрольная группа (n = 716) | |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------|
| | n | M ± m, % | n | M ± m, % |
| ОРВИ при беременности | 148 | $17,3 \pm 1,3$ | 89 | $12,4 \pm 1,2^*$ |
| Гестоз | 534 | $62,5 \pm 1,7$ | 401 | $56 \pm 1,9^*$ |
| Анемия беременных (Hb < 100 г/л) | 178 | $20,8 \pm 1,4$ | 87 | $12,2 \pm 1,2^{***}$ |

| Показатель | Основная группа (<i>n</i> = 855) | | Контрольная группа (<i>n</i> = 716) | |
|---|--------------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>m</i> , % | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>m</i> , % |
| Угроза прерывания беременности | 315 | 36,8 ± 1,7 | 142 | 19,8 ± 1,5*** |
| Тазовое предлежание | 82 | 9,6 ± 1,0 | 39 | 5,4 ± 0,8* |
| Многоплодная беременность | 26 | 2,8 ± 0,6 | 3 | 0,4 ± 0,2* |
| Многоводие | 51 | 5,96 ± 0,8 | 61 | 8,5 ± 1,0 |
| Маловодие | 16 | 1,9 ± 0,5 | 10 | 1,4 ± 0,4 |
| Плацентарная недостаточность | 119 | 13,9 ± 1,2 | 58 | 8,1 ± 1,0** |
| Истмико-цервикальная недостаточность | 42 | 4,9 ± 0,7 | 44 | 6,1 ± 0,9 |
| Пренатальная диагностика (при беременности) | 9 | 1,1 ± 0,3 | 14 | 1,96 ± 0,5 |
| Крупный плод | 52 | 6,1 ± 0,8 | 35 | 4,9 ± 0,8 |
| Перенашивание | 41 | 4,8 ± 0,7 | 74 | 10,3 ± 1,1** |

Примечание: **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001 по сравнению с соответствующими показателями основной группы.

Более чем у трети женщин с ПИОВ на разных сроках беременности обнаружена различная урогенитальная инфекция. Причем достоверно чаще в группе с ПИОВ при беременности выявлена уреоплазменная инфекция (16,02 ± 1,3 % — в основной группе и 8,0 ± 1,0 % — в контрольной) (табл. 5).

Таблица 5

**Особенности урогенитальной инфекции
у беременных основной и контрольной групп**

| Показатель | Основная группа (<i>n</i> = 855) | | Контрольная группа (<i>n</i> = 716) | |
|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>m</i> , % | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>m</i> , % |
| Микоплазменная инфекция | 157 | 18,4 ± 1,3 | 134 | 18,7 ± 1,5 |
| Хламидиоз | 78 | 9,1 ± 0,98 | 61 | 8,5 ± 1,0 |

| Показатель | Основная группа (<i>n</i> = 855) | | Контрольная группа (<i>n</i> = 716) | |
|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>m</i> , % | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>m</i> , % |
| Уреаплазменная инфекция | 137 | 16,02 ± 1,3 | 57 | 8,0 ± 1,0*** |
| Генитальный герпес | 8 | 0,9 ± 0,3 | 4 | 0,6 ± 0,3 |
| Кандидозный кольпит | 54 | 6,3 ± 0,8 | 36 | 5,03 ± 0,8 |
| Трихомониаз | 19 | 2,2 ± 0,5 | 9 | 1,3 ± 0,4 |

Примечание: ****p* < 0,001 по сравнению с соответствующими показателями основной группы.

Заслуживает быть отмеченным важность прогнозирования степени риска развития ПИОВ в группе с несвоевременным излитием околоплодных вод при наличии определенных провоцирующих факторов, то есть важно было определить относительный риск (отношение шансов, доверительный интервал). Для этой цели был проведен многофакторный статистический анализ с помощью программы статистики SPSS-19. Повышение относительного риска развития ПИОВ при наличии предрасполагающих факторов представлено в таблице 6.

Таблица 6

Влияние предрасполагающих факторов на развитие преждевременного излития околоплодных вод в основной группе

| Фактор риска | Отношение шансов (Odds Ratio — OR) | Доверительный интервал (Confidence Interval — CI) 95 % | | <i>p</i> |
|--|---------------------------------------|--|-------|----------|
| | | min | max | |
| Повторнобеременные | 2,228 | 1,814 | 2,736 | < 0,001 |
| Два аборта и более | 2,998 | 2,167 | 4,148 | < 0,001 |
| Два выкидыша и более | 2,541 | 1,722 | 3,751 | < 0,001 |
| Аномалия развития матки (седловидная, двурогая) | 4,195 | 1,848 | 9,521 | < 0,01 |
| Повторнородящие | 1,385 | 1,091 | 1,757 | < 0,01 |
| Воспалительные заболевания мочевыделительной системы | 1,439 | 1,122 | 1,846 | < 0,01 |

| Фактор риска | Отношение шансов (Odds Ratio — OR) | Доверительный интервал (Confidence Interval — CI) 95 % | | p |
|--------------------------------|------------------------------------|--|--------|---------|
| | | min | max | |
| Сахарный диабет | 3,119 | 1,855 | 5,244 | < 0,001 |
| ОРВИ при беременности | 1,475 | 1,110 | 1,959 | < 0,01 |
| Гестоз | 1,307 | 1,067 | 1,600 | < 0,05 |
| Анемия беременных | 1,901 | 1,439 | 2,511 | < 0,001 |
| Угроза прерывания беременности | 2,358 | 1,873 | 2,969 | < 0,001 |
| Тазовое предлежание | 1,841 | 1,241 | 2,733 | < 0,01 |
| Многоплодная беременность | 7,454 | 2,247 | 24,730 | < 0,01 |
| Плацентарная недостаточность | 1,834 | 1,317 | 2,554 | < 0,001 |
| Перенашивание | 0,437 | 0,294 | 0,649 | < 0,001 |

По результатам рассчитанного коэффициента соотношения шансов удалось установить, что факторами риска преждевременного излития околоплодных вод явились два и более аборт в анамнезе, два выкидыша и более в анамнезе, многоплодная беременность, аномалия развития матки (седловидная, двурога), угроза прерывания беременности на разных сроках, воспалительные заболевания мочевыделительной системы, сахарный диабет различных типов, гестоз, анемия беременных, тазовое предлежание плода, угроза прерывания беременности, перенесенные ОРВИ в разные сроки беременности, плацентарная недостаточность. В группу риска по развитию ПИОВ вошли повторнобеременные и повторнородящие пациентки. При этом в случае перенашивания беременности риск развития ПИОВ был достоверно снижен.

Таким образом, при сравнительном анализе соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения беременности при ПИОВ, а также частоты ПИОВ в течение суток и года выявлен ряд достоверных различий, говорящих о том, что ПИОВ представляет собой полиэтиологическую акушерскую патологию.

В большинстве случаев (60–70 %) диагноз ПИОВ не вызывает сложностей. Диагностика излития околоплодных вод обычно осно-

вана на наличии внезапно хлынувшего из влагалища потока амниотической жидкости и затем продолжающихся, очень небольшими порциями, выделений. Если водянистые выделения носят непостоянный характер, их необходимо отличать от влагалищных выделений, подтекания мочи или разжижения цервикальной слизи, предшествующих началу родовой деятельности. При небольших, так называемых субклинических разрывах, когда имеется лишь незначительное подтекание околоплодных вод, диагностика может вызывать значительные трудности. Амниотическая жидкость может выделяться по каплям и смешиваться с секретом влагалища. Беременная может не заметить момента подтекания вод, особенно если на фоне воспалительного процесса были обильные выделения из влагалища.

Постановка точного диагноза ПИОВ — ключевой момент для дальнейшей акушерской тактики. Ошибочный диагноз ПИОВ может, с одной стороны, привести к неоправданной госпитализации и последующему родовозбуждению, с другой стороны, к неоправданно долгой выжидательной позиции акушера с большим риском восходящей инфекции.

В этих обстоятельствах многое зависит от тщательно собранного анамнеза. Необходимо получить сведения относительно того, когда и каким образом выделилась жидкость из влагалища, случалось ли подобное раньше, сколько приблизительно жидкости вытекло, какого она была цвета, запаха, консистенции и были ли еще какие-либо особенности.

Обнаружение амниотической жидкости в заднем своде влагалища при осмотре в стерильных зеркалах — наиболее простой метод диагностики ПИОВ. Также можно провести «пробу кашлевого толчка», которая заключается в том, что при осмотре в зеркалах женщину просят покашлять: подтекание жидкости из цервикального канала свидетельствует о ПИОВ. Подтверждением диагноза ПИОВ является отсутствие плодного пузыря при влагалищном исследовании и усиление подтекания вод при отталкивании предлежащей части. Определенную трудность представляет диагностика ПИОВ при незначительном подтекании жидкого содержимого из половых путей при «незрелой» шейке матки, поэтому в сомнительных случаях приходится прибегать к различным лабораторным методам исследования.

С целью уточнения диагноза ПИОВ исследуют мазок, полученный из заднего свода влагалища, на «арборизацию» (феномен папоротника). Для лучшей оценки результатов микроскопическое исследование рекомендуется производить через 10 минут после высыхания мазков. Однако данный метод может давать достаточно большое количество ложноположительных результатов из-за примеси элементов спермы,

отделяемого шейного канала и даже при наличии отпечатков пальцев на предметном стекле. Также можно выполнить нитразиновый тест, который заключается в определении рН влагалищного содержимого. При попадании околоплодных вод во влагалище кислотность вагинального содержимого снижается, что выявляется с помощью нитразиновой тест-полоски. Информативность этих методов снижается по мере увеличения безводного промежутка (Bennett S. E., 1993).

По данным ряда авторов, ультразвуковая визуализация уменьшенного объема амниотической жидкости также может помочь в подтверждении диагноза ПИОВ. Причем контроль индекса амниотической жидкости необходим для решения вопроса о возможности и целесообразности пролонгирования беременности (Buhimschi J. M., 2005). В некоторых случаях ультразвуковые критерии позволяют прогнозировать длительность латентного периода (Park J. S., 2001). Однако до настоящего времени окончательно не определено значение объема амниотической жидкости для диагностики ПИОВ. J. S. Wigglesworth et al. (1987) считают, что при этом нужно учитывать и другие причины возникновения маловодия, такие как врожденные аномалии мочеполового тракта, внутриутробная задержка развития плода. И наоборот, нормальное количество амниотической жидкости также не исключает ПИОВ. В случае гипертонуса матки при ПИОВ необходимо ультразвуковое исследование для исключения преждевременной отслойки плаценты.

W. Gahl et al. (1969) разработали быстрый способ диагностики ПИОВ с помощью определения активности диаминооксидазы. Метод основан на продукции диаминооксидазы клетками плаценты, наличии ее в амниотической жидкости и отсутствии во влагалищном содержимом.

P. R. Koninckx et al. (1981) предложили определять уровень пролактина во влагалищном содержимом для диагностики ПИОВ. Чувствительность этого метода оказалась 94,5 %, а специфичность — 95,4 %.

Плодовый фибронектин (ПФН) — гликопротеин, находящийся в экстраворсинчатом цитотрофобласте плаценты, амниотических оболочках и амниотической жидкости. N. Eriksen et al. (1992), исследуя ПФН при ПИОВ на доношенном сроке, сообщили, что чувствительность данного метода была равна 98,2 %, а специфичность — только 26,8 %. Положительный результат на ПФН выявляет снижение внеклеточной матрицы в системе мать — плод, что чаще предшествует клиническому началу родов, чем ПИОВ. Эта гипотеза основана на наблюдении, что пациенты без ПИОВ, но с положительным результатом на ПФН при определении отделяемого из цервикального канала чаще

родоразрешаются в течение 72 часов, в отличие от пациентов с отрицательным результатом на ПФН. J. Morrison et al. (1993), O. Irion et al. (1994) считают, что выявление ПФН неспецифично для ПИОВ. Однако С. Lockwood et al. (1991) установили, что обнаружение ПФН методом моноклональных антител оказалось более точным в диагностике околоплодных вод, чем определение уровня пролактина, и более практичным, чем определение диаминооксидазы с общей точностью 98 %.

Существует еще один метод диагностики ПИОВ — амниоцентез с введением красителя индигокармина. Данный метод обычно рекомендовали при глубоко недоношенной беременности. Метод достаточно точен, при этом крайне травматичен и может привести к разрыву плодных оболочек. На основании амниоцентеза возможно уточнение диагноза хориоамнионита (по повышенному содержанию лейкоцитов в амниотической жидкости, снижению концентрации глюкозы) или даже окончательное подтверждение внутриутробной инфекции по данным бактериологического исследования амниотической жидкости.

Современные иммунологические методы диагностики ПИОВ основаны на применении антигенспецифичных моноклональных антител для выявления наличия во влажной среде веществ, которые в большом количестве содержатся преимущественно в околоплодных водах. D. A. Guinn et al. (1995) определяли уровень протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1). Данный метод имеет чувствительность 85,4 % и специфичность 92,6 %. Однако он менее точен при следовых количествах амниотической жидкости и требует наличия квалифицированного медицинского персонала.

Одним из наиболее распространенных методов диагностики ПИОВ служит тест Amnisure. Тест определяет плацентарный α -микроглобулин (ПАМГ-1) во влажной среде содержимом. ПАМГ-1 в большом количестве содержится в околоплодных водах (2000–25000 нг/мл). Порог чувствительности теста Amnisure составляет 5 нг/мл, что обеспечивает 99 % точность обнаружения ПИОВ даже при недоношенной беременности (Cousins L. M., 2005; Болотских В. М. и др., 2013). Благодаря высокой чувствительности и специфичности тест Amnisure по праву считают «золотым стандартом» диагностики ПИОВ.

Учитывая большое разнообразие методов диагностики ПИОВ, необходимо использование наиболее чувствительных и специфичных из них, так как установление точного диагноза является залогом правильной тактики ведения беременности и родов у пациенток с ПИОВ.

Вследствие полиэтиологичности ПИОВ универсальных способов по профилактике данной патологии не существует. Однако с целью снижения частоты ПИОВ следует осуществить ряд следующих мероприятий.

1. Выделение групп риска по развитию ПИОВ.
2. Проведение:
 - рациональной предгравидарной подготовки;
 - патогенетической терапии угрозы прерывания беременности с ранних сроков;
 - санации очагов инфекции уrogenитального тракта;
 - своевременной и адекватной терапии сопутствующей соматической патологии.
3. Профилактика:
 - микронутриентной недостаточности;
 - плацентарной недостаточности;
 - анемии беременных;
 - гестозов;
 - абортов.
4. Исключение ятрогенных причин ПИОВ:
 - адекватная и своевременная подготовка к родам;
 - своевременная и профессиональная коррекция истмико-цервикальной недостаточности и др.

В настоящее время продолжают исследования, которые позволят проводить комплексную профилактику преждевременного излития околоплодных вод, что даст возможность снизить частоту данной патологии.

1.2. Варианты ведения доношенной беременности и родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод

ПИОВ способствует затяжному течению родового акта, увеличению частоты послеродовых заболеваний, что служит, по мнению ряда авторов, оправданием выбора активной, а иногда просто агрессивной тактики ведения беременности и родов при данной патологии.

В 70–80-е гг. прошлого столетия в многочисленных зарубежных и особенно в отечественных научных работах было отмечено возрастание гнойно-септических осложнений и заболеваний у женщин при ПИОВ и увеличение внутриутробного инфицирования в три раза при безводном периоде более 12 часов (Altai R., 1979; Mc Gregor J., 1987; Romero R., 1994). Опираясь на эти данные, акушерским сообществом был утвержден термин «длительный безводный период», который подразумевает безводный период 12 и более часов. В связи с полученными в то время установками при безводном периоде 10–11 часов, если в ближайшие часы у роженицы не происходили роды, решался вопрос о кесаревом сечении. Таким образом, показания к оперативному родоразрешению при ПИОВ были достаточно расширены.

Активное ведение родового акта в виде начала родовозбуждения через 2–3 часа после ПИОВ, родостимулирующая терапия в высоком проценте при данной патологии привели к некоторому снижению гнойно-септических осложнений при преждевременном излитии вод. В связи с этим научных исследований в этой области до конца прошлого столетия в нашей стране практически не проводилось. Однако резкое повышение количества аномалий родовой деятельности, гипоксии плода, родового травматизма и частоты кесарева сечения, а также ухудшение перинатальных исходов при вышеуказанном подходе ведения беременности и родов, осложненных ПИОВ, заставило ведущих акушеров-гинекологов вернуться к данной проблеме (Дворянский С. А., 2002; Нурсейтова Л. А., 2006; Тоноян Л. А., 2007; Lin M. G., 2005). Многими учеными также учитывается появление новых и достаточно эффективных антибактериальных препаратов, позволяющих проводить профилактику осложнений, связанных с восходящей и внутриутробной инфекцией (Tampakoudis P., 1996; Lin M. G., 2005).

На сегодняшний день нет единого взгляда на тактику ведения беременности и родов, осложненных ПИОВ, при доношенном сроке гестации. Одни авторы считают целесообразным применение консервативно-выжидательной тактики (Карру К. А., 1982; Hagskog K., 1994; Ennis M. C., 1996; Mozurkewich E., 1999; Zamzami T. Y., 2006). В частности, R. Hjertberg et al. (1996) в своем исследовании показали, что отказ от раннего родовозбуждения на фоне отсутствия биологической готовности и пролонгирование беременности до 24 часов безводного промежутка позволяет снизить частоту аномалий родовой деятельности и гипоксий плода. Авторы предлагают отказаться от родовозбуждения даже при наличии «зрелой» шейки матки, так как это позволяет снизить частоту оперативного родоразрешения и при этом не увеличивает процент инфекционных осложнений у матери и плода.

L. S. Sperling et al. (1993) в своем исследовании сравнивали две группы пациенток с ПИОВ, у которых применяли активно-выжидательную тактику в течение разного времени (родовозбуждение проводили в разные сроки). В одной группе родовозбуждение осуществляли через 6 часов безводного периода, в другой — через 24 часа. Было установлено, что в группе с выжидательной тактикой в течение 24 часов слабость родовой деятельности отмечалась достоверно реже. Разницы между группами по частоте гнойно-септических осложнений обнаружено не было, однако установлена корреляция между нарастанием длительности безводного периода и выявлением хориоамнионита при гистологическом исследовании.

На основании распространенного мнения о том, что нарушение целостности амниона достаточно часто несет угрозу инфицирования

и осложнений для матери и плода, многими авторами предлагается активная тактика раннего родовозбуждения при ПИОВ (Mercer B. M., 1993; Kimber R. C., 1996; Sanchez-Ramos L., 1997; Naef R. W., 1998; Akyol D., 1999). J. Benson-Martin et al. (2006) показали, что родовозбуждение (окситоцином или простагландинами) уменьшает риск некоторых материнских инфекционных осложнений без увеличения частоты кесаревых сечений, а также улучшает состояние новорожденных. Однако авторы установили, что различий по частоте инфекционных осложнений у новорожденных между группами с активной и активно-выжидательной тактикой не было.

В. Р. Tan, М. Е. Hannah (2007) изучали две группы пациенток с ПИОВ: с выжидательной тактикой и ранним родовозбуждением окситоцином. Авторы сделали вывод о достоверном снижении частоты гнойно-септических осложнений у матерей и новорожденных в группе с ранним родовозбуждением окситоцином. Но при этом у данных пациенток отмечен рост процента операций кесарева сечения и увеличение частоты симптомов дистонии шейки матки, в связи с чем возрос процент применения различных методов обезболивания родов.

Е. Mozurkewich (2006) сравнивал исходы родов среди четырех групп пациенток с ПИОВ при различных вариантах ведения. В первой применялась активно-выжидательная тактика, во второй — подготовка к родам вагинальными формами простагландинов E_2 , в третьей осуществлялось родовозбуждение окситоцином, в четвертой проводилась преиндукция родов простагландинами E_1 вагинально (сайтотек). На основании полученных данных автор сделал вывод о преимуществе активно-выжидательной тактики. Достаточно неплохие результаты были получены также в группе при использовании вагинальных форм простагландинов E_2 .

По данным многих зарубежных авторов, у большинства женщин с ПИОВ при доношенном сроке родовая деятельность развивается спонтанно в ближайшее время после разрыва оболочек. По данным М. Энкин (1999) и ряда других авторов, почти 70 % женщин самостоятельно вступают в роды в течение 24 часов после ПИОВ, почти 90 % — в течение 48 часов и 95–98 % женщин в течение 72 часов безводного промежутка. У остальных 2–5 % женщин роды не начинаются и через 7 дней после ПИОВ. Исследователи полагают, что у этих женщин происходит снижение биосинтеза простагландинов и нарушение их метаболизма, вследствие чего наблюдается не только неспособность к развитию спонтанных родов, но часто отмечается слабость родовой деятельности. Учитывая полученные данные, можно утверждать, что применение активно-выжидательной тактики при

ПИОВ у пациенток с доношенным сроком необходимо ограничивать 72 часами.

D. A. Savitz et al. (1997) также подтвердили в своих исследованиях, что родовозбуждение необязательно при ПИОВ. По данным этих авторов, почти у 86 % женщин роды начинаются в течение 12–23 часов, у 91 % — в течение 24–47 часов, у 94 % — в течение 48–95 часов. С достаточной регулярностью у остальных 6 % женщин роды не наступают и через 96 часов. Естественно, очень важна проблема выявления такого контингента женщин для проведения более активной подготовки к родам (вероятно, с применением простагландинов).

Существует несколько взглядов на длительность применения выжидательной тактики при ПИОВ, однако все авторы говорят о необходимости активно-выжидательной тактики для достижения оптимальной биологической готовности к родам. A. P. Lange et al. (1989) считают, что максимальный срок выжидательной тактики — 6 часов после ПИОВ. T. A. Mahmood et al. (1992), I. Ingemarsson (1996) настаивают на возможности проводить выжидательную тактику после ПИОВ при доношенном сроке в течение 24 часов, тогда как L. Milasinović (1998), L. Ladfors (1999) считают возможным пролонгировать беременность после ПИОВ до 72 часов при тщательном наблюдении за беременной и плодом.

Как показали современные исследования, применение активно-выжидательной тактики при доношенном сроке беременности, осложнившейся ПИОВ, в большинстве случаев приводит к спонтанному вступлению беременной в роды на фоне «созревания» шейки матки. По данным X. М. Джураева (2009), выжидательная тактика снижает частоту агрессивных воздействий на плод и не приводит к росту акушерских осложнений. Индукция родовой деятельности окситоцином при выжидательной тактике потребовалась в 11 %; из 100 случаев ПИОВ послеродовый эндометрит развился лишь у 1 родильницы (безводный промежуток составлял 48 часов). Очень близкие результаты были получены Н. В. Протопоповой и Ю. В. Мыльниковой (2009). При выжидательной тактике ведения в 403 случаях доношенной беременности, осложнившейся ПИОВ, потребовали родовозбуждения только 11,3 % женщин, у 80,9 % пациенток развилась спонтанная родовая деятельность в течение 24 часов и еще у 7,8 % в последующие 24 часа. Авторы полагают, что лишь при отсутствии развития спонтанной родовой деятельности в течение 48 часов необходимо переходить к активному ведению родов.

Оптимальный период ожидания до начала активных действий после ПИОВ, по мнению Е. Я. Карагановой (2009), составляет 10 ча-

сов. Автор проводил родовозбуждение окситоцином и энзапростом через 3–16 часов безводного промежутка (I группа — 275 человек). Во II группе (299 рожениц) родовая деятельность развилась самостоятельно в течение 17 ч после излития вод. В этой группе самопроизвольные роды произошли у 95 % женщин, в то время как в I группе — у 22,2 %. Частота осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных I группы оказалась в 2 раза выше, чем во II группе (19 и 9 % соответственно).

Между тем Г. М. Савельева, И. А. Алеев, Е. Н. Кравченко и M. G. Lin, K. Wolff et al. предлагают наряду с выжидательной тактикой проводить подготовку к родам различными методами: иглоукальванием, спазмолитиками, простагландинами, катетером Фолея, антигестагенами с целью сокращения безводного периода и предотвращения бактериальных осложнений в родах и в послеродовом периоде.

В Европе и Америке при ПИОВ широко применяется вставка (инсерт) с контролируемым высвобождением простагландина E₂. Преимущества данного метода включают: возможность введения вставки без использования зеркала; медленное, непрерывное и длительное выделение простагландина; необходимость только одной дозы препарата; возможность удаления вставки при избыточной сократительной активности матки. Преимущества данного метода при ПИОВ, по сравнению с инфузией окситоцина, показаны в многочисленных исследованиях последних лет.

Выжидательная тактика накладывает ограничения на частоту вагинальных исследований, которые должны проводиться один раз в сутки или при изменении акушерской ситуации. При нарастании симптомов, указывающих на развитие воспалительной реакции, либо при появлении признаков, означающих ухудшение внутриутробного состояния плода, начинается родовозбуждение по стандартным методикам (окситоцином, простагландинами) (Куфарева Т. И., 2004; Ara J., Noorani M., 2005).

При изучении различных подходов к ведению беременности и родов при ПИОВ E. D. Hodnett et al. (1997) не получили достоверной разницы по перинатальным и акушерским критериям между активной тактикой и активно-выжидательной. Поэтому авторы считают, что одним из главных критериев выбора тактики является информированное решение пациентки, которой медицинский персонал обязан подробно объяснить возможные исходы и побочные действия различных подходов ведения беременности при ПИОВ. Необходимо отметить, что осведомленность пациентки выступает одним из главных условий выбора тактики при ПИОВ во многих странах Западной Европы и Америки. Поэтому зарубежные авторы дают возможность самой

пациентке принять решение и выбрать дальнейшую тактику (Benson-Martin J., Zammaretti P., 2006).

В России многие акушеры также считают необходимым получение письменного информированного согласия на проведение выжидательной тактики. Для этого по той или иной схеме проводят беседу с беременной и разъясняют ей возможные последствия (Протопопова Н. В., Мыльникова Ю. В., 2009).

J. F. Mc Caul et al. (1997) на основании данных, полученных в своем исследовании, пришли к выводу, что никакого преимущества при ПИОВ по акушерским показателям нет ни в одном из вариантов ведения: активная-выжидательная тактика, индукция родов простагландинами или окситоцином. Авторы считают, что при выборе выжидательной тактики необходим постоянный мониторинг за состоянием плода. В данной работе также сделан акцент на том, что выжидательная тактика связана с гораздо большими материальными затратами для клиники, что экономически неоправданно.

M. E. Hannah et al. (1996) сравнили два подхода к проведению выжидательной тактики при ПИОВ. Первая группа пациенток после ПИОВ находилась в стационаре, вторая, после обследования состояния плода, — дома. Было установлено, что частота оперативного родоразрешения, слабости родовой деятельности в группах была идентичная. Авторы показали, что в группе пациенток, которые находились дома до появления схваток, чаще возникала необходимость в антибактериальной терапии и был выше процент инфицирования новорожденных. Однако авторы отмечают гораздо больше положительных отзывов о домашнем ведении выжидательной тактики у пациенток, их согласие на возможность повторения подобного опыта, если потребуется, в последующих родах при ПИОВ.

Во многих странах Скандинавии при ПИОВ в подавляющем большинстве случаев, при отсутствии противопоказаний, отдают приоритет выжидательной тактике. В ее эффективности акушеры этих стран не сомневаются. Поэтому изучаются ее различные варианты и модификации, как, например, исследование M. Eriksson et al. (1996), в котором авторы провели ретроспективный анализ 1385 родов у пациенток с ПИОВ. Из них 538 пациенткам (первая группа) по их желанию позволили провести первый период родов в ванной с водой комфортной температуры. 847 пациенток (вторая группа) не использовали данный метод. Между данными группами не установлено различия в частоте послеродового эндометрита (в первой группе — 0,6 %, во второй — 0,4 %). Частота новорожденных, получающих антибиотики, была 3,7 и 4,8 % соответственно. Авторы предлагают данный метод ведения первого периода родов в первой группе как альтернативу медикаментозному обезболиванию.

Однако применяемая для достижения оптимальной биологической готовности к родам активно-выжидательная тактика ведения при ПИОВ имеет ряд противопоказаний: наличие патологической вагинальной флоры при доношенном сроке, хроническая урогенитальная инфекция с осложнениями в анамнезе, неадекватная санация родовых путей при наличии инфекции, передающейся половым путем, крупный плод, сахарный диабет и др. (Болотских В. М., 2011). В таких случаях, при отсутствии показаний для операции кесарева сечения, приступают к родовозбуждению.

До сих пор нет единой точки зрения в отношении способов и тактики родовозбуждения при ПИОВ. Большинство отечественных акушеров придерживаются следующей тактики: при «зрелой» шейке матки и отсутствии данных о возможности возникновения аномалии родовых сил родовозбуждение начинают через 2–3 часа с момента излития вод. В случае «незрелой» шейки матки и отсутствия отягчающих факторов в течение 2–6 часов проводят мероприятия, способствующие «созреванию» шейки матки и повышению возбудимости миометрия, после чего приступают к родовозбуждению. При «незрелой» шейке матки у женщин с перенесенной беременностью, тяжелой формой гестоза, тазовым предлежанием, осложненным течением данной беременности, гипоксией плода, у первородящих старше 30 лет и в случае других акушерских осложнений показано родоразрешение путем операции кесарева сечения (Абрамченко В. В., 2000; Серов В. Н., 2001).

Активное ведение родов на фоне ПИОВ при доношенном сроке беременности и отсутствии биологической готовности к родам характеризуется высоким процентом аномалий родовой деятельности вследствие «незрелости» шейки матки и неполноценности нейрогуморальных и нейроэндокринных механизмов регуляции маточной активности. В результате часто отмечаются гипоксия плода и кровотечение при преждевременной отслойке плаценты (Стрижаков А. Н., 2000; Чернуха Е. А., 2000; Джумалиева А. Д., 2006).

Клинические наблюдения свидетельствуют, что при ПИОВ у беременных с «незрелой» шейкой матки попытки родовозбуждения малоэффективны, так как в 40–70 % случаев диагностируется «отсутствие эффекта от родовозбуждения» (Джумалиева А. Д., 2006; Romoff A., 2000).

Эффективным методом родовозбуждения при «зрелой» шейке матки является разведение оболочек плодного пузыря. Нецелесообразно сразу назначать утеротонические средства, так как примерно в половине случаев только разведение оболочек вызывает родовую деятельность. Ряд авторов отмечают, что в первые минуты после ПИОВ наступает проходящее снижение маточно-плацентарного кровотока.

Через 10–15 минут плод отвечает бурными и частыми движениями и изменениями сердечного ритма, активность миометрия повышается значительно позже. Маточно-плацентарный кровоток восстанавливается, по мнению авторов, не менее чем через 40 минут после ПИОВ, поэтому назначение родовозбуждения оправдано не ранее чем через 2–3 часа после разведения оболочек (Maclean M. A., 1999).

Ряд авторов считают обоснованным первоочередным мероприятием для подготовки нервно-мышечного аппарата матки к родовой деятельности назначение глюкозо-гормонально-витамино-кальциевого фона.

Заслуживает внимания немедикаментозный метод подготовки шейки матки с помощью специального прибора для электростимуляции. Электровоздействие на шейку матки осуществляют через биполярный электрод прямоугольным импульсным током силой от 3 до 6 мА в режиме посылок и пауз по 60 с в течение 15–20 минут (Beall M. H., 1998).

Есть данные об использовании β -адреноблокаторов как для родовозбуждения, так и для усиления родовой деятельности.

L. C. Gaudernack et al. (2006) исследовали возможность применения иглоукальвания при ПИОВ. По их данным, при сходном акушерском и гинекологическом анамнезе в группе с применением акупунктуры продолжительность родов сократилась в среднем на 1,7 часа по сравнению с контрольной группой (без акупунктуры). Также отмечено, что при применении иглоукальвания достоверно уменьшается процент слабости родовой деятельности. Опираясь на полученные результаты, авторы считают, что дополнение к стандартной терапии при ПИОВ иглоукальвания позволит снизить фармакологическую нагрузку на пациенток и при этом улучшить акушерские показатели.

При «незрелой» и недостаточно «зрелой» шейке матки у пациенток с ПИОВ используют простагландины E_2 или $F_{2\alpha}$ (Ekman-Ordeberg G., 1985; Møller M., 1987; Kelly A. J., 2001 и др.). Простагландин E_2 , будучи вазодилататором, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и способствует проникновению нейтрофилов из материнского кровотока в сторону шейки, а также интерлейкина-8, продуцируемого в цервикальной ткани, которые являются источником коллагеназы, что ведет к деградации цервикального коллагена, размягчению шейки и повышению сократительной активности миометрия. J. G. Westergaard et al. (1983), H. Y. Massil et al. (1988) исследовали вариант применения таблетированной формы простагландинов группы E_2 при ПИОВ. Авторы установили, что данный метод позволяет достоверно улучшить перинатальные показатели при необходимости активной подготовки к родам при ПИОВ. T. A. Mahmood (1995), A. Ben-Haroush

(2004) сообщили об эффективности этого метода при ПИОВ в случае использования вагинальных форм простагландинов E₂ (родовая деятельность развивается без применения окситоцина).

В последние годы дискутируется вопрос о возможности применения с целью родовозбуждения при ПИОВ простагландинов группы E₁ (мизопростола). S. Ozden (2002), S. Zeteroglu et al. (2006) использовали 50 мг мизопростола вагинально у пациенток с «незрелой» шейкой матки. Показано, что применение мизопростола по многим показателям является достаточно эффективным способом, приводящим к развитию родовой деятельности. Авторами отмечено достоверное снижение безводного промежутка при родовозбуждении простагландинами E₁ в сравнении с выжидательной тактикой ($19,37 \pm 1,4$ против $33,05 \pm 1,71$ часа; $p < 0,001$). Однако, с другой стороны, тахисистолия матки встречалась достоверно чаще при родовозбуждении мизопростолом (25,8 против 6,5 %; $p < 0,005$). Наблюдались также случаи разрыва матки и асфиксии новорожденных тяжелой степени. При этом авторы делают акцент на том, что препараты этой группы относительно недорогие.

Многие исследователи продемонстрировали, что применение простагландинов для индукции родов при ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам более рационально по сравнению с инфузией окситоцина и позволяет значительно улучшать исходы родов (Ekman-Ordeberg G., 1985; Hidar S., 2000; Shetty A., 2002; Lo J. Y., 2003).

Ряд авторов отмечают, что на фоне отсутствия оптимальной биологической готовности к родам родовозбуждение часто приводит к развитию аномалий родовой деятельности, гипоксии плода и увеличению частоты оперативного родоразрешения. Однако в ряде случаев, при наличии противопоказаний для активно-выжидательной тактики, возникает необходимость проводить родовозбуждение, несмотря на отсутствие достаточной биологической готовности к родам. Для разработки новых способов подготовки мягких родовых путей к родам перед родовозбуждением у беременных с ПИОВ проведен ретроспективный анализ историй родов в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» у женщин с ПИОВ при доношенном сроке на фоне отсутствия биологической готовности к родам («созревающая» шейка матки), при наличии противопоказаний к активно-выжидательной тактике и отсутствии показаний для оперативного родоразрешения на момент ПИОВ (Афанасьева М. Х. и др., 2016). В основной группе (в 35 случаях) женщинам после ПИОВ назначался однократно мифепристон (Миропристон, «Штада») 200 мг и через 6 часов, при отсутствии родовой деятельности, проводилось родовозбуждение (патент РФ

№ 2617536, 2017). В группе сравнения (в 36 случаях) родовозбуждение проводилось через 6 часов после излития околоплодных вод. По возрасту, паритету, акушерской и соматической патологии, особенностям акушерско-гинекологического и соматического анамнезов данные группы были сопоставимы. Полученные авторами данные позволяют утверждать, что назначение мифепристона в дозе 200 мг за 6 часов до родовозбуждения у пациенток с ПИОВ при доношенном сроке на фоне отсутствия биологической готовности к родам улучшает показатели исхода родов: снижается частота аномалий сократительной деятельности матки, гипоксии плода, разрывов шейки матки и операции кесарева сечения. Также отмечено, что назначение мифепристона за 6 часов до родовозбуждения у пациенток с ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам способствует развитию родовой деятельности без применения утеротонических средств.

При гистерографическом исследовании (Cunningham F. G., 2005) было выявлено, что сократительная деятельность матки у женщин с ПИОВ не отличается от сокращений матки при нормально протекающей беременности. Так, к началу родов малые и частые сокращения матки постепенно исчезают, а большие сокращения возникают чаще, становятся более интенсивными и продолжительными. По мнению авторов, этот процесс подготовки миометрия к родовой деятельности требует определенного времени.

За преждевременным излитием околоплодных вод следует значительное утолщение передней стенки и дна матки. Большая толщина миометрия при ПИОВ коррелирует с более длинным интервалом до развития регулярных схваток. УЗИ-оценка толщины миометрия может стать клиническим инструментом для прогноза времени начала родовой деятельности у беременных с ПИОВ (Buhimschi C. S. et al., 2005).

Современные представления о наступлении и развитии родов дает основание рассматривать беременных с ПИОВ как находящихся в подготовительном периоде к родам (Kramer M. S., 1997).

Кольпоцитологические исследования при ПИОВ выявили, что ни у одной беременной по классификации J. Zidovsky не зарегистрировано цитотипа «несомненный срок родов». Во всех случаях отмечен 1-й или 2-й тип мазка — «прогрессирующая беременность» или «близко к родам».

Для определения готовности организма беременной к родам при разрыве плодного пузыря до начала срочных родов проводят следующие мероприятия: оценка «зрелости» шейки матки, цитологическое исследование влагилицных мазков, исследование возбудимости матки. Некоторые авторы считают наиболее ценным окситоциновый тест. Если тест был положительным, характеризующимся физиологической

ответной реакцией матки в виде одиночного сокращения в области ее дна, тела и нижнего сегмента, то родовая деятельность, как правило, начиналась самостоятельно в ближайшие 12 часов (Чернуха Е. А., 2001). О готовности матки к родам также можно судить по определению ферментов, принимающих участие в родовой деятельности (моноаминоксидаза, диаминоксидаза, креатининфосфатаза), а также биологически активных веществ — метаболитов простагландинов, серотонина, норадреналина.

Что касается вопроса о продолжительности родов и безводного промежутка у пациенток с ПИОВ при различных подходах ведения, то существуют данные, что интервал от момента излития вод до родоразрешения уменьшался в среднем от 30 до 24 часов при использовании тактики раннего родовозбуждения, но продолжительность родов составляла в среднем 12–15 часов по сравнению с 6–7 часами в группе с выжидательной тактикой (Энкин М., 1999).

Изучение состояния сердечной деятельности внутриутробного плода по данным кардиотокограмм показало, что частота сердцебиения плода при увеличении безводного промежутка существенно не изменялась. Отмечено лишь увеличение variability сердечного ритма в первые трое суток безводного промежутка с последующим ее уменьшением после 5-х суток, что могло свидетельствовать о стабилизации состояния плода после периода адаптации при излитии околоплодных вод (Maclean M. A., 1999).

Несмотря на наличие эффективных антибактериальных препаратов, применяемых для профилактики гнойно-септических осложнений при ПИОВ, безводный период более 3 суток, по данным ряда авторов, не является оптимальным (Энкин М., 1999; Болотских В. М., 2011; 2013). Исходя из этого, возникает необходимость дополнения активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов при ПИОВ современными методами подготовки мягких родовых путей к родам.

В последние годы активно изучаются и внедряются в практику препараты группы антигестагенов (Айламазян Э. К., 2011; Frydman R., 1991; Neilson J. P., 2000). При назначении мифепристона при подготовке к родам отмечаются выраженные признаки коллагенолиза в шейке матки. Антигестагены не оказывают отрицательного влияния на становление лактационной и менструальной функций женщин после родов, а также отсутствует негативное влияние на состояние новорожденных.

В настоящее время мифепристон используют для подготовки шейки матки к родам в дозе 200 или 400 мг (Айламазян Э. К., 2011; Frydman R., 1991; Stenlund P. M., 1999). При отсутствии биологической готовности к родам у беременных с ПИОВ возникает необходимость

в более интенсивной подготовке мягких родовых путей к родам. Однако назначение 400 мг однократно мифепристона при подготовке к родам, по данным некоторых авторов, приводит к некоторому снижению средней оценки по шкале Апгар на 1-й минуте. На 5-й и 10-й минутах различий не отмечено. При этом Р. М. Stenlund et al. (1999) отмечают, что в группе женщин, получавших антигестагены, среднее время до наступления родов составило 36 часов 23 минуты, тогда как в группе, получавшей плацебо, — 53 часа 17 минут. Применение данного препарата в дозировке 200 мг однократно у беременных с ПИОВ, по данным D. A. Wing et al. (2005), не дало положительных результатов в сравнении с родовозбуждением окситоцином.

Очевидно, что существует необходимость разработки и внедрения новых схем применения антигестагенов у беременных доношенного срока при ПИОВ.

L. Ladfors et al. (1998) продемонстрировали, что частота инфекционных поражений новорожденных не зависит от начала родовозбуждения. При этом авторы утверждают, что риск сепсиса при ПИОВ у новорожденных выше при безводном периоде более 52 часов у пациенток после операции кесарева сечения и у многорожавших пациенток.

В ряде исследований было выявлено, что существует необходимость назначения антибиотиков во время и после родов всем женщинам с длительным безводным периодом (Spinillo A., 1994; Guinn D. A., 1995). J. M. Miller et al. (1996), обобщив литературу, подтвердили обязательность антибактериальной терапии в целях профилактики гнойно-септических осложнений у пациенток с ПИОВ.

О. В. Сорокина и др. (2010) показали, что при преждевременном излитии околоплодных вод и пролонгированном безводном промежутке при доношенном сроке состав вагинальной микрофлоры беременных характеризуется снижением частоты выявления лактобацилл в 1,5 раза (36,6 %), увеличением частоты обнаружения коринебактерий в 2,2 раза (23,2 %), увеличением частоты выявления факультативных анаэробов в 2,2 раза (64,2 %) и облигатных анаэробов в 1,2 раза (75,9 %) по сравнению с роженицами со своевременным излитием околоплодных вод. Также авторами доказана высокая эффективность применения цефазолина или амоксициклава с целью антибиотикопрофилактики восходящей инфекции при пролонгировании безводного промежутка у пациенток с доношенным сроком. Профилактическое назначение антибактериальных препаратов при пролонгировании безводного промежутка приводит к существенному снижению частоты выделения бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (с 44,6 до 15,6 % через 24 часа), стафилококков (с 27,7 до 17,8 %), стрептокок-

ков (с 25,0 до 11,1 %), а также зубактерий, фузобактерий, лептотрихий. Возрастающая частота выявления дрожжеподобных грибов рода *Candida* (с 22,0 до 33,3 %) требует дополнительного назначения антимикотических препаратов местного действия.

Р. Tampakoudis et al. (1996) считают, что при ПИОВ необходимо применение амоксиклава в дозе 1,2 г через 8 часов. Также получены данные, что профилактическое назначение антибиотиков уменьшает опасность инфекционных заболеваний новорожденных. Однако авторы отмечают необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

М. Rubl et al. (2002), обобщив доступную литературу за последние годы, подтвердили обязательность антибиотикопрофилактики в целях предотвращения гнойно-септических осложнений у пациенток с ПИОВ. Вместе с тем авторы указывали, что в случае длительного использования антибиотиков возможно развитие резистентных штаммов (например, ампициллинрезистентные *E. coli*), поэтому применение антибиотиков не должно превышать 7 дней. Авторы отметили, что профилактическая антибиотикотерапия у пациенток с ПИОВ способствует пролонгированию беременности и предупреждает инфицированность новорожденных.

В литературе отсутствует единое мнение относительно исхода родов для плода при ПИОВ доношенного срока. В настоящее время в структуре перинатальной смертности и заболеваемости при ПИОВ и доношенном сроке беременности ведущее место принадлежит родовым травмам и поздним осложнениям повреждений нервной системы в родах (Mursch-Edlmayr G., 1989; Mozurkewich E., 1999).

При оценке функционального состояния ЦНС плода и новорожденного в группах с ПИОВ и своевременным излитием околоплодных вод методом синхронной записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) установлено, что ПИОВ не служит обязательным показанием для родовозбуждения, так как удлинение безводного периода без других осложнений беременности и родов не вызывает патологических изменений функционального состояния плода и новорожденного. Опираясь на подобные исследования, безвредность длительного безводного периода для плода признается рядом авторов (Дворянский С. А. и др., 2002; Джумалиева А. Д., 2006; Eriksson M., 1996). Не исключено, что исследователи, которые рассматривают длительный безводный период как серьезную акушерскую патологию, отрицательно отражающуюся на состоянии плода, в своих работах не учитывали влияния ряда других негативных факторов.

В ряде клинических испытаний не выявлено благоприятного влияния активной тактики относительно предупреждения материн-

ского сепсиса или таких осложнений для ребенка, как неонатальная инфекция, неонатальный сепсис, внутрочерепное кровоизлияние. По этим критериям прослеживается тенденция к ухудшению результатов в группах с тактикой раннего родовозбуждения после ПИОВ (Энкин М., 1999).

P. G. Seaward et al. (1997) указали, что фактором риска развития хориоамнионита является не длительность безводного промежутка, а количество вагинальных исследований, увеличение длительности родов, наличие мекония в околоплодных водах.

Очевидно, что до настоящего времени не решены проблемы разработки оптимального метода ведения пациенток при осложнении доношенной беременности преждевременным излитием околоплодных вод. Существует объективная необходимость дальнейшего проведения клинических исследований по решению перечисленных задач, связанных с ПИОВ, с последующей разработкой современных стандартов ведения беременности и родов при данной акушерской патологии.

1.3. Опыт применения синтетических антигестагенов в акушерской практике

В последние годы появились многочисленные работы, указывающие на положительные результаты применения антигестагенов для подготовки шейки матки к родам (Гаспарян Н. Д., 2002; Фаткуллин И. Ф. 2009; Edwards M. S., 1996; Elliott C. L. 1998; Wing D. A., 2000; Gallot D., 2004; Fassett M. J., 2008 и др.).

Антигестагены — стероидные соединения, обладающие высокой способностью связываться с клеточными рецепторами прогестерона и предотвращающие таким образом их связывание с данным гормоном. Первые успехи в изыскании антагонистов прогестерона были достигнуты в лабораториях известных фирм Roussel-Uclaf и Schering AG, где были синтезированы сотни производных 11β -арилстероида, из которых наибольшую распространенность получили: мифепристон (RU 38 486), лилопристон (ZK 98 734), онапристон (ZK 98 299) (Сергеев П. В., 2002).

Мифепристон увеличивает чувствительность миометрия к простагландинам и окситоцину, а также способствует подготовке шейки матки к родам. Повышение чувствительности миометрия к окситоцину не связано с изменением уровня рецепторов окситоцина, а определяется увеличением количества межклеточных контактов в ткани. Установлено, что антигестагены стимулируют высвобождение IL-8 в хориодецидуальных клетках, а также повышают чувствительность миометрия к IL- 1β и IL-8 накануне родов за счет увеличения синтеза и экспрессии

их рецепторов на поверхности клеток миометрия (Chwalisz K., 1997). Выявлено, что антигестагены отменяют стимулирующее действие прогестерона на оксид азота-ЦМФ-зависимую релаксацию миометрия при беременности (Guise J. M., 1992; Guest J., 2007).

Антигестагены обладают антиглюкокортикоидной активностью (Oger S., 2005). Для ее проявления необходимы значительно большие дозы мифепристона, чем для проявления его антигестагенных свойств. При этом аффинность мифепристона к глюкокортикоидным рецепторам в опытах *in vitro* в 3 раза выше, чем у дексаметазона. Антиглюкокортикоидный компонент в действии мифепристона не только имеет метаболические последствия, но и проявляется на фазах циркадного ритма секреции кортизола (Сергеев П. В., 1994).

J. D. Byrne et al. (2004) установили, что при подготовке к родам антигестагенами развитие родовой деятельности связано с повышением уровня кортизола, но уровень антикортикотропного гормона не изменяется.

Мифепристон подавляет прогестин-индуцированный синтез и экспрессию рецепторов инсулина, в то же время он ингибирует рост клеточной культуры T47D_{co}. Рядом исследователей показано также, что антигестагены ингибируют синтез рецепторов простагландина E₂ в эндометрии (Карева Е. Н., 1999; 2003).

После однократного приема в дозе 600 мг мифепристон достаточно быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, и через 1,3 часа его максимальная концентрация в плазме крови достигает 1,98 мг/л. В плазме мифепристон на 98 % связывается с белками — альбумином и кислым альфа₁-гликопротеином. После фазы распределения выведение сначала происходит медленно (концентрация уменьшается в два раза между 12–72 часами), затем ускоряется. Период полувыведения мифепристона составляет 18 часов. У данного препарата установлены два основных первичных метаболических пути: N-деметилация и окончательная гидроксикация цепи из 17-пропинала (Brogden R. N., 1993; Jiang X., 1997; Edwards M. S., 1996; Hart R. M., 2001). Установлено, что независимо от принятой дозировки мифепристона (100–600 мг) через 72 часа концентрация препарата в плазме пациенток практически одинаковая (Neilson J. P., 2000).

Н. Д. Гаспарян и др. (2008) определили целью своей работы улучшение исхода родов путем патогенетически обоснованной подготовки беременных к родам мифепристом. В контрольную группу вошли 130 беременных, роды у которых протекали без нарушений сократительной деятельности матки. Первую основную группу составила 101 беременная, течение родов в этой группе осложнилось слабостью родовой деятельности. Вторая основная группа представлена 84 бере-

менными, относящимися к группе высокого риска по развитию аномалий родовой деятельности. В данной группе подготовку к родам проводили по следующей схеме: назначали мифепристон по 200 мг в день перорально с интервалом 24 часа в течение 2 дней. Через 48 часов после последнего приема препарата повторно оценивали состояние шейки матки. При использовании данной схемы была отмечена положительная динамика состояния родовых путей у 98 % беременных. После подготовки мифепристом спонтанная родовая деятельность развилась у 62 % женщин. Аналогичные результаты были получены M. S. Edwards (1996), D. Gallot (2004), J. Mc Gill (2007) и другими авторами.

В работах M. S. Edwards (1996), C. Elliot et al. (1998), P. L. Giacalone (1998) и других авторов отмечено, что использование 200 и 400 мг мифепристона по сравнению с плацебо достоверно улучшает состояние шейки матки по шкале Бишоп и ускоряет наступление родовой деятельности. Также отмечался лучший лечебный эффект при назначении 200 мг мифепристона по сравнению с 50 мг. Однако авторы сообщали, что в группе с использованием мифепристона чаще, чем в группе с применением плацебо, роды заканчивались операцией кесарева сечения по поводу гипоксии плода. По данным N. Berkane et al. (2005), применение мифепристона в дозе до 600 мг у пациенток с отсутствием биологической готовности к родам не приводит к достоверному увеличению количества пациенток, вступивших в роды в течение 54 часов от начала терапии антигестагенами.

О. Р. Баев, В. П. Румянцева (2001) исследовали эффективность подготовки к родам путем применения мифепристона в дозе 200 мг дважды с интервалом 24 часа у 72 пациенток, которые составили основную группу. Вторая (контрольная) группа включила 63 женщины с самопроизвольными родами со спонтанным началом. Эффективность мифепристона оценивали по следующим критериям: созревание шейки матки, потребность в дополнительных методах индукции, самостоятельное развитие регулярной родовой деятельности, достижение активной фазы родов, развитие аномалий родовой деятельности, частота родов через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения, неонатальные исходы.

Оказалось, что у 65 % пациенток после применения мифепристона развилась регулярная родовая деятельность (из них в 46 % наблюдений после приема одной дозы препарата). Развитие родовой деятельности у 35 % женщин произошло в течение 12 часов после приема препарата, у 16 % — в интервале от 12 до 24 часов и у 49 % — позднее 24 часов. Шейка матки женщин, которые после подготовки мифепристомом не вступили в роды, в 47 % наблюдений была «зрелой»,

в 53 % — недостаточно «зрелой». При наличии «зрелой» шейки матки в дальнейшем с целью родовозбуждения была выполнена амниотомия. Остальным (53 %) женщинам с учетом недостаточной «зрелости» родовых путей провели подготовку шейки матки к родам путем интрацервикального введения простагландинсодержащего геля (0,5 мг динопростона). **Важным критерием эффективности препаратов**, по мнению авторов, используемых для преиндукции и индукции родов, является не только развитие регулярной родовой деятельности после их применения, но и **достижение пациентками активной фазы родов без дополнительного назначения утеротонических средств**. Также авторы сообщили, что пациентки, у которых подготовка шейки матки мифепристонном была недостаточно эффективной, чаще родоразрешались путем операции кесарева сечения.

Большинство исследователей считают, что применение антигестагенов с целью подготовки к родам снижает частоту оперативного родоразрешения, уменьшает промежуток времени до начала регулярной родовой деятельности от момента начала подготовки к родам. Мифепристон позволяет также уменьшить частоту аномалий родовой деятельности, и в связи с этим достоверно уменьшается необходимость в применении простагландинов и окситоцина (Сидорова И. С., 2004; Frydman R. 1994; Lelaidier C., 1993; Neilson J. P., 2000; Wing D. A., 2005).

В результате многочисленных исследований было установлено, что антигестагены не оказывают негативного влияния на состояние новорожденных. Также не выявлено отрицательного влияния мифепристона на становление лактационной и менструальной функций женщин после родов (Карева Е. Н., 1999; Гаспарян Н. Д., 2001; Stenlund P. M., 1999; Hart R. M., 2001; Berkane N., 2005).

В настоящее время мифепристон часто используется для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения в сочетании с простагландинами E_1 (мизопропростол) (Guest J., 2007). Вначале назначается мифепристон перорально в течение двух дней по 200 мг через 24 часа, затем 25 мкг мизопростола интравагинально. Клинические результаты действия данной схемы изучали Е. Н. Карева и др. (1999), А. Reichler et al. (1995), Т. Е. Fairley et al. (2005) и многие другие авторы. Эффективность данного метода подготовки составила 72–85 %. Аномалии родовой деятельности отмечены у 13–28 % рожениц. При данной схеме подготовки к родам частота операции кесарева сечения составила 12–17 %.

Т. У. Кузьминых (2009), С. Lelaidier et al. (1994) провели исследования, в которых применялись антигестагены с целью подготовки к родам через естественные родовые пути у беременных с рубцом на матке после операции кесарева сечения. После выявления благоприят-

ного состояния нижнего сегмента матки пациенткам основной группы назначали мифепристон по 200 мг перорально дважды с интервалом в 24 часа. В контрольной группе использовали традиционную подготовку к родам беременных с рубцом на матке. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения, имеющих благоприятное функциональное состояние ее нижнего сегмента, подготовка к родам мифепристом способствует родоразрешению через естественные родовые пути до 84 % случаев, что является резервом снижения повторного абдоминального родоразрешения.

В последние годы продолжается расширение показаний для применения антигестагенов в акушерской практике. В частности, В. Ю. Захарова и др. (2011) изучали эффект использования антигестагенов в комплексной терапии патологического прелиминарного периода (ППП). Мифепристон (Миропристон, «Штада») применяли при наличии ППП с целью достижения оптимальной биологической готовности к родам по следующей схеме: 200 мг перорально дважды; первая доза — при установлении диагноза ППП, вторая доза — при отсутствии родовой деятельности через 6 часов. Установлено, что включение антигестагенов в схему лечения ППП способствует более быстрому достижению биологической готовности к родам и увеличению числа пациенток, самостоятельно вступивших в роды, по сравнению с группой пациенток с ППП, в которой проводили терапию с применением простагландинов группы E₂. Кроме того, в группе с использованием антигестагенов при ППП достоверно меньше процент оперативного родоразрешения и гипоксии плода.

Таким образом, очевидно, что применение антигестагенов для подготовки мягких родовых путей улучшает перинатальные показатели, частоту акушерского травматизма и частоту операций кесарева сечения. Однако, по доступным нам литературным данным, опыта использования антигестагенов при ПИОВ практически нет. Несомненно, что дополнение тактики ведения беременности и родов при ПИОВ данной группой препаратов может значительно улучшить акушерские показатели у пациенток с данной патологией.

ОСОБЕННОСТИ РОДОВОГО АКТА, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

2.1. Клиническое обоснование применения активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке

В ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» с целью разработки наиболее эффективной тактики ведения беременности и родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод, на фоне отсутствия биологической готовности к родам при доношенном сроке проведен сравнительный анализ исхода родов у пациенток с разными схемами ведения. Для решения данной цели 268 пациенток с ПИОВ разделили на три группы. В первой (79 пациенток) группе придерживались активно-выжидательной тактики. Во второй (95 пациенток) — применили активно-выжидательную тактику в сочетании с антигестагенами (мифепристон). В третьей группе (сравнения) (94 пациентки) проводили стандартную тактику в виде родовозбуждения через 3 часа после ПИОВ. У всех пациенток был доношенный срок беременности, ПИОВ, «незрелая» или «созревающая» шейка матки и отсутствовали показания для экстренной операции кесарева сечения.

Целью активно-выжидательной тактики являлось достижение оптимальной биологической готовности к родам у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке. Ее максимальной длительностью был избран безводный промежуток — 72 часа.

Критерии включения в группы с активно-выжидательной тактикой:

- 1) преждевременное излитие околоплодных вод;
- 2) срок беременности — 37–40 недель;
- 3) недостаточная готовность мягких родовых путей для родовозбуждения (шейка матки: «незрелая», «созревающая»);
- 4) отсутствие показаний для экстренного родоразрешения.

Критерии исключения из группы с активно-выжидательной тактикой:

- 1) признаки восходящей инфекции (лейкоцитоз $> 15 \cdot 10^6$, повышение температуры тела);
- 2) сахарный диабет;
- 3) рубец на матке;
- 4) многоплодная беременность;
- 5) крупный плод;
- 6) хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность;
- 7) начавшаяся гипоксия плода;
- 8) тазовое предлежание плода;
- 9) хроническая урогенитальная инфекция с осложнениями в анамнезе (выкидыши, преждевременные роды, эндометрит, острый аднексит);
- 10) множественная миома матки;
- 11) тяжелые формы хронических соматических заболеваний (бронхиальная астма, надпочечниковая недостаточность, хронический пиелонефрит и т. д.).

Активно-выжидательная тактика в первой группе включала в себя:

- 1) клинический анализ крови — 2 раза в сутки, общий анализ мочи — 1 раз в сутки;
- 2) бактериальный посев из цервикального канала каждые 12 часов;
- 3) трехчасовая термометрия;
- 4) КТГ каждые 6 часов;
- 5) УЗИ, доплерометрия;
- 6) влагалищное исследование 1 раз в сутки;
- 7) перевод беременной в отдельную палату.

Тактика ведения:

- 1) тщательное разведение оболочек (с целью получения эффекта Фергюсона);
- 2) глюкоза 40 % 5,0 г + аскорбиновая кислота 5 % 5,0 г + унитиол 5 % 5,0 г внутривенно струйно (1 раз в сутки);
- 3) но-шпа 4,0 г внутривенно струйно (1 раз в сутки);
- 4) при возникновении нерегулярных маточных сокращений: гинипрал 2,0 г (10 мкг) + физиологический раствор 400,0 мл внутривенно капельно или гинипрал 0,5 г 3 раза в сутки перорально + верапамил 40 мг 3 раза в сутки перорально;
- 5) в ночное время суток — медикаментозный сон-отдых;
- 6) антибактериальная терапия назначалась непосредственно после ПИОВ при принятии решения о проведении активно-выжидательной тактики. Применялся цефазолин по 1,0 г дважды в день внутримышечно;

- 7) антибактериальные вагинальные свечи клотримазол при поступлении и затем по схеме;
- 8) при достижении оптимальной биологической готовности к родам — родовозбуждение;
- 9) при отсутствии родовой деятельности и безводном промежутке 72 часа — родовозбуждение;
- 10) при возникновении признаков восходящей инфекции — родовозбуждение;
- 11) тщательная профилактика аномалий родовой деятельности.

В группе с активно-выжидательной тактикой на фоне применения антигестагенов тактика ведения была идентичной. К терапии добавлялось применение мифепристона — 0,2 мг перорально (№ 2 через 6 часов): первый раз — при поступлении, второй — через 6 часов при отсутствии родовой деятельности (Патент РФ № 2408375; Айла-мазян Э. К., Болотских В. М., 2010).

Для выполнения исследования было получено разрешение этического комитета ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» на использование антигестагенов у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод.

В группе с активно-выжидательной тактикой с антигестагенами применяли другой вариант антибактериальной терапии: назначался амоксицилин 1,2 г внутривенно струйно 2 раза в сутки через 12 часов после ПИОВ.

В группе сравнения тактика родовозбуждения заключалась в следующем: через 3 часа после ПИОВ энзапрост по общепринятой схеме — 1,0 г + 400,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно на фоне отсутствия биологической готовности к родам (набор материала осуществлялся до 2010 г.).

Для выявления оптимальных методов ведения доношенной беременности и родов при ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам проанализированы исходы родов в группах с активно-выжидательной тактикой и группой сравнения с родовозбуждением через три часа после ПИОВ.

Исходы родов у пациенток с ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам в зависимости от тактики ведения отражены в таблице 7. Достоверная разница между группами выявлена по частоте аномалий родовой деятельности. В частности, слабость родовой деятельности в группе с активно-выжидательной тактикой ведения составила $15,3 \pm 4,2$ %, в группе с активно-выжидательной тактикой с применением антигестагенов — $8,4 \pm 2,9$ %, тогда как в группе сравнения — $41,5 \pm 5,1$ %. Дискоординация родовой деятельности в группе с активно-выжидательной тактикой ведения составила $5,6 \pm 2,7$ %,

Особенности течения родов в зависимости от тактики ведения

| Показатель | Группы | | | | | | p |
|--|---|------------|---|------------|--|------------|--|
| | Женщины с ПИОВ с активно-выжидатель- ной тактикой n = 72 | | Женщины с ПИОВ с активно-выжидатель- ной тактикой с приме- нением антигестагенов n = 95 | | Женщины, которым проводилось родовозбуждение через 3 часа после ПИОВ (группа сравнения) n = 94 | | |
| | n | M ± m, % | n | M ± m, % | n | M ± m, % | |
| Слабость родовой деятель- ности | 11 | 15,3 ± 4,2 | 8 | 8,4 ± 2,9 | 39 | 41,5 ± 5,1 | p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 |
| Дискоординация родовой деятельности | 4 | 5,6 ± 2,7 | 2 | 2,1 ± 1,5 | 19 | 20,2 ± 4,1 | p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 |
| Быстрые роды | 2 | 2,8 ± 1,9 | 1 | 1,1 ± 1,1 | 7 | 7,4 ± 2,7 | p ₂₋₃ < 0,05 |
| Гипоксия плода в родах | 15 | 20,8 ± 4,8 | 16 | 16,8 ± 3,8 | 24 | 25,5 ± 4,5 | p ₂₋₃ < 0,05 |
| Асфиксия новорожденного | 2 | 2,8 ± 1,9 | 1 | 1,1 ± 1,1 | 7 | 7,4 ± 2,7 | p ₂₋₃ < 0,05 |
| Кесарево сечение | 5 | 6,9 ± 3 | 6 | 6,3 ± 2,5 | 24 | 25,5 ± 4,5 | p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 |
| Вакуум-экстракция | 2 | 2,8 ± 1,9 | 4 | 4,2 ± 2,1 | 5 | 5,3 ± 2,3 | |

| | | | | | | | |
|--|----|------------|----|------------|----|------------|---|
| Акушерские щипцы | 1 | 1,4 ± 1,4 | 0 | 0 | 2 | 2,1 ± 1,5 | |
| Разрывы шейки матки | 14 | 19,4 ± 4,7 | 10 | 10,5 ± 3,2 | 28 | 29,8 ± 4,7 | $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$ |
| Перинеотомия | 20 | 27,8 ± 5,3 | 26 | 27,4 ± 4,6 | 54 | 57,4 ± 5,1 | $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ |
| Ригидность краев маточного зева | 26 | 36,1 ± 5,7 | 25 | 26,3 ± 4,5 | 37 | 34,4 ± 5,0 | $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$ |
| Длительная перидуральная анестезия | 16 | 22,2 ± 4,9 | 18 | 18,9 ± 4,0 | 15 | 16,0 ± 3,6 | |
| Медикаментозное обезболивание родов | 28 | 38,9 ± 5,8 | 32 | 33,7 ± 4,9 | 29 | 30,9 ± 4,8 | |
| Гипертермия в родах | 7 | 9,7 ± 3,5 | 5 | 5,3 ± 2,3 | 4 | 4,3 ± 2,1 | |
| Приращение плаценты, дефект плацентарной ткани | 1 | 1,4 ± 1,4 | 4 | 4,2 ± 2,4 | 3 | 3,2 ± 1,8 | |
| Послеродовая гипотония матки | 2 | 2,8 ± 1,9 | 3 | 3,2 ± 1,8 | 1 | 1,1 ± 1,1 | |

в группе с активно-выжидательной тактикой с применением антигестагенов — $2,1 \pm 1,5$ %, а в группе сравнения — $20,2 \pm 4,1$ %. Быстрые роды также чаще отмечены в группе сравнения ($6,3 \pm 2,5$ %), причем достоверная разница ($p < 0,05$) отмечена по данному параметру в сравнении с группой с применением антигестагенов, в которой процент быстрых родов составил $1,1 \pm 1,1$ %.

При анализе состояния плода в исследуемых группах установлено, что активно-выжидательная тактика позволяет снизить частоту гипоксии плода в родах при ПИОВ.

В группе сравнения у каждой четвертой пациентки отмечены симптомы гипоксии плода ($25,5 \pm 4,5$ %), тогда как в группе с применением мифепристона данное осложнение встречалось только у $16,8 \pm 3,8$ % пациенток ($p < 0,05$). В группе с активно-выжидательной тактикой ведения без антигестагенов частота гипоксии плода также оказалась ниже, чем в группе сравнения, однако разница была недостоверной.

Асфиксия новорожденного чаще встречалась в группе сравнения, чем в группах с активно-выжидательной тактикой. Но достоверная разница выявлена только с группой с применением мифепристона (в группе с активно-выжидательной тактикой ведения с применением антигестагенов — $1,1 \pm 1,1$ %, в группе сравнения — $7,4 \pm 2,7$ %; $p < 0,05$).

При активно-выжидательной тактике у пациенток с ПИОВ мифепристон позволяет быстро достичь оптимальной готовности мягких родовых путей к родам. Вероятно, с этим связано то, что ригидность краев маточного зева в меньшем числе случаев встречалась в группе с использованием мифепристона ($26,3 \pm 4,5$ %) по сравнению с группой без мифепристона и группой сравнения (в группе с активно-выжидательной тактикой ведения без антигестагенов — $36,1 \pm 5,7$ %; $p < 0,05$; в группе сравнения — $34,4 \pm 5,0$ %; $p < 0,01$). Можно предположить также, что с положительным действием антигестагенов на процесс «созревания» мягких родовых путей связано достоверное снижение процента разрывов шейки матки в группе, в которой применялся мифепристон ($10,5 \pm 3,2$ %), по сравнению с группой без мифепристона ($19,4 \pm 4,7$ %; $p < 0,05$) и группой сравнения ($29,8 \pm 4,7$ %; $p < 0,001$). При этом также отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты данного осложнения между группой без мифепристона и группой сравнения.

Таким образом, активно-выжидательная тактика позволяет достоверно снизить частоту кесарева сечения при ПИОВ практически в четыре раза (в группе с активно-выжидательной тактикой ведения — $6,9 \pm 3$ %, в группе с активно-выжидательной тактикой ведения с антигестагенами — $6,3 \pm 2,5$ %, в группе сравнения — $25,5 \pm 4,5$ %).

В обеих группах с активно-выжидательной тактикой ведения также реже применялись такие акушерские операции, как вакуум-экстракция плода и наложение акушерских щипцов, чем в группе сравнения, но разница между группами недостоверна. Таким образом, активно-выжидательная тактика позволяет значительно снизить частоту оперативного родоразрешения у пациенток с ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам. Вероятно, это следствие снижения процента аномалий родовой деятельности и гипоксии плода при активно-выжидательной тактике. Этим же фактом можно объяснить, что частота перинеотомий в группах с активно-выжидательной тактикой ведения ($27,8 \pm 5,3$ и $27,4 \pm 4,6$ %) достоверно ниже, чем в группе сравнения ($57,4 \pm 5,1$ %).

По таким параметрам, как гипотоническое кровотоечение в последовом и раннем послеродовом периодах, гипертермия в родах, дефекты плацентарной ткани, применение длительной перидуральной анестезии и медикаментозного обезболивания родов, достоверной разницы между исследуемыми группами не выявлено.

Уменьшение частоты аномалий родовой деятельности при активно-выжидательной тактике ведения беременности и родов при ПИОВ приводило к снижению длительности родов у первородящих женщин в группах с активно-выжидательной тактикой ведения ($9,7 \pm 1,1$ часа — в группе с активно-выжидательной тактикой и $7,7 \pm 1,2$ часа — в группе с активно-выжидательной тактикой с антигестагенами; $p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения ($12,9 \pm 2,3$) (рис. 3). У повторнородящих пациенток исследуемых групп достоверной разницы по длительности родов отмечено не было (рис. 4).



Рис. 3. Длительность родов у первородящих (* $p < 0,05$ по сравнению с показателем группы сравнения)



Рис. 4. Длительность родов у повторнородящих



Рис. 5. Частота родовозбуждения (* $p < 0,001$ по сравнению с показателем группы с активно-выжидательной тактикой в сочетании с антигестагенами)

Родовозбуждение в группе с активно-выжидательной тактикой ведения производилось в 23 (31,9 ± 5,5 %) случаях. Причинами родовозбуждения стали наличие «зрелой» шейки матки, признаки восходящей инфекции, угрожающая гипоксия плода. В группе с активно-выжидательной тактикой с мифепристоном родовозбуждение производилось в 7 случаях (7,4 ± 2,7 %) (рис. 5). В остальных случаях родовая деятельность развилась спонтанно. Таким образом, использование мифепристона при активно-выжидательной тактике достоверно уменьшало необходимость проведения родовозбуждения с применением утеротонических средств, что несомненно благоприятно отразилось на исходах родов.

При анализе длительности безводного промежутка в зависимости от тактики ведения беременности при ПИОВ установлена достоверная

разница у первородящих пациенток между группами с активно-выжидательной тактикой ведения ($31,0 \pm 1,2$ и $17,8 \pm 1,4$ %; $p < 0,001$) и группой сравнения ($13,8 \pm 2,3$ %; $p < 0,001$) (рис. 6). Однако у повторнородящих женщин достоверной разницы между исследуемыми группами не обнаружено (рис. 7).

Таким образом, применение мифепристона при активно-выжидательной тактике у первородящих пациенток с ПИОВ позволяет достоверно уменьшить длительность безводного промежутка.

Анализ перинатальных исходов в исследуемых группах продемонстрировал, что состояние новорожденных достоверно лучше при проведении активно-выжидательной тактики при ПИОВ в сравнении со стандартным подходом в виде родовозбуждения без учета биологической готовности к родам (группа сравнения) (табл. 8). Так,



Рис. 6. Безводный промежуток у первородящих (* $p < 0,001$ по сравнению с показателем группы с активно-выжидательной тактикой)



Рис. 7. Безводный промежуток у повторнородящих

Состояние новорожденных в исследуемых группах

| Показатель | Группы | | | | | | p |
|--------------------------|--|------------|---|------------|---|------------|---|
| | Женщины с ПИОВ с активновыжидательной тактикой n = 72 | | Женщины с ПИОВ с активновыжидательной тактикой с применением антигестагенов n = 95 | | Женщины, которым проводилось родовозбуждение через 3 часа после ПИОВ (группа сравнения) n = 94 | | |
| | n | M ± m, % | n | M ± m, % | n | M ± m, % | |
| Оценка по Апгар 8/8 | 48 | 66,7 ± 5,6 | 72 | 75,8 ± 4,4 | 46 | 48,9 ± 5,1 | p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ < 0,05 |
| Оценка по Апгар 7/8 | 18 | 25 ± 5,1 | 15 | 15,8 ± 3,7 | 26 | 27,7 ± 4,6 | p ₁₋₂ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,01 |
| Оценка по Апгар 7/7 | 4 | 5,6 ± 2,7 | 7 | 7,4 ± 2,7 | 15 | 16,0 ± 3,6 | p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,05 |
| Асфиксия легкой степени | 2 | 2,8 ± 1,9 | 1 | 1,1 ± 1,1 | 5 | 5,3 ± 2,3 | |
| Асфиксия тяжелой степени | 0 | — | 0 | — | 2 | 2,1 ± 1,5 | |
| Кефалогематома | 2 | 2,8 ± 1,9 | 1 | 1,1 ± 1,1 | 8 | 8,5 ± 2,9 | p ₂₋₃ < 0,05 |
| Перелом ключицы | 0 | — | 0 | — | 2 | 2,1 ± 1,5 | |

в группе сравнения достоверно меньше новорожденных с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов ($48,9 \pm 5,1$ %), чем в группах с активновыжидательной тактикой ведения ($66,7 \pm 5,6$ и $75,8 \pm 4,4$ %; $p < 0,01$). Естественно, в группе сравнения достоверно больше новорожденных с меньшими оценками по шкале Апгар — 7/8 и 7/7 баллов по сравнению с группами с активновыжидательной тактикой ведения. В таблице 7 показано достоверное ухудшение показателей по данному параметру в группе сравнения. Однако при анализе по отдельности частоты

асфиксий легкой и тяжелой степеней достоверной разницы между группами не выявлено (табл. 8). При этом, очевидно, что состояние новорожденных было лучше в группах с активно-выжидательной тактикой. В этих группах не отмечено случаев перелома ключицы, также выявлено достоверное снижение частоты кефалогематом в группе с активно-выжидательной тактикой с применением мифепристона ($1,1 \pm 1,1$ %, в группе сравнения — $8,5 \pm 2,9$ %; $p < 0,05$).

Анализ течения послеродового периода показал отсутствие достоверных различий между исследуемыми группами (табл. 9).

Таблица 9

Особенности течения послеродового периода при преждевременном излитии околоплодных вод в зависимости от выбора акушерской тактики ведения родов

| Показатель | Группы | | | | | |
|--|---|----------------|--|----------------|---|----------------|
| | Женщины с ПИОВ с активно-выжидательной тактикой $n = 72$ | | Женщины с ПИОВ с активно-выжидательной тактикой с применением антигестагенов $n = 95$ | | Женщины, которым проводилось родовозбуждение через 3 часа после ПИОВ (группа сравнения) $n = 94$ | |
| | n | $M \pm m, \%$ | n | $M \pm m, \%$ | n | $M \pm m, \%$ |
| Субинволюция матки | 3 | $4,2 \pm 2,4$ | 7 | $7,4 \pm 2,7$ | 5 | $5,3 \pm 2,3$ |
| Эндометрит | 2 | $2,8 \pm 1,9$ | 0 | — | 1 | $1,1 \pm 1,1$ |
| Инфильтрат швов промежности | 1 | $1,4 \pm 1,4$ | 3 | $3,2 \pm 1,8$ | 2 | $2,1 \pm 1,5$ |
| Расхождение швов промежности | 2 | $2,8 \pm 1,9$ | 1 | $1,1 \pm 1,1$ | 0 | — |
| Расхождение швов передней брюшной стенки | 1 | $1,4 \pm 1,4$ | 1 | $1,1 \pm 1,1$ | 2 | $2,1 \pm 1,5$ |
| Всего | 9 | $12,5 \pm 3,9$ | 12 | $12,6 \pm 3,4$ | 10 | $10,6 \pm 3,2$ |

Таким образом, можно сделать вывод, что активно-выжидательная тактика при ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам у беременных доношенного срока позволяет снизить частоту аномалий родовой деятельности, гипоксии плода, асфиксии новорожденного и оперативного родоразрешения.

Полученные данные перинатальных исходов в исследуемых группах показывают, что дополнение активно-выжидательной тактики антигестагенами является наиболее оптимальным способом родоразрешения беременных с ПИОВ при доношенном сроке. Применение препарата мифепристон при ПИОВ способствует спонтанному развитию родовой деятельности, позволяет снизить частоту родовозбуждений и оптимизировать длительность родового акта. При этом не происходит значительного увеличения безводного периода.

Тщательный отбор пациенток в группу с активно-выжидательной тактикой по вышеуказанным критериям, а также адекватная профилактика восходящей инфекции дает возможность предотвратить рост гнойно-септических осложнений в родах и в послеродовом периоде при применении предложенной активно-выжидательной тактики.

Для анализа зависимости сократительной деятельности матки от степени «зрелости» родовых путей до развития регулярной родовой деятельности при активно-выжидательной тактике у пациенток с ПИОВ группу с активно-выжидательной тактикой без применения антигестагенов разделили на две подгруппы: 16 пациенток с «незрелой» шейкой матки и 63 — с «созревающей». Анализ сократительной деятельности матки проведен путем исследования данных КТГ по методу А. З. Хасина с вычислением эффективности сократительной деятельности по формуле

$$E = \sum A \cdot \frac{r}{t},$$

где E — эффективность сократительной деятельности матки (в усл. ед.); Σ — математический знак суммы; A — амплитуда единичного сокращения, мм; r — продолжительность схватки, с; t — время анализируемого процесса, с.

Установлен ряд особенностей, которые отражены в таблице 10.

Отмечено, что преждевременное излитие околоплодных вод происходило на фоне «созревающей» шейки матки у пациенток с большим сроком гестации ($39,6 \pm 0,7$ недели), чем у пациенток с «незрелой» шейкой матки ($38,4 \pm 0,8$ недели).

В первые 6 часов после излития околоплодных вод отмечалась невысокая маточная активность (в подгруппе с «незрелой» шейкой матки — $24,2 \pm 19,1$ усл. ед.; в подгруппе с «созревающей» шейкой матки — $22,1 \pm 16,3$ усл. ед.), однако уже по истечении суток сократительная деятельность матки увеличивалась в 2,5–3 раза. Полученные результаты подтверждают данные D. A. Savitz et al. (1997) о том, что почти у 86 % женщин роды спонтанно начинаются в течение 12–23 часов после ПИОВ и у 91 % — в течение 24–47 часов.

**Особенности сократительной деятельности матки
с момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности**

| Параметры | Подгруппы | |
|--|--|---|
| | «Незрелая» шейка матки <i>n</i> = 16 | «Созревающая» шейка матки <i>n</i> = 63 |
| Срок беременности, нед. | 38,4 ± 0,8 | 39,6 ± 0,7 |
| Сократительная деятельность матки через 6 часов после излития околоплодных вод, усл. ед. | 24,2 ± 19,1 | 22,1 ± 16,3 |
| Сократительная деятельность матки через 24 часа после излития околоплодных вод, усл. ед. | 58,6 ± 5,4 | 64,3 ± 6,3 |
| Время безводного периода, сут | 3,8 ± 0,9 | 1,6 ± 0,6* |

Примечание: **p* < 0,05 по сравнению с соответствующими показателями в подгруппе с «незрелой» шейкой матки.

При отсутствии существенных различий в гистерограммах безводный период в подгруппе с «незрелой» шейкой матки был достоверно продолжительнее, чем в подгруппе с «созревающей» шейкой матки (3,8 ± 0,9 и 1,6 ± 0,6 сут соответственно).

Полученные результаты подтверждают данные ряда авторов, которые показали, что существует достоверная зависимость длительности латентного периода (время от ПИОВ до развития родовой деятельности) от степени «зрелости» шейки матки.

2.2. Особенности течения родов у пациенток при спонтанном развитии родовой деятельности в течение трех часов после преждевременного излития околоплодных вод на фоне «зрелой» шейки матки

Нами проведено изучение особенностей течения родов у группы женщин с ПИОВ на фоне «зрелой» шейки матки при спонтанном развитии родовой деятельности в течение трех часов с момента преждевременного излития околоплодных вод (основная группа, *n* = 311) в сравнении с группой женщин со своевременным излитием околоплодных вод (контрольная группа, *n* = 716).

Для изучения зависимости сократительной деятельности матки в двух исследуемых группах проанализирована сократительная дея-

тельность матки по методу А. З. Хасина путем вычисления эффективности сократительной деятельности по формуле

$$E = \sum A \cdot \frac{r}{t},$$

где E — эффективность сократительной деятельности матки, усл. ед.; Σ — математический знак суммы; A — амплитуда единичного сокращения, в мм; r — продолжительность схватки, с; t — время анализируемого процесса, с.

По данным КТГ установлено, что в группе с ПИОВ на фоне «зрелой» шейки матки при спонтанном развитии родовой деятельности в течение трех часов с момента преждевременного излития околоплодных вод родовая деятельность с самого начала становится более ритмичной и высокоактивной. Очевидно, это следствие уменьшения объема матки и более сильного раздражения внутреннего зева и всего нижнего сегмента предлежащей головкой плода после ПИОВ. Тогда как в контрольной группе, со своевременным излитием околоплодных вод, частота, сила и продолжительность схваток нарастали постепенно (табл. 11).

Также было выявлено, что при спонтанном развитии родовой деятельности в течение трех часов от момента преждевременного излития

Таблица 11

Особенности сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод (усл. ед.)

| Параметры | Группы | |
|--|---|---|
| | С ПИОВ на фоне «зрелой» шейки матки при спонтанном развитии родовой деятельности в течение трех часов с момента преждевременного излития околоплодных вод (основная) $n = 311$ | Со своевременным излитием околоплодных вод (контрольная) $n = 716$ |
| Сократительная деятельность матки через 3 часа от начала родовой деятельности, усл. ед. | 40,8 ± 8,1 | 32,2 ± 7,2 |
| Сократительная деятельность матки через 6 часов от начала родовой деятельности, усл. ед. | 64,3 ± 5,8 | 51,3 ± 6,1 |

околоплодных вод на фоне «зрелой» шейки матки отмечались дополнительные волны сокращения матки, следующие через 1 мин после обычной схватки, которые по продолжительности и высоте амплитуды значительно уступают обычным и зачастую не ощущаются роженицами в $31,21 \pm 3,52$ % случаев, а в контрольной — в $8,2 \pm 2,51$ %. Можно предположить, что эти особенности маточной активности следует расценивать как вариант дискоординации родовой деятельности (рис. 8).

При сравнении этих групп отмечено, что при ПИОВ со спонтанным развитием родовой деятельности в течение трех часов с момента преждевременного излития околоплодных вод средняя продолжитель-



Рис. 8. Дискоординация родовой деятельности (* $p < 0,05$ по сравнению с показателем контрольной группы)



Рис. 9. Длительность родов (* $p < 0,05$ по сравнению с показателем контрольной группы)



Рис. 10. Частота разрывов шейки матки (* $p < 0,05$ по сравнению с показателем контрольной группы)

ность родов достоверно меньше ($7,7 \pm 1,4$ часа), чем при своевременном излитии околоплодных вод ($10,8 \pm 1,1$ часа; $p < 0,05$), за счет укорочения первого периода родов (рис. 9).

При этом частота разрывов шейки матки 2-й степени у рожениц со спонтанным развитием родовой деятельности в течение трех часов с момента преждевременного излития околоплодных вод (основная группа) значительно выше ($8,33 \pm 1,6$ %), чем в контрольной ($2,66 \pm 0,6$ %; $p < 0,01$) (рис. 10).

При сравнении других осложнений в родах существенных различий между группами не выявлено.

Таким образом, при спонтанном развитии родовой деятельности менее чем через 3 часа (когда не требуется родовозбуждения) после преждевременного излития околоплодных вод на фоне «зрелой» шейки матки в сравнении со своевременным излитием околоплодных вод характерны более быстрое течение родов, высокая частота разрывов шейки матки и дискоординации родовой деятельности.

Учитывая полученные данные, считаем необходимым рекомендовать регуляцию сократительной деятельности матки у группы пациенток с началом родов менее чем через 3 часа после преждевременного излития околоплодных вод на фоне «зрелой» шейки матки, несмотря на спонтанное развитие родовой деятельности. Также у данных пациенток необходимо проводить профилактику разрывов шейки матки с применением спазмолитиков и регионарных методов анальгезии.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВЕДЕНИЯ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Активно-выжидательная тактика при преждевременном излитии околоплодных вод на фоне отсутствия биологической готовности к родам (срок беременности — 37–40 недель)

Данная тактика проводится для достижения оптимальной биологической готовности к родам при ПИОВ. Рекомендуемая длительность — до 72 часов.

Показания

1. Преждевременное излитие околоплодных вод.
2. Срок беременности — 37–40 недель.
3. Недостаточная готовность мягких родовых путей для родовозбуждения (шейка матки: «незрелая», «созревающая»).
4. Отсутствие показаний для экстренного родоразрешения.

Противопоказания

1. Признаки восходящей инфекции (лейкоцитоз выше $15 \cdot 10^6$ /л, повышение температуры тела).
2. Сахарный диабет.
3. Рубец на матке.
4. Многоплодная беременность.
5. Крупный плод.
6. Хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность, начавшаяся гипоксия плода.
7. Тазовое предлежание плода.
8. Хроническая урогенитальная инфекция с осложнениями в анамнезе (выкидыши, преждевременные роды, эндометрит, острый аднексит).

Тактика

Обследование:

1. Диагностика ПИОВ (при необходимости высокочувствительный тест).

2. Клинический анализ крови — 2 раза в сутки, общий анализ мочи — 1 раз в сутки.
3. Бактериальный посев из цервикального канала каждые 24 часа.
4. Анализ крови на С-реактивный белок в динамике (1 раз в сутки).
5. Трехчасовая термометрия.
6. КТГ каждые 6 часов.
7. УЗИ, доплерометрия.
8. Влагалищное исследование 1 раз в сутки, а также дополнительно при изменении акушерской ситуации.

Терапия

1. Тщательное разведение плодных оболочек (рефлекс Фергюсона).
2. Глюкоза 40 % 5,0 г + аскорбиновая кислота 5 % 5,0 г + унитиол 5 % 5,0 г внутривенно струйно (ежедневно).
3. Но-шпа 2,0 г внутривенно струйно (ежедневно).
4. Мифепристон («Миропристон») 200 мг *per os* (№ 2 через 6 часов): первый раз — при поступлении, второй — через 6 часов при отсутствии родовой деятельности.
5. При возникновении нерегулярных маточных сокращений: гинипрал 2,0 г (10 мкг) + физиологический раствор 400,0 мл внутривенно капельно или гинипрал 0,5 мг № 3 в сутки *per os* + верапамил 40 мг № 3 в сутки *per os*.
6. Регуляция суточного ритма сна и отдыха (медикаментозный сонотдых в ночное время суток при утомлении беременной).
7. При безводном промежутке 12 часов — антибактериальная терапия: амоксиклав 1,2 г внутривенно струйно 2 раза в сутки + вагинальные свечи с антимикотической активностью (1 свеча 1 раз в сутки).

NB

- При достижении оптимальной биологической готовности к родам — родовозбуждение.
- При отсутствии родовой деятельности и безводном промежутке 72 часа — родовозбуждение.
- При возникновении признаков восходящей инфекции (лейкоцитоз выше $16 \cdot 10^6$ /л, повышение С-реактивного белка, температуры тела и т. д.) — родовозбуждение.

Родовозбуждение при преждевременном излитии околоплодных вод

В случае когда активно-выжидательная тактика при ПИОВ противопоказана и при этом нет показаний для экстренной операции кесарева сечения, необходимо провести родовозбуждение в зависимости от состояния шейки матки.

Варианты схем родовозбуждения

I вариант

Шейка матки «незрелая» или «созревающая»:

- сразу после преждевременного излития вод — мифепристон 200 мг однократно;
- затем через 6 часов после ПИОВ (при отсутствии регулярной родовой деятельности):
 - а) инфузия простагландина E_2 (простенон 1 мл + физиологический раствор 200,0 мл) в течение 6 часов (на фоне инфузии β -миметиков) или
 - б) сайтотек (E_1) 25 мкг интравагинально № 3 с интервалом в 3 часа (на фоне инфузии β -миметиков).

При отсутствии эффекта от родовозбуждения — кесарево сечение.

II вариант

Шейка матки «зрелая»:

- хинин — окситоцин по схеме (хинин 0,5 № 4 *per os* через 15 минут; окситоцин 0,2 мл № 5 в/м через 30 минут) или
- сайтотек (E_1) 25 мкг интравагинально до № 2 (через 3 часа).

При отсутствии эффекта от родовозбуждения — кесарево сечение.

Условия для I и II вариантов

1. Антибактериальная терапия через 12 часов безводного периода (при сахарном диабете — сразу после ПИОВ).
2. Термометрия каждые 3 часа.
3. КТГ каждые два часа.
4. В ночное время при удовлетворительном состоянии плода — медикаментозный сон-отдых.

СОВРЕМЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ВЕДЕНИЯ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Преждевременные роды не только являются ведущей причиной перинатальной смертности, но и определяет одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире — выхаживание недоношенных детей, составляющих группу высокого риска по частоте заболеваемости, физической и интеллектуальной неполноценности (Айламазян Э. К., 2013; Anderson P. J., 2011). Почти во всех странах показатели преждевременных родов постоянно растут. Это одинаково затрагивает как богатые, так и развивающиеся страны. Если в последних ограничение возможности оказания медицинской помощи снижает шансы на выживание глубоко недоношенных детей, то в развитых странах возникают проблемы, связанные со стоимостью и эффективностью их лечения (Lawn J. E. et al., 2005). Несмотря на совершенствование знаний о патогенезе преждевременных родов, частота рождения недоношенных детей не снижается и выступает ведущей причиной детской смертности во многих странах.

Перинатальная смертность напрямую коррелирует со сроком гестации и с массой тела при рождении. При этом самый высокий процент перинатальной смертности приходится на долю детей с экстремально низкой массой тела — от 500 до 800 г (Itabashi K., 2009). Выжившие новорожденные из числа родившихся с экстремально низкой массой тела имеют неблагоприятные отдаленные последствия, связанные с дефектами нервной системы (церебральный паралич, слепота, глухота), органов дыхания (астма, инфекции нижних дыхательных путей, бронхолегочная дисплазия), психомоторного развития и обучения (Han Y. W., 2009).

Помимо того что огромные расходы необходимы для выхаживания плодов с экстремально низкой массой тела, выжившие новорожденные в течение всей жизни зачастую нуждаются в больших средствах для обеспечения адекватного уровня ухода.

Тремя основными причинами неонатальной смертности, связанными с ПИОВ, при недоношенном сроке являются недоношенность, сепсис и гипоплазия легких.

По данным Г. Т. Сухих и др. (2014), на долю недоношенных детей приходится 60–70 % случаев ранней неонатальной смертности, 50 % неврологических заболеваний. Мертворождение при преждевременных родах встречается в 10 раз чаще, чем при своевременных. Тем не менее в последние десятилетия наметилась тенденция к снижению частоты перинатальной патологии и смертности у недоношенных детей в развитых странах. Эти показатели достигнуты в результате регионализации перинатальной помощи, применения кортикостероидов, введения сурфактанта в течение первых двух часов после рождения, внедрения современных методов респираторной поддержки и улучшения неонатального ухода.

Одной из причин, приводящей к развитию родовой деятельности при недоношенной беременности, становится ПИОВ. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности наблюдается в 0,7–3,8 % (Artal R., 1976). Это состояние опасно в основном двумя последствиями: инфекцией, риск которой возрастает по мере увеличения продолжительности безводного промежутка, и осложнениями, развившимися в связи с незрелостью новорожденного. Этиология ПИОВ, при своей очевидной вторичности по отношению к множественным факторам, до настоящего времени остается загадкой. К возможным этиологическим факторам относятся шеечные и влагалищные инфекции или колонизация некоторыми видами бактерий, недостаток витаминов и микроэлементов, патофизиология плодных оболочек, истмико-цервикальная недостаточность и прочие аномалии строения матки, а также перерастяжение матки вследствие многоводия или многоплодной беременности (Varner M. W., 1984).

Разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности сопровождается риском ряда осложнений для матери и плода, обусловленным прежде всего восходящей инфекцией. Хориоамнионит, по данным В. Mercer et al. (2000), при ПИОВ у пациенток с недоношенной беременностью развивается в 13–60 % случаев против 1–2 % при доношенном сроке. Этому способствуют длительный безводный период и многократные вагинальные исследования.

Е. Б. Тузанкина (1977) на основании реографических исследований пришла к выводу, что период адаптации внутриутробного плода к ПИОВ составляет 3 суток и характеризуется снижением пульсового кровенаполнения матки, вероятно, в связи с усилением сдавления сосудов в миометрии при уменьшении объема плодовместилища. Адаптивные изменения, приводящие к благоприятному исходу родов для плода, выражаются в повышении активности ядер парасимпатического отдела ЦНС с последующими становлением вегетативного равновесия, усилением инспираторной дыхательной активности и ростом вли-

яния гуморального фактора регуляции, проявляющимися вариациями сердечного ритма по мере нарастания безводного периода.

В 15–30 % случаев ПИОВ при недоношенном сроке диагностируется внутриутробная инфекция плода, с которой связаны внутрижелудочковые кровоизлияния и до 20 % случаев ранней неонатальной смертности. Указанные осложнения обуславливают четырехкратное повышение перинатальной смертности и трехкратное неонатальной заболеваемости по сравнению с аналогичными показателями при доношенной беременности (Орлова В. С. и др., 2010).

Среди факторов риска ПИОВ при недоношенном сроке авторы выделяют три группы: материнские, маточно-плацентарные и плодовые. К материнским факторам относятся вредные привычки (табакокурение, алкоголизм, наркомания), низкий социально-экономический статус, длительное лечение стероидами, нарушение содержания коллагена, дефицит получения с пищей меди и аскорбиновой кислоты. Большое значение придается преждевременному излитию околоплодных вод при недоношенной беременности в анамнезе. Повторение риска достигает 16–30 % по сравнению с 4 % в группе женщин с предшествующими неосложненными своевременными родами (Lee T. et al., 2003).

Из числа маточно-плацентарных факторов риска ПИОВ наибольшее значение имеют укорочение шейки матки менее 1,5 см, многоводие, хориоамнионит, аномалии развития матки, многократные вагинальные исследования.

Плодовые факторы риска ПИОВ связаны с наличием многоплодной беременности (Болотских В. М., 2013).

R. Gomes et al. (1998) описали состояние под названием «синдром реактивного воспаления плода» (СРВП), который характеризуется увеличением в плазме плода (полученной при кордоцентезе) интерлейкина IL-6. Такое состояние часто диагностируется у плода рожениц с ПИОВ при недоношенной беременности. При СРВП имеются более высокая степень перинатальной патологии, чем без СРВП. Более того, ПИОВ при преждевременных родах и СРВП обязательно осложняются преждевременным родоразрешением независимо от воспалительного процесса в амниотической полости. Таким образом, можно сделать предположение, что возрастание в плазме IL-6 служит маркером острой реакции на инфекцию.

Также выделяют ятрогенные причины ПИОВ при недоношенной беременности. В основном в группу риска по развитию ПИОВ входят пациентки, которым проводились амниоцентез, наложение швов на шейку матки, биопсия хориона и т. д. (Borgida A. F., Mills A. A. et al., 2005).

После объективного подтверждения ПИОВ при недоношенном сроке все пациентки с данным осложнением должны быть госпитализи-

зированы, так как высока вероятность развития восходящей инфекции, выпадения петель пуповины, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Многие авторы считают, что необходим постельный режим, позволяющий сохранить оставшиеся околоплодные воды. В некоторых западных странах допускается ведение беременных с ПИОВ в амбулаторных условиях в течение 72 часов при условии постельного режима, удовлетворительного состояния пациентки и плода, двукратной термометрии в продолжение суток.

Преждевременное излитие околоплодных вод не является непосредственно началом родов, однако после данного осложнения неизбежно происходит прерывание беременности. При беременности 28–37 недель, осложнившейся преждевременным излитием вод, родовая деятельность развивается спонтанно в течение 24–48 часов у почти 50 % пациенток и у 70–90 % в пределах 7 дней. При излитии околоплодных вод до 28 недель родовая деятельность развивается еще позднее. Хориоамнионит, маловодие, многоплодие, вне зависимости от срока гестации, способствуют более быстрому развитию родовой деятельности (Buhimschi C. S. et al., 2005; Park J. S. et al., 2001).

По данным Г. Т. Сухих и др. (2014), вероятность развития родовой деятельности при ПИОВ находится в прямой зависимости от гестационного срока: чем меньше срок беременности, тем больше латентный период. В пределах первых суток после ПИОВ спонтанные роды в 26 % случаев начинаются при массе плода 500–1000 г, в 51 % — при массе плода 1000–2500 г и в 81 % — при массе плода более 2500 г.

Проблема ПИОВ при недоношенной беременности породила множество лечебно-диагностических тактик.

Учитывая, что при преждевременных родах сама недоношенность новорожденного, сепсис и гипоплазия легких могут привести к неонатальной смертности, при ПИОВ возможна выжидательная тактика. При гестационном сроке до 28 недель важна каждая неделя, в 28–34 — каждые 3–5 дней. Тактика пролонгирования беременности зависит от срока гестации.

В какой момент активное вмешательство должно прийти на смену выжидательной тактике, зависит от особенностей каждого конкретного случая, специфики контингента беременных и данного медицинского учреждения. Важно, чтобы врач знал об этих факторах во избежание серьезных ошибок при выборе тактики ведения беременности у пациенток с ПИОВ при недоношенном сроке (Altay R., 1970).

Данные, полученные М. Hallak et al. (1993), позволяют утверждать, что преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности не ускоряет процесс «созревания» легких у плода. Однако большинство ученых не разделяют эту точку зрения.

По мнению Т. В. Грабовской (1985), N. H. Daikoku et al. (1988), увеличение длительности безводного периода способствует снижению частоты респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода.

C. Richardson et al. показали, что «созревание» легких плода в случае ПИОВ происходит более быстрыми темпами. В большинстве работ отмечается снижение частоты РДС только после латентного периода, составляющего 16–48 часов. Bauer et al. (1974) выявили повышение уровней кортикостероидов в крови пуповины при осложнении беременности преждевременным излитием вод. Smith et al. (1977) обнаружили при ПИОВ аналогичное повышение содержания кортикостероидов в околоплодных водах. Последнее наблюдение подтверждает предположение о том, что благотворное воздействие на плод связано со «стрессом» в период между разрывом плодных оболочек и родоразрешением.

Клинически РДС проявляется одышкой с втяжением межреберных промежутков, цианозом, мышечной гипотонией, гипорефлексией, иногда приступами удушья. В настоящее время в зависимости от преобладания тех или иных морфологических изменений в легких выделяют (Биркун А. А., Олейник А. М., 1976) следующие формы пневмопатий: отечно-геморрагическую, гиалиновую, аспирационную и дизонтогенетическую.

Установлено, что внутренняя поверхность легочных альвеол покрыта тонким слоем веществ, обладающих выраженной поверхностной активностью, морфологически представляющих собой липидно-белково-углеводный комплекс, называемый сурфактантом легких (СЛ) (Биркун А. А., 1981). Собственно СЛ включает липиды (до 90 %), белки (около 10 %), углеводы (около 1–2 %). До 90 % липидов относится к фосфолипидам, из которых преобладает дипальмитилфосфатидилхолин (лецитин) (Hallman M., Gluck L., 1977). После открытия компонентов, участвующих в синтезе и утилизации поверхностного слоя альвеол, было обосновано понятие системы сурфактанта легких, которое включает в себя собственно СЛ, гипофазу, или подстилающий гидрофильный слой (содержит белки, электролиты, фосфолипиды, полисахариды и воду в связанном состоянии), и клеточный компонент, представленный альвеоцитами 2-го типа (осуществляющими синтез фосфолипидов) и альвеолярными макрофагами.

Секреция сурфактанта начинается на 24–25-й неделе беременности (Михайлова Н. П. и др., 1978). При этом у детей, родившихся до 34 недель, в состав сурфактанта входит пальмитил-бета-лецитин, синтез которого легко нарушается при различных повреждающих воздействиях. После 34-й недели гестации в сурфактанте накапливается дипальмитил-лецитин, биосинтез которого устойчив к ацидозу и родовому дистрессу (Gluck L. et al., 1974). В легких здоровых но-

ворожденных СЛ на 45 % представлен фосфолипидами, на 42 % сывороточными и на 12 % специфическими несывороточными белками и углеводами (полисахаридами) (Заварзина Г. А., 1975).

При выборе тактики ведения беременности с ПИОВ необходимо сравнивать риски использования выжидательной тактики, а именно плодовые риски: недоношенность, неонатальный сепсис, гипоплазия легких, РДС, контрактуры и деформации, компрессия пуповины, а также материнские риски: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, хориоамнионит, сепсис, послеродовая гипотония матки — с рисками выбора активно-выжидательной тактики (преиндукция родов) или активной тактики (операция кесарева сечения) (Новикова В. А., Пенжоян Г. А. и др., 2012). Противопоказания для выбора выжидательной тактики: хориоамнионит, осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения (преэклампсия, отслойка плаценты и т. д.), декомпенсированные состояния матери или плода.

При наличии у матери влагалищной герпетической инфекции выжидательная тактика противопоказана. Сочетание ПИОВ, жизнеспособного плода и активной вирусной инфекции (*Herpes simplex*) шейки матки, влагалища или вульвы служит показанием к кесареву сечению в пределах четырех часов после разрыва оболочек. Хотя контакт с вирусной инфекцией во время родов приводит к клинически проявляющемуся заболеванию новорожденного только в 50 % случаев, такой уровень риска неприемлем из-за высокой смертности (65 %), а также высокой частоты тяжелых неврологических осложнений у выживших новорожденных.

Активная тактика также характеризуется возможными рисками развития осложнений: необходимостью родовозбуждения, которое может осложниться гиперстимуляцией матки; увеличением частоты оперативного родоразрешения; недоношенностью с возможными осложнениями для новорожденного. Однако преимущество активной тактики заключается в снижении вероятности инфекционных осложнений. Необходимо учитывать, что частота инфекции и кесарева сечения возрастает после 72 часов безводного промежутка. При наличии осложнений гестационного периода (прогрессирующее течение гестоза, плацентарная недостаточность, гипоксия плода) выжидательная тактика не оправдана. Она строго противопоказана, если приводит к материнской и детской заболеваемости и смертности (Ходжаева З. С. и др., 2012).

Очень важно оценить риск хориоамнионита для новорожденного. Влияние хориоамнионита на плод стало менее очевидным благодаря достижениям в области неонатальной помощи. Обсуждается мнение о том, что краткосрочный хориоамнионит без гистологических и кли-

нических проявлений снижает тяжесть РДС недоношенных детей. W. Thomas, C. Speer считают, что хориоамнионит может быть причиной кистозной перивентрикулярной лейкомаляции, тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и различных проявлений детского церебрального паралича.

В настоящее время одним из информативных тестов возникновения инфекции плода является определение уровней противовоспалительных цитокинов в периферической крови или IL-6 в слизи цервикального канала, которые повышаются за 2–5 недель до преждевременных родов. Прогностическую значимость имеет также определение фибронектина. Если при ПИОВ в отделяемом цервикального канала уровень фибриногена выше 27 %, то это свидетельствует о внутриутробном инфицировании (Сидельникова В. М., 2001).

Признаки хориоамнионита: лихорадка матери (свыше 38 °С), тахикардия плода, тахикардия матери, выделения из влагалища с гнилостным запахом, повышение тонуса матки. Лейкоцитоз (более $18 \cdot 10^9$ /мл) и нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы обладают низкой прогностической ценностью для подтверждения диагноза хориоамнионита. Поэтому необходимо повторение этих тестов 2–3 раза в сутки. При постановке диагноза «хориоамнионит» необходимо быстрое родоразрешение.

Активная или выжидательная тактика при преждевременных родах с ПИОВ зависит от зрелости плода, уровня неонатальной службы родовспомогательного учреждения, наличия внутриутробной инфекции, РДС плода. Тактика ведения должна приниматься коллегиально с регулярным внесением изменений вплоть до родоразрешения. Активная тактика показана при наличии РДС плода, внутриматочной инфекции, преждевременной отслойки плаценты, врожденных пороках развития плода и отсутствии родовой деятельности в течение 24 часов, внутриутробной гибели плода (Suriyawansa D., 2010).

При пограничном сроке 32–34 недели беременности выбор тактики зависит от зрелости легких плода, которая может быть определена по результатам, полученным путем трансабдоминального амниоцентеза.

Активная тактика ведения недоношенной беременности, осложненной ПИОВ, рекомендуется после достижения гестационного срока 34 недели. Пролонгирование беременности дольше данного срока повышает риск развития хориоамнионита, в то время как риск осложнений, связанный с недоношенностью, после 34 недель значительно снижается (Орлова В. С. и др., 2010).

Выбор метода родоразрешения при преждевременных родах зависит от состояния матери, плода, его предлежания и возможностей

лечебного учреждения, где происходят преждевременные роды (Сухих Г. Т., 2014). Плановое кесарево сечение, по мнению A. Grant et al. (1996), по сравнению с вагинальными родами не улучшает исход родов для новорожденного, но увеличивает материнскую заболеваемость. Поэтому авторы настаивают на том, что роды через естественные родовые пути для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны, особенно при сроке беременности более 32 недель.

Кесарево сечение при преждевременных родах, согласно мнению многих авторов, проводится по обычным акушерским показаниям.

Нет единого мнения насчет оперативного родоразрешения при тазовом предлежании у пациенток с ПИОВ при недоношенном сроке, однако при ножном предлежании целесообразно кесарево сечение.

После рождения недоношенного ребенка, по мнению H. Rabe et al. (2009), отсрочка пережатия пуповины на 60–120 секунд (при отсутствии противопоказаний) имеет преимущества по сравнению с ранним пережатием, так как снижается процент анемий и частота внутрижелудочковых кровоизлияний.

E. Reese et al. считают, что при ПИОВ при недоношенном сроке может быть использован разгружающий акушерский пессарий. Однако требуется наблюдение за женщиной и плодом с целью своевременной диагностики инфекционных осложнений.

Согласно опубликованным рекомендациям у женщин с ПИОВ в сроке до 34 недель индукция родов должна осуществляться по четким показаниям, к которым относят, например, инфекцию или показания со стороны плода. При перечислении фармакологических методов индукции родов предпочтение отдают вагинальному введению простагландина E₂. Начальная доза — 1–2 мг и повторная (при отсутствии регулярной родовой деятельности) — 1–2 мг через 6 часов. При проведении данной преиндукции необходимо тщательное наблюдение за состоянием плода.

В настоящее время обсуждается возможность применения мифепристона у пациенток с ПИОВ при недоношенной беременности. Доказательная база о безопасности применения антигестагенов при недоношенной беременности в настоящее время отсутствует. Тем не менее имеющийся значительный опыт применения мифепристона при ПИОВ у пациенток с доношенной беременностью позволяет рассчитывать на появление новых работ, посвященных использованию данного препарата при недоношенной беременности (Айламазян Э. К., Болотских В. М., 2010).

В настоящее время простагландины ПГЕ₁ не рекомендованы для индукции родов при наличии живого плода. Однако W. Frohn et al. провели рандомизированное сравнение эффективности использования

ПГЕ₁ и ПГЕ₂ у пациенток с ПИОВ после 34 недель гестации. Авторы показали, что мизопростол оказался более эффективным, чем ПГЕ₂. Однако при применении мизопростола чаще отмечены гипоксия плода и гиперстимуляция матки.

Общепризнаны эффективность и целесообразность применения кортикостероидов у пациенток с ПИОВ при недоношенном сроке с целью профилактики РДС у недоношенных детей. Доказано, что кортикостероиды позволяют в 2–3 раза снизить частоту РДС и внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных. Согласно рекомендациям Г. Т. Сухих и др. (2014), с целью профилактики РДС плода применяют 24 мг бетаметазона (в/м по 12 мг с интервалом 24 часа) или 24 мг дексаметазона (в/м по 6 мг каждые 12 часов). Максимальный эффект достигается в течение 48 часов после приема первой дозы вышеуказанных препаратов. Дискутируется необходимость и целесообразность повторного курса кортикостероидов. Ряд авторов считают возможным назначение повторного курса кортикостероидов, в случае если первый был закончен до 28–30 недель (Орлова В. С. и др., 2010). Кортикостероиды противопоказаны при манифестирующих признаках инфекции.

Другие авторы рекомендуют проводить повторные курсы глюкокортикоидов при отсутствии признаков восходящей инфекции через неделю после первого курса и затем продолжать данную схему до 32 недель или до родов (Medina T. M., Hill D. A., 2006). Однако в некоторых работах указывается, что повторные курсы глюкокортикоидов по сравнению с однократным курсом не приводят к снижению заболеваемости новорожденных (Ходжаева З. С., 2007; Сухих Г. Т. и др., 2014).

В 1974 г. U. Loreuz предложил для стимуляции пренатального созревания легких и профилактики РДС концентрированный инфузионный раствор производного бромгексина (метаболита VIII бромгексина) — амброксол (амбробене, мукогельван, лазолван). Активное вещество амброксола гидрохлорид оказывает секретомоторное и секретолитическое действие. В исследованиях зарубежных авторов имеются противоречивые данные по поводу эффекта от применения амброксола.

В последние годы активно дискутируется вопрос о необходимости активного токолиза у пациенток с ПИОВ при недоношенном сроке. Из токолитиков на сегодняшний день наиболее распространены и изучены в плане материнских и перинатальных эффектов селективные β_2 -адреномиметики, представителями которых в нашей стране являются гексопреналина сульфат (гинипрал) и фенотерол (партусистен). При проведении длительного токолиза рекомендуемая доза гинипрала — 0,075 мкг/мин. Максимальная суточная доза — 430 мкг.

Зарубежные исследователи показали, что агрессивный токолиз не позволил достоверно отсрочить развитие регулярной родовой деятельности (Combs C. A. et al., 2004). При этом многими авторами указывается, что при выраженном маловодии при ПИОВ проведение при этом токолиза может приводить к нарушению кровотока в пуповине, деформации скелета и некрозу мягких тканей у плода. Поэтому многие ученые пришли к заключению о том, что применение токолиза возможно для проведения курса профилактики РДС у плода в течение не более 48 часов и при переводе пациентки в стационар третьего уровня. Затем токолитические препараты отменяют и продолжают наблюдение.

В настоящее время появляются работы (Richter J. et al., 2013) по поиску способов склеивания разорванных оболочек (amniopatch). Отношение к данной процедуре пока неоднозначное, так как нет четких доказательств ее эффективности и безопасности.

Противоречивым является вопрос о применении антибиотиков при ПИОВ у пациенток с недоношенным сроком. Многие акушеры считают необходимым антибиотикопрофилактику восходящей инфекции во всех случаях пролонгирования беременности (Рыбалова Л. Ф. и др., 1992; Kirschbaum T., 1993).

Пролонгирование беременности при ПИОВ при недоношенном сроке в настоящее время решается профилактическим назначением антибиотиков широкого спектра действия. Коррекция антибиотикопрофилактики при ПИОВ может осуществляться при получении результатов бактериологического исследования вагинальной микрофлоры. S. Kenyon et al. (2004) продемонстрировали, что применение антибиотиков широкого спектра действия позволило снизить число показаний для досрочного родоразрешения в течение 48 часов после ПИОВ на 30 %, а в течение 7 дней — на 20 %.

Ряд авторов отмечают удлинение латентного безводного периода при назначении антибактериальных препаратов и снижение частоты инфицирования плода (Mercer V. M. et al., 1992; 1997). M. M. Johnston (1990) указывает, что при антибиотикопрофилактике, независимо от сочетания ее с токолитиками и кортикостероидами, у пациенток с ПИОВ снижается частота хориоамнионита и неонатального сепсиса, а также повышается массы плода при рождении в связи с пролонгированием беременности.

Г. Т. Сухих и др. (2014) считают, что начинать антибиотикопрофилактику следует сразу после постановки диагноза ПИОВ и затем продолжить ее до окончания родов (в случае задержки развития родовой деятельности антибиотикопрофилактика ограничивается 7–10 сутками). Рекомендуются схемы назначения антибиотиков: эритромицин 0,5 г *per os* через 6 часов до 7–10 суток или ампициллин по 0,5 г

per os каждые 6 часов. При ПИОВ у пациенток с недоношенным сроком противопоказано применение амоксиклава из-за риска развития некротизирующего энтероколита.

По мнению Mc Duffie et al. (1993), длительное лечение антибиотиками при ПИОВ может привести к росту резистентных к медикаментам микроорганизмов. Авторы сообщили о развитии резистентного *Enterobacteriaceae*, *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* у четырех младенцев, рожденных после ПИОВ на сроке между 25 и 35 неделями, матерям которых назначали во время беременности ампициллин или амоксициллин. Эти новорожденные умерли от молниеносного сепсиса.

Отдельные авторы рекомендуют применение антибиотиков в начале родов, если латентный период превышает 24 часа, но это, как показывают данные литературы, не приводит к существенному снижению перинатальной заболеваемости и смертности (Gysler R., 1978).

S. Kenyon et al. (2001) также отметили, что антибиотикотерапия удлиняет латентный период, что не только дает возможность провести профилактику РДС плода, но и снижает частоту инфицирования матери и плода и частоту тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей.

Наиболее часто антибиотикопрофилактику при ПИОВ у пациенток с недоношенным сроком назначают на 7–10 дней. При последующем пролонгировании беременности и выявлении патогенной флоры в посевах из влагалища антибиотикотерапию возобновляют в зависимости от чувствительности к антибиотикам. Предпочтение отдают цефалоспорином в сочетании с метронидазолом.

Н. Н. Луценко (2008) установил, что наличие группы энтеробактерий у беременных с ПИОВ во все гестационные сроки отрицательно влияет на перинатальные и постнатальные исходы. Антибактериальная профилактика у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек полусинтетическими пенициллинами, макролидами первого поколения и нитрофуранами нежелательна ввиду низкой чувствительности микроорганизмов к этим препаратам и увеличения количества резистентной микрофлоры. Частота возникновения хориоамнионита при пролонгировании беременности с ПИОВ в гестационные сроки 22–30,5 недели не зависит от длительности безводного периода, а в сроки 31–33,5 недели достоверно повышается при увеличении безводного промежутка более 168 часов.

Н. Н. Луценко (2008) отметил, что при развитии преждевременного разрыва плодных оболочек в сроки 22–27,5 недели максимальное пролонгирование беременности, не менее 7 суток, является единственным возможным способом достоверно снизить перинатальную и постнатальную смертность, а также улучшить качество предстоящей

жизни недоношенного новорожденного. При развитии преждевременного разрыва плодных оболочек в сроки 28–30,5 недели пролонгирование беременности более 48 часов с проведением профилактики РДС плода способствует достоверному снижению перинатальной и постнатальной летальности, а удлинение латентного периода более 168 часов достоверно снижает детскую заболеваемость. Также автором установлено, что при преждевременном излитии околоплодных вод в сроки 31–33,5 недели беременности пролонгирование беременности более 48 часов с проведением профилактики РДС плода способствует достоверному снижению перинатальной и постнатальной смертности, а также снижению детской заболеваемости.

Г. Б. Мальгина и др. (2014) показали, что выживаемость новорожденных при ПИОВ в случае сверхранных преждевременных родов коррелирует со сроком гестации: каждые две недели пролонгирования беременности повышают вероятность выживания новорожденных в среднем на 20 %. Зависимость выживаемости новорожденных от способа родоразрешения в данном исследовании не установлена. При активно-выжидательной тактике при ПИОВ авторы рекомендуют проводить скрининговое исследование для выявления инфекции и антибактериальную терапию, а также использовать метод непрерывной амниоинфузии. Акушерская тактика при ПИОВ во II триместре гестации должна обсуждаться коллегиально с участием семьи, ознакомленной с прогнозом для новорожденного и матери.

Ю. В. Полозская и др. (2014) выявили, что консервативно-выжидательная тактика при ПИОВ у пациенток с недоношенным сроком способствует ускоренному созреванию легких плода. Использование антибиотиков, по мнению авторов, позволило добиться отсутствия клинически значимых инфекционных осложнений у матери и снизить заболеваемость новорожденных. Современные методы подготовки к родам, в частности антигестагены, дают возможность снизить частоту оперативного родоразрешения при данной патологии.

Таким образом, преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенном сроке играет важную роль в увеличении перинатальной заболеваемости и смертности, уровень которых определяется гестационным сроком на момент излития вод с последующим развитием родовой деятельности.

Вопрос о тактике ведения беременности и родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод, при недоношенном сроке остается окончательно не решенным. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят оптимизировать стандарты ведения недоношенной беременности и способы родоразрешения пациенток с ПИОВ.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВЕДЕНИЯ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ОТ 22 ДО 34 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ) И РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

При недоношенной беременности ПИОВ увеличивает перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорожденных в 3 раза, в том числе РДС, который возникает в 10–40 % случаев ПИОВ при недоношенной беременности, а в 40–70 % случаев служит причиной гибели новорожденных. Риск осложнений для матери связан прежде всего с хориоамнионитом (15–50 %).

В последнее время благодаря успехам, достигнутым в области неонатологии, резко возросла выживаемость новорожденных с массой тела менее 1500 г, но доля инвалидов и больных с хронической патологией среди этих детей очень велика.

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. В первые сутки после ПИОВ при недоношенном сроке спонтанные роды начинаются: а) в 25 % случаев при массе плода 500–1000 г, в 40–50 % при массе плода 1000–2500 г, в более чем 70 % при массе плода более 2500 г.

Пролонгирование беременности при сроках беременности до 22 недель нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода (ниже срока жизнеспособности) и высокой частоты гнойно-септических осложнений матери. Рекомендуется прерывание беременности.

В сроках 22–24 недели прогноз также сомнителен. Родители должны быть осведомлены, что прогноз жизни для новорожденных, родившихся до 24 недель, крайне неблагоприятен, а дети, которые при этих сроках рождения выживут, вряд ли будут здоровыми.

Выбор тактики ведения пациенток с ПИОВ при недоношенной беременности должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки.

Одна из основных задач при поступлении пациентки с подозрением на отхождение вод — как можно более точно определить срок беременности, так как от этого зависит выбор тактики.

При поступлении пациентки в стационар 1–2-го уровня с подозрением на ПИОВ при гестационном сроке до 34 недель необходим перевод в акушерский стационар 3-го уровня.

I. Активная тактика — роды не задерживают и ведут через естественные родовые пути в случае:

- срока беременности 34 недели и более; при массе плода 2500 г и более;
- развития родовой деятельности;
- наличия инфекции;
- гипоксии плода;
- тяжелого соматического заболевания роженицы;
- врожденных пороков развития плода;
- тяжелых форм гестоза.

Противопоказания к выжидательной тактике при ПИОВ (недоношенный срок):

- признаки восходящей инфекции;
- воспалительные заболевания гениталий;
- неблагоприятные результаты бактериологического исследования влагалищных мазков;
- признаки начавшейся гипоксии плода;
- сахарный диабет;
- отягощенный соматический анамнез.

II. Активно-выжидательная тактика при недоношенной беременности.

1. Срок до 34 недель.
2. При подозрении на ПИОВ при недоношенной беременности желательно исключить влагалищное исследование. Диагноз устанавливается при осмотре в зеркалах.
3. Наблюдение за пациенткой осуществляется в палате отделения патологии беременности.
4. Динамический контроль температуры тела (каждые 3 часа).
5. Посев из влагалища на флору и чувствительность антибиотиков.
6. Клинический анализ крови 2 раза в сутки.
7. Анализ крови на С-реактивный белок в динамике (1 раз в сутки).
8. Оценка состояния плода — УЗИ, доплерометрия (при поступлении и далее по показаниям), КТГ — ежедневно.
9. Профилактика восходящей инфекции (антибиотики с учетом резистентности микрофлоры). Антибиотикопрофилактика должна начинаться после постановки диагноза ПИОВ и продолжаться до рождения ребенка (в случае длительного пролонгирования беременности может быть ограничена 7–10 сутками, и затем, после 3–4 дней перерыва — смена антибиотика).

10. Профилактика гипоксии плода (антиоксиданты, антигипоксанты): глюкоза 40 % 5,0 г + аскорбиновая кислота 5 % 5,0 г + унитиол 5 % 5,0 г внутривенно струйно (ежедневно).
11. Токोलитики при ПИОВ показаны на период не более 48 часов для перевода в перинатальный центр: гинипрал 2,0 г (10 мкг) + физиологический раствор 400,0 мл внутривенно капельно.
12. Профилактика дистресс-синдрома плода (при сроке менее 34 недель) — дексаметазон 0,005 г по 2 таблетки 4 раза в сутки *per os* в течение 3 дней.
13. Подготовка мягких родовых путей в случае «незрелой» шейки матки: но-шпа 2,0 г внутривенно струйно (ежедневно); простагландины E₂ (препидил-гель, простенон-гель и др.); катетер Фолея.
14. Длительность пролонгирования недоношенной беременности при ПИОВ индивидуальна в каждом клиническом случае. Чем меньше гестационный срок, при котором произошло ПИОВ, тем выше риски для женщин и новорожденных и, соответственно, необходимо больше времени для достижения срока беременности, при котором прогноз жизни и здоровья новорожденного станет более благоприятен.
15. При появлении признаков восходящей инфекции показано родовозбуждение.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Несмотря на достаточно большое внимание к проблеме ПИОВ со стороны многих исследователей, генетический аспект данной патологии изучен крайне слабо. Опубликованные в современной научной литературе результаты очень противоречивы, что, вероятно, связано с полиэтиологичностью данной патологии.

Общеизвестно об участии матричных металлопротеиназ в механизме ПИОВ. Согласно современным научным исследованиям матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1), или коллагеназа-1, является одним из ферментов, осуществляющих первый этап катаболизма интерстициального коллагена I, II и III типов (Visse R., 2003). После протеолитической активации в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ) ММП-1 расщепляет в определенном участке тройную спираль коллагенового волокна, нарушая таким образом его стабильность.

Инсерционный полиморфизм в промоторной области гена *MMP1* определяет повышение экспрессии и, следовательно, повышение уровня соответствующего белка.

Учитывая данные об участии матричных металлопротеиназ в механизме ПИОВ, R. Visse (2003) была изучена ассоциация полиморфизма гена *MMP1* с ПИОВ. Полиморфизм в гене *MMP1* — инсерция гуанина (G) в 1607-м положении промоторной области гена — определяет наличие двух аллелей гена: 1G (содержащий в своем составе один остаток гуанина в положении 1607) и 2G (содержащий последовательность из двух остатков гуанина). Результатом мутации в гене *MMP1* является повышенная экспрессия и, как следствие, повышенное образование соответствующего фермента. Именно наличие данной мутации в гомо- (2G/2G) или гетерозиготном (1G/2G) состоянии гена *MMP1* в ряде работ ассоциируется с повышенным риском ПИОВ (Parry S., 1998). T. Fujimoto (2002) было показано, что аллель 2G обуславливает более высокую промоторную активность в клетках амниона к стимулам, индуцирующим экспрессию ММП-1, и, как следствие, данный полиморфный вариант может быть ассоциирован с преждевременным излитием околоплодных вод. Можно предположить, что использование ингибиторов ММП играет определенную роль в предотвращении ПИОВ (Weiss A., 2007). H. Wang, M. Ogawa (2008) высказали мнение, что ММП-1 представляет собой ключевой фермент

в биохимических процессах экстрацеллюлярного матрикса, а генетические вариации в промоторе ММП-1 ассоциированы с ПИОВ. Подавление метилирования ДНК в фибробластах амниона приводит к значительному повышению транскрипции гена *MMP1* и, соответственно, к продукции ММП-1. В проведенном авторами исследовании был выявлен новый однонуклеотидный полиморфизм 3447 T > C в промоторе гена *MMP1*. Наличие С-аллеля приводит к снижению функции промотора и выступает защитным фактором в отношении развития ПИОВ.

Еще одной изучаемой металлопротеиназой, разрушающей фибриллярный коллаген, который придает прочность плодным оболочкам, является ММП-8, экспрессирующаяся лейкоцитами и клетками цитотрофобласта хориона. Установлено, что некоторые однонуклеотидные замены в гене *MMP8* (-799C/T, -381A/G, +17C/G) приводят к повышенной активности промотора, будучи функционально значимыми и ассоциированными с некоторыми осложнениями беременности, в частности с ПИОВ. С высокой достоверностью определена связь между данными тремя редкими гаплотипами, обуславливающими наивысшую активность промотора ММП-8 в клетках трофобласта и ПИОВ (OR = 4,63; $p < 0,0001$). Ни один из данных аллелей поодиночке не был связан с ПИОВ. Эти данные демонстрируют функциональную значимость однонуклеотидных замен в гене *MMP8* и их связь с частотой развития ПИОВ (Wang H., 2004).

Эндогенная активация ММП в плодных оболочках способствует их ослаблению и раннему разрыву. S. J. Fortunato и R. Menon (2002) определили уровни экспрессии ММП в амниохорионе при преждевременном излитии околоплодных вод: при недоношенной беременности, при доношенной беременности, до родовой деятельности и в родах. Авторы проанализировали экспрессию девяти различных металлопротеиназ: ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-18, ММП-20, ММП-23, ММП-24, ММП-25, ММП-26, м-РНК. Большинство генов *MMP* выявлены в амниохорионе, однако РНК-продукт генов *MMP-16*, -20, -26 обнаружен не был. Показано, что амниохорион экспрессирует некоторые из *MMP*-генов при ПИОВ как в родах, так и до родов, как при доношенной беременности, так и на недоношенном сроке, что свидетельствует о том, что ткани амниохориона имеют полноценно функционирующую систему ММП.

Существует мнение, что апоптоз служит пусковым механизмом активации металлопротеиназ и деградации плодных оболочек. S. J. Fortunato и R. Menon (2000) отметили десятикратное повышение экспрессии гена *MMP2* при ПИОВ. Это повышение совпадало с повышением экспрессии проапоптозных генов *p53* и *bax* и падением экспрессии антиапоптозного гена *bcl-2*.

Высокие уровни экспрессии гена *CC16* (в одной из 38 наиболее распространенных форм) служат прогностически значимым фактором развития ПИОВ (Lockwood C. J., Toti P., 2005).

Недостаточное освещение роли генетически детерминированной активности ферментов семейства ММП в патогенезе ПИОВ предполагает дальнейшее изучение этого аспекта данной патологии.

Многие авторы в настоящее время считают, что одним из ведущих механизмов ПИОВ является системная или локальная внутриматочная инфекция. Предполагают, что существует связь между ПИОВ и особыми молекулярными механизмами воспаления. Как известно, липополисахариды, компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, играют ключевую роль в инициации иммунного ответа. Липополисахариды распознаются белками иммунной системы, включающими Toll-подобный рецептор 4 (TLR-4). G. Rey (2008) показал, что женщины Южной Америки, носители редких аллельных вариантов гена *TLR-4* (*Asp299Gly* полиморфизм), имеют повышенный риск развития инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, и в последующем ПИОВ.

Инфекционную теорию патогенеза ПИОВ поддерживают также O. Erez и R. Romero (2009). При исследовании дифференциальной экспрессии генов, кодирующих антимикробные белки, в плодных оболочках у пациенток с ПИОВ и без ПИОВ выявлено, что уровень мРНК калгранулина-В в плодных оболочках пациенток с ПИОВ достоверно выше, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод.

T. Lukaszewski, M. Barlik et al. (2009) изучили частоту двух полиморфизмов *Arg753Gln* (*G20877A*) в гене *TLR-2* и *Thr399Ile* (*C8993T*) в гене *TLR-4* у женщин с ПИОВ и в контрольной группе женщин со своевременным излитием околоплодных вод. Известно, что Toll-подобные (TLR) рецепторы 2-го и 4-го типов (*TLR-2* и *TLR-4*) составляют часть базового механизма защиты от бактериальной инфекции. Они распознают продукты микробных клеток и запускают систему иммунного ответа. Установлена повышенная частота носительства редкого *T*-аллеля у женщин контрольной группы по сравнению с пациентками с ПИОВ. Можно предположить, что наличие гетерозиготного генотипа *C/T* и редкого аллеля *T* полиморфизма *C8993T* в гене *TLR-4* играет протективную роль в отношении развития ПИОВ.

Ряд исследователей считают, что на частоту развития ПИОВ влияют биохимические процессы, протекающие в организме плода. В частности, A. Salminen, R. Paananen et al. (2009) отмечали отсутствие ассоциации полиморфизма *rs4715* сурфактантного протеина С (SFTPC) матери с развитием ПИОВ и длительностью безводного промежутка,

однако при исследовании плодов пациенток с коротким безводным промежутком (< 72 часов) было установлено значительное повышение частоты редкого аллеля *A* у плодов, тогда как при продолжительном безводном промежутке (> 72 часов) его частота была более низкой. Высказано предположение, что ген сурфактантного протеина *C* плода может влиять на активацию воспалительного процесса в фетальных экстраэмбриональных структурах.

S. C. Perni и S. Vardhana (2005) изучали концентрацию протеина-16 клеток Клара (клетки бронхиол с короткими ворсинками, секретирующие гликозаминогликаны) в амниотической жидкости во II триместре беременности. Данный белок имеет эмбриональное происхождение. Показана корреляция между уровнем концентрации протеина-16 клеток Клара и частотой ПИОВ. Таким образом, повышенный уровень протеина-16 клеток Клара в амниотической жидкости выступает прогностическим критерием для выявления женщин группы риска по ПИОВ.

Зависимость частоты ПИОВ от особенностей генотипа плода показали также A. Fuks и L. A. Parton (2005). Они исследовали связь между полиморфизмом в позиции -670 в гене *Fas* и в позиции -124 в гене *Fas ligand* (трансмембранный протеин принадлежит к семейству фактора некроза опухоли) новорожденного и частотой ПИОВ. Полученные ими данные свидетельствуют о связи между ПИОВ и повышенной частотой встречаемости генотипа *A/G* в позиции -670 гена *Fas* у плода. Таким образом, высказано предположение о том, что генетически детерминированная регуляция системы *Fas* и *Fas ligand* у плода играет важную роль в патогенезе ПИОВ.

J. K. Cho, Y. H. Kim et al. (2009) обследовали 221 женщину корейской национальности, из них 187 с ПИОВ и 34 со своевременным излитием околоплодных вод. Установлено, что беременные женщины, носители гаптоглобина-1 (экспрессирующего как фенотип гаптоглобина 1-1), имеют более высокую частоту ПИОВ по сравнению с носителями гаптоглобина-2 (фенотип гаптоглобина-2).

Известно, что децидуальная оболочка и плацента синтезируют релаксины H_1 и H_2 , которые, как предполагается, вовлечены в ремоделирование процессов в амнионе по аутокринно-паракринному механизму. При анализе регуляции генов релаксина при беременности отмечено значительное повышение уровня релаксина как в децидуальной оболочке, так и в плаценте при сроке 12,5–14,5 недели беременности, с максимальными средними значениями в плаценте, которые почти в два раза превышают аналогичные показатели в децидуальной оболочке, что говорит о координированной регуляции генов релаксина. При доношенном сроке незначительно повышается экспрессия гена

релаксина в децидуальной оболочке и в плаценте. Причем уровень релаксина был значительно больше в децидуальной оболочке женщин с ПИОВ по сравнению с группой без ПИОВ. В синцитиотрофобласте у пациенток с ПИОВ также установлено повышение содержания релаксина (Bogic L. V., 1997).

Очевидно, что дальнейшее изучение генетической предрасположенности к ПИОВ позволит более точно прогнозировать риск развития ПИОВ.

Для определения генетической предрасположенности к ПИОВ в лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» проведено изучение частоты аллельного полиморфизма ряда генов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. В частности, исследованы частоты полиморфных вариантов генов *MMP1* (1G/2G полиморфизм), *MMP3* (5G/6G полиморфизм), *TNF-α* (-308G/A полиморфизм) и частота нулевого генотипа по генам *GSTT1* и *GSTM1* у 84 женщин с ПИОВ при доношенном сроке (основная группа) и у 72 женщин со своевременным излитием вод (контрольная группа).

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови и ПЦР осуществляли в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Сэмбрука (Sambrook et al., 1989), с некоторыми модификациями (Болотских В. М., 2013).

Таблица 12

Частота генотипов и аллелей гена *MMP1* в основной и контрольной группах

| Генотипы | Группы | | | |
|----------|----------|-----|-------------|-----|
| | основная | | контрольная | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| 1G/1G | 18 | 21 | 19 | 26 |
| 1G/2G | 43 | 51 | 36 | 50 |
| 2G/2G | 23 | 27 | 17 | 24 |
| Всего | 84 | 100 | 72 | 100 |
| Аллели | | | | |
| 1G | 79 | 47 | 74 | 51 |
| 2G | 89 | 53 | 70 | 49 |
| Всего | 168 | 100 | 144 | 100 |

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *MMP1* и *MMP3* в основной группе и группе сравнения представлено в таблицах 12 и 13.

Достоверных различий в частотах аллелей по генам *MMP1* и *MMP3* в анализируемых группах выявлено не было. Однако можно отметить некоторое увеличение частоты аллеля 2G (ген *MMP1*) в основной группе по сравнению с контролем (53 и 49 % соответственно) (см. табл. 12).

Достоверных различий в частотах генотипов по генам *MMP1* и *MMP3* при сравнении обеих групп также обнаружено не было. Но в основной группе несколько чаще встречался генотип 5A/6A (ген *MMP3*) по сравнению с контрольной группой (58 и 51 % соответственно) (см. табл. 13).

Таблица 13

Частота генотипов и аллелей гена *MMP3* в основной и контрольной группах

| Генотипы | Группы | | | |
|----------|----------|-----|-------------|-----|
| | основная | | контрольная | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| 5A/5A | 11 | 13 | 13 | 18 |
| 5A/6A | 49 | 58 | 37 | 51 |
| 6A/6A | 24 | 29 | 22 | 31 |
| Всего | 84 | 100 | 72 | 100 |
| Аллели | | | | |
| 5A | 71 | 42 | 63 | 44 |
| 6A | 97 | 58 | 81 | 56 |
| Всего | 168 | 100 | 144 | 100 |

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что исследованные нами полиморфизмы генов *MMP1* и *MMP3*, а также варианты их генотипов не играют основной роли в развитии ПИОВ. Не исключено, что этиопатогенез ПИОВ определяется более сложным механизмом взаимодействия разных матричных металлопротеиназ с участием других эндогенных и экзогенных факторов. При гистохимическом исследовании плодных оболочек обнаружено достоверное

повышение уровня ММП-1 при ПИОВ, что подтверждает необходимость дальнейшего исследования других функционально значимых полиморфных вариантов гена *MMP1*.

Распределение частот генотипов и аллелей по гену *TNFA1* в основной группе и группе сравнения представлено в таблице 14. При исследовании полиморфизма гена *TNFA1* выявлены достоверные различия в частотах аллелей -308A и -308G между анализируемыми группами. В основной группе аллель -308A встречался у 17 % пациенток, а в контрольной группе — у 27 % ($p = 0,036$) (см. табл. 14).

Таблица 14

Частота генотипов и аллелей гена *TNFA1* в основной и контрольной группах

| Генотипы | Группы | | | | p |
|-------------|----------|-----|-------------|-----|--------|
| | основная | | контрольная | | |
| | n | % | n | % | |
| -308A/-308A | 0 | 0 | 1 | 1 | > 0,05 |
| -308A/-308G | 29 | 34 | 37 | 52 | 0,034 |
| -308G/-308G | 55 | 66 | 34 | 47 | 0,022 |
| Всего | 84 | 100 | 72 | 100 | |
| Аллели | | | | | |
| -308A | 29 | 17 | 39 | 27 | 0,036 |
| -308G | 139 | 83 | 105 | 73 | |
| Всего | 168 | 100 | 144 | 100 | |

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов носительство аллеля -308A гена *TNFA1* снижает риск развития ПИОВ более чем в 2 раза ($OR = 2,1$; 95 % CI: 1,16–4,03). Таким образом, носительство аллеля -308A гена *TNFA1* имеет протективный характер в отношении развития ПИОВ.

Распределение частот генотипов по гену *TNFA1* также достоверно отличалось ($p = 0,049$, $df2$). В основной группе генотип -308G/-308G встречался чаще по сравнению с контрольной (в основной — 66 %, в контрольной — 47 %; $p = 0,022$), а в контрольной группе чаще отмечен генотип -308A/-308G по сравнению с основной (в контрольной — 52 %, в основной — 34 %; $p = 0,034$).

Частоты генотипов *GSTM1* 0/0 и *GSTM1*+ составили 48,5 и 51,4 % в контрольной группе и 60,7 и 39,3 % у пациентов с ПИОВ (табл. 15). Сравнительный анализ частоты делеции гена *GSTM1* между группой пациенток с ПИОВ и контрольной группой не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Однако следует отметить некоторое повышение частоты «функционально ослабленного» генотипа *GSTM1* 0/0 в основной группе.

Таблица 15

Распределение частот генотипов по гену *GSTM1* в основной и контрольной группах

| Генотипы | Группы | | | |
|------------------|----------|------|-------------|------|
| | основная | | контрольная | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| <i>GSTM1</i> 0/0 | 35 | 48,5 | 51 | 60,7 |
| <i>GSTM1</i> + | 37 | 51,4 | 33 | 39,3 |
| Всего | 72 | 100 | 84 | 100 |

Сравнительный анализ частоты делеции гена *GSTT1* выявил статистически значимые различия между группой пациенток с ПИОВ и контрольной группой ($p = 0,038$; $\chi^2 = 4,6$). Частоты генотипов *GSTT1* 0/0 и *GSTT1*+ составили 16,7 и 83,3 % в контрольной группе и 31,0 и 69,0 % в группе пациентов с ПИОВ (табл. 16).

Таблица 16

Распределение частот генотипов по гену *GSTT1* в основной и контрольной группах

| Генотипы | Группы | | | | <i>p</i> |
|------------------|-------------|------|----------|------|----------|
| | контрольная | | основная | | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | |
| <i>GSTT1</i> 0/0 | 12 | 16,7 | 26 | 31,0 | 0,038 |
| <i>GSTT1</i> + | 60 | 83,3 | 58 | 69,0 | |
| Всего | 72 | 100 | 84 | 100 | |

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов носительство генотипа *GSTT1* 0/0 увеличивает риск развития ПИОВ более чем в 2 раза (OR = 2,2; 95 % CI: 1,0–4,9).

Пациенты основной и контрольной групп по генотипу *GSTT1* и *GSTM1* были разделены на четыре подгруппы: 1-я — генотипы



Рис. 11. Частоты сочетанных генотипов по генам *GSTT1* и *GSTM1* в основной и контрольной группах ($p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателем основной группы)

GSTT1 0/0; *GSTM1* 0/0; 2-я — генотипы *GSTT1* 0/0, *GSTM1* +; 3-я — генотипы *GSTT1* +, *GSTM1* 0/0; 4-я — генотипы *GSTT1* +, *GSTM1* + (рис. 11).

Из полученных данных следует, что у пациенток с ПИОВ гомозиготность по нулевым аллелям *GSTT1* и *GSTM1* встречается несколько чаще, чем в контрольной группе (17,9 и 9,7 % соответственно), тогда как частота генотипов *GSTT1* + и *GSTM1* + достоверно снижена ($p = 0,041$).

Во многих исследовательских работах показано, что при снижении или отсутствии ферментов фазы 2 системы детоксикации, к которым относятся глутатион-S-трансферазы (GST), нарушается баланс между ферментами первой и второй фаз системы детоксикации, следствием чего может быть накопление активных метаболитов, что способствует развитию оксидативного стресса — одного из ключевых компонентов повреждения ткани.

Оксидативный стресс определяется как дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными силами в сторону превалирования прооксидантов, приводящий к гибели клеток (Holley A. E., 1993). Учитывая данный факт, можно предположить, что патологические изменения в плодных оболочках при ПИОВ возникают в том числе и вследствие истощения антиоксидантной системы на фоне тканевой ишемии.

Дальнейшее изучение генетической предрасположенности к ПИОВ, вероятно, позволит создать балльную шкалу риска развития ПИОВ, что будет способствовать точному прогнозированию данного осложнения с последующими коррекцией методов ведения беременности и выбором способов подготовки беременных к родам.

РОЛЬ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

В настоящее время не существует единой точки зрения относительно причины преждевременного разрыва плодных оболочек, однако многие авторы отдают приоритет качественному и количественному изменению структуры плодных оболочек при ПИОВ.

Плодные оболочки состоят из амниона и хориона, развивающихся из внезародышевых эмбриональных компонентов, а также слизистой оболочки матки, которая во время беременности преобразовывается в децидуальную оболочку. Микроскопически амнион состоит из пяти слоев: эпителия, базальной мембраны, компактного слоя, фибробластов, спонгиозного слоя (рис. 12).

Соединительная ткань построена из коллагена I и III типов, которые обеспечивают прочность плодных оболочек. Базальная мембрана располагается под эпителием в виде узкой эозинофильной бесклеточной массы; компактный слой представлен гомогенной массой, лишенной клеток; слой фибробластов самый широкий, находится в густой сети коллагеновых и ретикулярных волокон и межклеточного вещества.

Спонгиозный слой амниона связан посредством соединительно-тканых волокон и межклеточного вещества с гладким хорионом.

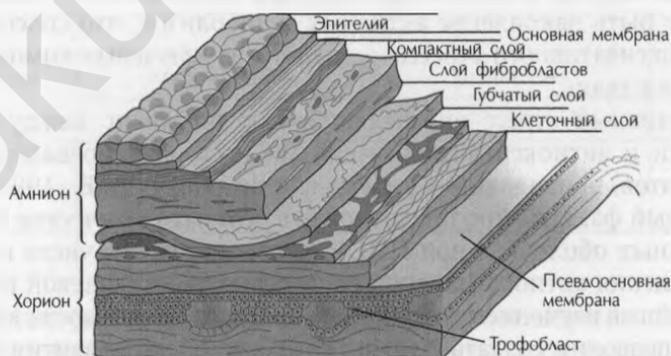


Рис. 12. Строение хориоамниотических оболочек (модификация по: Stables D., Rankin J., eds. *Physiology in Childbearing: with Anatomy and Related Biosciences*. Elsevier, 2010. P. 792)

В гладком хорионе различают четыре слоя: клеточный; ретикулярный, содержащий фибробласты; псевдобазальную мембрану, которая не содержит клеток; слой трофобластов.

Ряд авторов указывают, что хориоамниотические плодные оболочки представлены в основном структурами соединительной ткани (Benirschke K., 1995; Romero R. et al., 1999).

С увеличением срока беременности плодные оболочки истончаются в результате уменьшения количества коллагена и активации процессов апоптоза. Микроскопические исследования плодных оболочек, проведенные сразу после родов, выявили структурные изменения, связанные с разрывом амниона (Кулаков В. И., 2002). В. Е. Радзинский (2004) одной из причин ПИОВ считает структурную незрелость нижнего сегмента плодного пузыря над внутренним зевом, который представлен только амниальным эпителием и истонченным компактным веществом, что было подтверждено биохимическими исследованиями.

Существует мнение, что уровень прочности плодных оболочек обеспечен главным образом компонентами их внеклеточной матрицы (Michaelis S. A., 2005). Однако многие исследователи считают, что главной патоморфологической причиной ПИОВ выступают особенности строения нитей коллагена плодных оболочек, которые изменяют их механобиологические свойства, приводящие к несвоевременному разрыву (Srinivas S. K., 2005; Hermanns-Lé et al., 2006).

Коллаген — ярко выраженный полиморфный белок, являющийся основным структурным белком межклеточного матрикса. Синтез и созревание коллагена — сложный многоэтапный процесс, начинающийся в клетке, а завершающийся в межклеточном матриксе. Синтез и созревание коллагена включают в себя целый ряд изменений (рис. 13):

- гидроксирование пролина и лизина с образованием гидроксипролина (Нур) и гидроксилизина (Нул);
- гликозилирование гидроксилизина;
- частичный протеолиз — отщепление «сигнального» пептида, а также N- и C-концевых пропептидов;
- образование тройной спирали.

Установлено, что при недостатке витамина С (аскорбиновой кислоты) нарушается гидроксирование остатков пролина и лизина. В результате этого образуются менее прочные коллагеновые волокна.

Е. Tejero et al. (2003), Е. Stuart (2005) показали, что прочность плодных оболочек обусловлена количеством и биохимическими свойствами коллагена. Они выявили, что общая концентрация коллагена ниже в плодных оболочках у пациенток с ПИОВ по сравнению с пациентками со своевременным излитием околоплодных вод.

S. C. Bell et al. (1997) показали, что прочность волокнистой соединительной ткани обусловлена количеством и биохимическими свойствами коллагена. Они выяснили, что общая концентрация коллагена ниже в плодных оболочках у пациенток с ПИОВ по сравнению с пациентками со своевременным излитием околоплодных вод.

P. D. Wall et al. (2002) при изучении особенностей плодных оболочек у женщин с ПИОВ обнаружили деградацию коллагена плодных оболочек. Авторы считают, что формирование участка разрыва связано с местным изменением перекрестной связи коллагена. Аскорбиновая кислота, вероятно, является важным посредником этих процессов, что позволяет рекомендовать ее профилактический прием для снижения риска развития ПИОВ (Stuart E. L., 2005).

В ряде работ было продемонстрировано изменение биофизических свойств коллагена при ПИОВ, которое происходит без нарушения целостности мембран клеток поверхностного слоя плодных оболочек (Жилко А. Л., 1992). Возможной причиной морфологических изменений плодных оболочек служат также значительные изменения в метаболизме коллагена (Vadillo-Ortega F., 1990). Ряд авторов указывают на то, что ведущая роль в возникновении ПИОВ принадлежит не только абсолютному снижению количества коллагена, но и процентному изменению его фракций. Изменение содержания коллагена у пациенток с ПИОВ связано с уменьшением концентрации коллагена III типа (Zhang H. D., 2006). У женщин с ПИОВ в амниотических оболочках содержится более высокий процент общего коллагена, чем у женщин с неповрежденными оболочками (Vadillo-Ortega F., 1995).

M. Ibrahim et al. (1983) при сравнении гистологического строения плодных оболочек у пациенток при своевременном и преждевременном излитии вод при доношенном сроке беременности установили связь ПИОВ не только с уменьшением числа коллагеновых волокон, но и с нарушением обычного волнообразного рисунка этих волокон и отложением аморфного вещества между этими волокнами.

Однако G. R. Evaldson et al. (1987) не выявили отклонений от нормальной структуры в оболочках с преждевременным и своевременным излитием вод, за исключением лейкоцитарной инфильтрации при ПИОВ, и поэтому предположили, что роль коллагена в данной патологии не имеет принципиального значения.

M. J. Darby et al. (1989) предположили, что нарушение гемостаза в децидуальной оболочке приводит к отделению оболочек от децидуального слоя с последующим нарушением кровообращения. Источение околоплодных мембран может также привести к разрыву плодного пузыря. Действительно, пациентки с отслойкой плаценты после ПИОВ чаще имели кровянистые выделения из половых путей как до

ПИОВ, так и во время латентного периода родов, чем пациентки без отслойки плаценты. Вторичное инфицирование децидуальной оболочки может вызвать воспаление и способствовать дальнейшей отслойке плаценты.

W. Polishuk et al. (1962) изучали механические свойства оболочек плодного пузыря. Авторы установили, что взаимосвязи между прочностью плодных оболочек и ПИОВ не существует. По данным авторов, оболочки, взятые у беременных с ПИОВ, способны вынести достаточную для родов нагрузку.

Однако R. Artal et al. (1976) показали, что у некоторых беременных на участке разрыва преждевременно повредившиеся оболочки тоньше и менее упруги, чем на участке возле плаценты. S. Parry et al. (1978) также отметили значительное снижение упругости оболочек, разорвавшихся до наступления родовой деятельности, независимо от сроков беременности.

Установлено, что явления угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями из половых путей в I триместре увеличивают риск развития ПИОВ в два раза. При повторении этого осложнения во II или III триместре риск ПИОВ увеличивается в 4–6 раз. Кровянистые выделения являются существенным фактором риска ПИОВ и при недоношенной беременности. Однако до сих пор нет четкого объяснения связи между наличием кровяных выделений из влагалища во время беременности и ПИОВ. По мнению J. H. Harger et al. (1990), образование внутриматочных гематом при угрозе прерывания беременности может нарушить кровоток в плодной оболочке, а последующее натяжение ослабленного участка приведет к разрыву. Кроме того, на фоне угрожающего выкидыша восходящая инфекция может вызвать развитие децидуита, что также способствует в последующем возникновению ПИОВ.

V. Amici (1997) установлено, что одной из первичных причин локальных дефектов плодных оболочек (утолщение, дегенерация, потеря коллагена) служат аномалии прикрепления пуповины (их частота при преждевременном разрыве плодных оболочек составляет 10–20 %). F. G. Cunningham et al. (2005) вторичными причинами считают недостаточность обмена ряда витаминов и микроэлементов, которые, будучи компонентом металлоэнзимов, играют роль регулятора в процессах созревания коллагена и эластина оболочек.

M. V. Meyer et al. (1977) обнаружили, что риск ПИОВ был более чем в три раза выше у курящих беременных по сравнению с некурящими. J. H. Harger et al. (1990) продемонстрировали, что курение на протяжении беременности приводит к двукратному увеличению риска ПИОВ. Механизм действия курения, приводящий к ПИОВ, возможно,

обусловлен сосудистым фактором. Исследования доказали, что никотин может привести к локальной ишемии и некрозу амниотических оболочек.

A. Ota et al. (2006) установили, что снижение концентрации содержания коллагена при ПИОВ может происходить в результате разрушения его коллагеназами, ферментами ММП. При гистохимическом исследовании плодных оболочек ряд авторов обнаружили в них тканевые ингибиторы матричной металлопротеиназы (ИММП), которые путем ковалентного соединения с ММП ослабляют их ферментативную активность, препятствуя таким образом разрушению коллагена, что предотвращает ПИОВ (Fortunato S. et al., 1997). Также авторы выяснили, что в процессе родового акта повышается ферментативная активность ММП-2, ММП-8, ММП-9 в амниотической жидкости и ММП-1 в материнской сыворотке крови. Другие исследования S. Fortunato et al. (2002) показали, что у пациенток с ПИОВ уровень ММП-9, ММП-2 и ММП-8 в амниотической жидкости значительно выше, чем у пациенток со своевременном излитием вод. H. Yonemoto et al. (2006) доказали, что уровень металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 значим для развития ПИОВ.

Известно, что ММП-1 способна гидролизовывать интерстициальные коллагены I, II и III типов, желатины разных коллагенов, белки соединительнотканного матрикса. ММП-2 гидролизует коллагены I, IV, V, VII, XI типов, желатины. ММП-8 гидролизует коллагены I–III типов. ММП-9 гидролизует желатины, эластин, коллагены III–V и XIV типов (Соловьева Н. И., 1998). Так как соединительная ткань плодных оболочек в основном представлена коллагеном I и III типов, то повышение ферментативной активности указанных ММП может приводить к разрыву плодных оболочек и ПИОВ.

S. Oger, C. Mehats (2005) считают, что ММП способствуют деградации внеклеточной матрицы амниона. Воспалительная реакция находится под контролем содержания цАМФ, которое частично отрегулировано фосфодиестеразой (ФДЭ). Ингибиторы ФДЭ (rolipram и/или cilomilast) уменьшают продукцию провоспалительного цитокина TNF- α и тормозят экспрессию мРНК, кодирующих металлопротеиназы. Было доказано, что уровень металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 значим для разрыва плодных оболочек и ПИОВ.

Среди разнообразных факторов, вовлеченных в патологические процессы при ПИОВ, наибольшее значение имеют микробная инвазия амниотической полости, активность кислородных радикалов (оксидантный стресс) и клеточный апоптоз, являющиеся возможной причиной активации ММП и деградации плодных оболочек (Козлов П. В., 2007). J. R. Biggio, P. S. Ramsey (2005); H. Yonemoto,

С. В. Young (2006) установили, что уровень ММП-8 в околоплодных водах у пациенток с ПИОВ выше 8,7 нг/мл. Это может служить маркером для прогнозирования ПИОВ.

Таким образом, повышение концентрации ММП и снижение при этом уровня ИММП может являться одной из основных причин ПИОВ, связанной с разрушением коллагена в плодных оболочках.

В работе на крысах R. M. Moore, J. M. Mansour (2006) было продемонстрировано, что модернизация коллагена связана с активацией матрицы металлопротеиназы и апоптозом, которые заметно увеличиваются в амнионе в конце беременности. Ученые также показали факт ослабления плодных оболочек под воздействием TNF и IL-1 β .

R. Menon, S. Fortunato et al. в 2006 г. проводили исследования активности ММП в слюне для выявления пациенток с риском ПИОВ. Образцы слюны были собраны в следующих группах: небеременные, беременные во II триместре, женщины во время срочных родов до излития околоплодных вод, женщины с ПИОВ при недоношенной беременности и женщины в раннем послеродовом периоде после срочных родов. Было установлено, что активность ММП-9 выше в образцах слюны женщин с ПИОВ при недоношенной беременности по сравнению со всеми другими группами. Результаты этого исследования позволяют выделить ММП-9 в качестве возможного биомаркера ПИОВ.

Активины и ингибины представляют собой важные модуляторы воспалительных процессов. Исследования показали более низкий уровень ингибина-А и повышенный уровень активина-А при ПИОВ. Также авторы подтвердили, что увеличение коллагенолитической активности ММП имеет большое значение для возникновения ПИОВ даже при отсутствии инфекции. Активин-А стимулирует активацию ММП-2 и ММП-9, в то время как ингибин-А препятствует этому процессу. Таким образом было высказано предположение, что увеличение соотношения в амниотической жидкости активина-А и ингибина-А и/или генетически детерминированная неспособность синтезировать ингибин-А могут содействовать развитию ПИОВ (Rosenberg V. A., 2012).

J. Lavery et al. (1981) при изучении упругости оболочек установили, что в разные сроки беременности они проявляли одинаковое сопротивление, но различались по модулю упругости Юнга и по толщине в области разрыва.

Доказано, что плодные оболочки имеют сложную химическую структуру, отличающуюся выраженной реактивностью. Они участвуют в обменных процессах, регулирующих состав амниотической жидкости, и тем самым влияют на состояние плода. В ряде работ утвержда-

ется, что нейрогуморальные сдвиги в организме беременной женщины влияют на структуру и функцию плодных оболочек и могут приводить к ПИОВ (Bell S. C. et al., 1997; Кулаков В. И. и др., 1998).

Плодные оболочки также подвержены химическим и механическим изменениям во время беременности и родов. Амнион значительно крепче, чем хорион. Амнион, но не хорион подвержен химическим и механическим изменениям во время беременности и родов. Эти данные позволят направить будущие исследования клинических и молекулярных модуляторов воспаления на определение порога разрыва оболочек с акцентом на биохимические и структурные изменения в амнионе (Oyen M. L., Calvin S. E., 2006).

В околоплодных водах присутствует широкий спектр ферментов и биологически активных веществ (в том числе протеолитические ферменты эластазы, амниотические коллагеназы, пролидаза, гидролитические ферменты, цитокины), при этом концентрация данных веществ имеет тенденцию к изменению в течение беременности, что может способствовать разрыву плодных оболочек, в том числе и преждевременному (Орлов В. И. и др., 1998; Murtha A. P. et al., 2007; Srinivas S. K., Macones G. A., 2005).

Уровень прочности плодных оболочек обеспечен главным образом компонентами их внеклеточной матрицы. Фактор транскрипции Ets-1 является основополагающим медиатором перестройки внеклеточной матрицы плодных оболочек. Обнаружена положительная корреляция между экспрессией Ets-1 и ПИОВ (Michaelis S. A., Okuducu A. F., 2005).

D. M. Jenkins et al. (1983) показали, что при ПИОВ плазминоген при связывании с цитоплазматическими компонентами поврежденных клеток амниотического эпителия и цитотрофобласта амниона и хориона активируется в плазмин, что приводит к истончению плодных оболочек и их разрыву.

При патоморфологическом исследовании места разрыва плодных оболочек была выявлена особая зона морфологических изменений, характеризующаяся истончением слоя трофобласта, прилегающего к децидуальной оболочке матки, утолщением компонентов соединительной ткани оболочек и разрывом связи между амнионом и хорионом (Чернуха Е. А. и др., 2005). Морфологически измененная зона локализуется около шейки матки до начала родов, а повышенное внутриутробное давление во время родов усиливает давление на ослабленном участке плодной оболочки и приводит к ее разрыву. В этом месте имеется также значительное уменьшение плотности коллагеновых волокон I, III и V типов и повышенное содержание тенасцина. Тенасцин — олигомерный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц, соединенных дисульфидной связью. Он обладает как адгезивны-

ми, так и антиадгезивными свойствами, синтезируется в различных тканях эмбриона (наиболее интенсивно — в зонах эпителиально-мезенхимальных контактов и в развивающейся нервной ткани). Молекула тенасцина имеет сложную структуру, поскольку на одной из ее терминалей располагаются лиганды, препятствующие адгезии клеточных мембран, а на другой — локализуются белки, обеспечивающие образование межклеточных контактов.

S. Bell, T. Malak (1997) высказали предположение, что верификация экспрессии тенасцина в ретикулярном слое может свидетельствовать о дефектах плодной оболочки и предрасположенности к ПИОВ.

Плацентарная недостаточность, по данным О. В. Третьяковой (2008), может служить причиной ПИОВ. При данной патологии частота ПИОВ составляет 23 %.

S. S. Daneshmand et al. (2002) в своем исследовании продемонстрировали, что в эмбриональных мембранах эндотелиальный фактор роста является первичным регулятором, приводящим в конечном счете к ПИОВ, независимо от наличия или отсутствия хориоамнионита, а воспаление чаще возникает после ПИОВ.

Однако в других исследованиях показано, что одной из главных причин преждевременного излития околоплодных вод выступают воспалительные изменения плодных оболочек (Gravett M. G., 1986; Miller J. M., 1996). После преждевременного излития вод развивается воспалительный процесс, распространенность и выраженность которого нарастает при увеличении безводного промежутка (Энкин М. и др., 1999; Плеханова Е. Р., 2009).

По данным О. Н. Максимович (2007), патологические изменения плодных оболочек часто возникают у беременных с воспалительными заболеваниями полости матки в анамнезе. Поэтому в качестве профилактики ПИОВ предлагается тщательная реабилитация пациенток с эндометритами.

R. E. Naeye (1982) отмечал, что локальное истончение оболочек может быть результатом восходящей инфекции и воспаления. При гистологических исследованиях хориоамнионит наблюдался в 2–3 раза чаще при разрыве плодной оболочки непосредственно перед наступлением родов, а не после их начала. Из этого следует, что воспаление часто является причиной, а не следствием ПИОВ.

Существует предположение, что одним из ведущих факторов патогенеза ПИОВ является активация клеток хориона и децидуальной ткани, что определяет значение лабораторных методов (исследование цервикально-влагалищных цитокинов, эластазы гранулоцитов, функциональной активности гранулоцитов и др.) в прогнозировании ПИОВ (Magwali T. E., 1999).

Известно, что в компактном и соединительнотканном слоях плодных оболочек хорошо выражены аргирофильные волокна, заполняющие межклеточное пространство тканей. Основная составляющая аргирофильных волокон — высокополимерные кислые мукополисахариды, ключевым элементом которых является гиалуроновая кислота, подвергающаяся деполимеризации под специфическим воздействием гиалуронидазы. Установлено, что повышение активности гиалуронидазы может быть как микробного, так и тканевого происхождения (Струков А. И., 1995).

В результате морфологических исследований плодных оболочек при ПИОВ (Манухин И. Б. и др., 2000; Cunningham F. G. et al., 2001) были выявлены отек соединительнотканного слоя амниона и хориона с набуханием и разволокнением коллагеновых структур, гипоплазия амниона, наличие лимфогистиоцитарных инфильтратов и обширные очаги гиалинового некроза в соединительнотканном слое как хориона, так и амниона. При окраске мукополисахаридов в высокополимеризованном состоянии отмечено уменьшение количества либо полное исчезновение кислых мукополисахаридов типа гиалуроновой кислоты, особенно у места разрыва оболочек. В то же время путем окраски кислых мукополисахаридов в деполимеризованном состоянии было установлено увеличение их содержания.

Особый интерес представляют верификация ключевых сигнальных молекул, обеспечивающих целостность плодных оболочек, и разработка на этой основе возможных биомаркеров, оптимизирующих прогнозирование ПИОВ. Ряд исследователей предполагают, что изучение сигнальных молекул можно осуществлять при помощи анализа состава буккального эпителия (БЭ). Буккальный эпителий рассматривают как пограничную зону между внешней и внутренней средой организма. Таким образом, изменения функциональной активности клеток БЭ (процессы клеточного обновления и дифференцировки, экспрессия различных сигнальных молекул) во многом отражают состояние локального и системного гомеостаза организма или его нарушения при патологических состояниях. Буккальный эпителий принимает участие в иммунном ответе и межклеточных взаимодействиях, секретируя ряд сигнальных молекул. В связи с неинвазивностью и безболезненностью процедуры забора материала исследование БЭ представляется весьма перспективным. Клетки БЭ способны экспрессировать сигнальные молекулы, регулирующие межклеточные нейроиммуноэндокринные взаимодействия. Один из путей межклеточного взаимодействия — это формирование непрерывных каналов, которые непосредственно соединяют цитоплазму двух клеток (щелевые соединения). Патогенетическим звеном нарушения внутриклеточной проводимости являет-

ся снижение количества или изменение структуры белков коннексинов — специализированных мембранных структур, осуществляющих прямую связь с соседними клетками. Коннексины — политопные интегральные мембранные крупные белки (25–28 кДа), четыре раза пересекающие мембрану, имеющие две внеклеточные петли, цитоплазматическую петлю с N-концом и C-концом, вдающимися в цитоплазму. Шесть белковых коннексиновых субъединиц, сгруппированных вокруг гидрофильной поры, пронизывающей мембрану, образуют коннексон. Два полуканала соседних клеток, расположенных друг против друга, соединяются и образуют таким образом непрерывный межклеточный канал между двумя волокнами. Коннексины — белки нестабильные, они живут несколько часов и присутствуют практически во всех клетках. У человека имеется 21 различный коннексин. В зоне межклеточного взаимодействия существуют специфические щелевые контакты, или щелевые соединения, пронизывающие внешние мембраны контактирующих клеток. Щелевое соединение — это щель размером 2–4 нм, состоящая из белковых каналов, через которую передаются электрические сигналы и проходят неорганические ионы и небольшие регуляторные молекулы размером до 1 кДа, что обеспечивает метаболическую кооперацию соседних клеток (Willecke K., 2002). Изменение экспрессии коннексинов в БЭ может свидетельствовать о развитии патологического процесса в организме, в том числе об угрозе ПИОВ. Однако в современной литературе данный вопрос в настоящее время практически не освещен.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — семейство структурно близких между собой белков, которые, совместно с рецепторами (VEGFR), играют существенную роль в развитии и регуляции деятельности кровеносных и лимфатических сосудов. VEGF — многофункциональный белок, который выполняет важную адаптационную функцию в организме, а именно восстановление нарушенного кровоснабжения тканей при любом повреждении. Ряд исследователей высказали предположение о возможной роли фактора роста сосудистого эндотелия в патофизиологии ПИОВ.

Очевидно, что изучение сигнальных молекул БЭ, участвующих в регуляции клеточного гомеостаза плодных оболочек, достаточно актуально с целью прогнозирования ПИОВ, с последующей разработкой алгоритма ведения беременных с угрозой ПИОВ.

Исходя из вышеуказанного, целью исследования, проведенного в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», стала верификация ключевых сигнальных молекул, обеспечивающих целостность плодных оболочек, в БЭ с последующей разработкой возможных биомаркеров неинвазивного прогнозирования ПИОВ (Афанасьева М. Х., 2016).

Проведено сравнительное изучение экспрессии VEGF, ММП-9, коннексина-37, коннексина-40, эндорфинов, энкефалинов, актина, миозина в БЭ и плодных оболочках у 50 пациенток основной группы (с ПИОВ) и у 50 пациенток контрольной группы (со своевременным излитием околоплодных вод). Исследование плодных оболочек и БЭ проводили с помощью первичных моноклональных мышинных антител к исследуемым маркерам. В качестве вторичных антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимишьяные иммуноглобулины. Препараты изучали при помощи конфокального микроскопа OLYMPUS FLUOVIEW FV 1000 при увеличении $\times 400$ и $\times 1000$ с применением системы MRC-1024, укомплектованной программой компьютерной обработки OLYMPUS FLUOVIEW 5.0.

При сравнительной оценке оптической плотности экспрессии сигнальных молекул установлено, что экспрессия ММП-9 достоверно выше в группе с ПИОВ по сравнению с группой контроля как в БЭ ($1,7498 \pm 0,009598$ и $0,952 \pm 0,009943$) (рис. 14), так и в плодных оболочках ($1,941 \pm 0,011$ и $1,223 \pm 0,016$; $p < 0,001$) (рис. 15).

Оптическая плотность экспрессии VEGF у пациенток с ПИОВ достоверно ниже, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод как в БЭ ($2,169 \pm 0,009$ и $2,605 \pm 0,017$) (рис. 16), так и в плодных оболочках ($1,235 \pm 0,01$ и $1,712 \pm 0,009$; $p < 0,001$) (рис. 17).

Также получено достоверное уменьшение оптической плотности экспрессии коннексина-37, коннексина-40 в группе с ПИОВ по срав-



Рис. 14. Оптическая плотность экспрессии ММП-9 в буккальном эпителии в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод (* $p < 0,001$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе со своевременным излитием околоплодных вод)

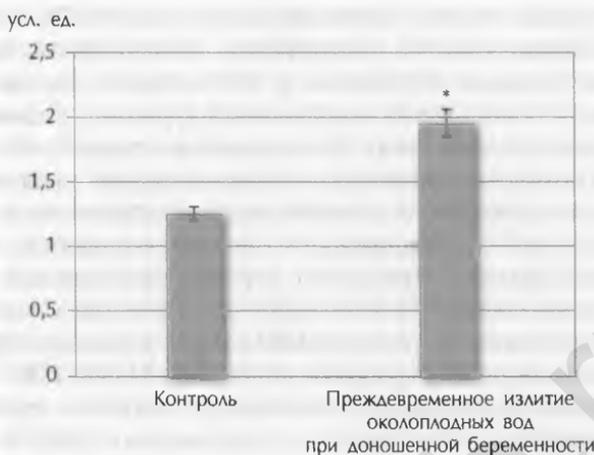


Рис. 15. Оптическая плотность экспрессии ММП-9 в плодных оболочках в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод (* $p < 0,001$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе со своевременным излитием околоплодных вод)



Рис. 16. Оптическая плотность экспрессии VEGF в буккальном эпителии в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод (* $p < 0,001$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе со своевременным излитием околоплодных вод)

нению с группой контроля как в БЭ ($0,849 \pm 0,019$ и $1,706 \pm 0,014$; $1,222 \pm 0,008$ и $2,32 \pm 0,014$; $p < 0,001$), так и в плодных оболочках ($1,729 \pm 0,024$ и $2,23 \pm 0,009$; $0,908 \pm 0,01$ и $2,051 \pm 0,007$; $p < 0,001$). Достоверной разницы оптической плотности экспрессии эндорфи-



Рис. 17. Оптическая плотность экспрессии VEGF в плодных оболочках в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод (* $p < 0,001$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе со своевременным излитием околоплодных вод)

на и миозина в группе с ПИОВ по сравнению с группой контроля не получено. Оптическая плотность экспрессии энкефалина в группе с ПИОВ в БЭ ниже ($1,946 \pm 0,013$ и $2,103 \pm 0,015$), а в плодных оболочках выше, чем в группе контроля ($1,667 \pm 0,013$ и $1,401 \pm 0,011$; $p < 0,001$). Оптическая плотность актина в БЭ при ПИОВ выше, чем в группе контроля ($0,417 \pm 0,02$ и $0,304 \pm 0,01$; $p < 0,001$), а в плодных оболочках ниже, чем в группе контроля ($0,599 \pm 0,012$ и $1,392 \pm 0,021$; $p < 0,001$) (Афанасьева М. Х., 2016).

Для использования сигнальных молекул БЭ в качестве ИГХ-маркеров прогнозирования ПИОВ рассчитан коэффициент корреляции оптической плотности экспрессии молекул в БЭ и плодных оболочках. Получены достоверные корреляции оптической плотности экспрессии ММП-9 в БЭ с оптической плотностью экспрессии ММП-9 в плодных оболочках как в группе с ПИОВ (коэффициент корреляции — 0,763) (рис. 18), так и в группе контроля (коэффициент корреляции — 0,702) (рис. 19).

Также получены достоверные корреляции оптической плотности экспрессии VEGF в БЭ с оптической плотностью экспрессии VEGF в плодных оболочках как в группе с ПИОВ (коэффициент корреляции — 0,752) (рис. 20), так и в группе контроля (коэффициент корреляции — 0,706) (рис. 21).

Достоверных корреляций оптической плотности экспрессии остальных молекул (коннексина-37, коннексина-40, эндорфинов, энке-

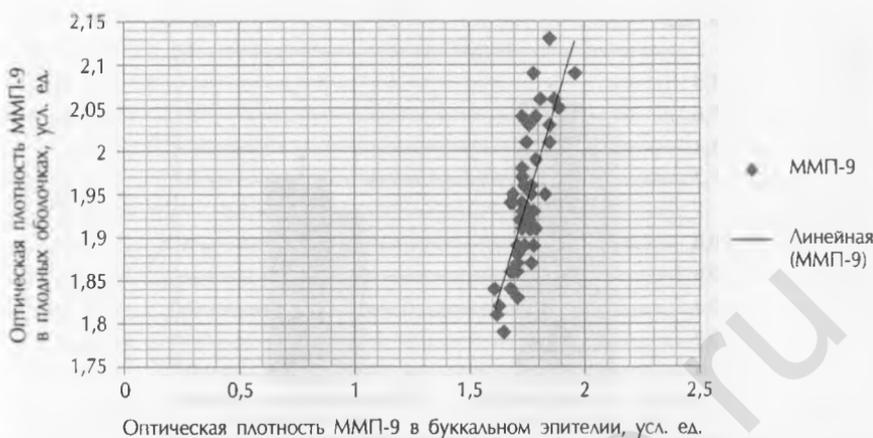


Рис. 18. Корреляционная зависимость в группе с преждевременным излитием околоплодных вод между оптической плотностью ММП-9 в буккальном эпителии и оптической плотностью ММП-9 в плодных оболочках (коэффициент корреляции — 0,763009)

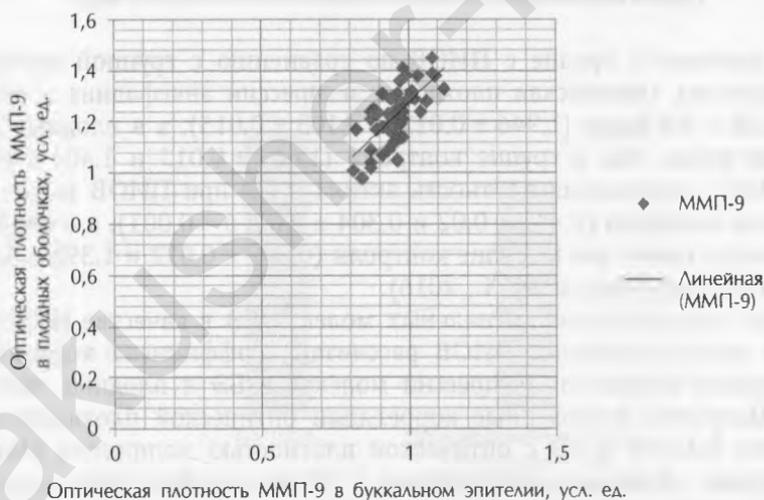


Рис. 19. Корреляционная зависимость в группе со своевременным излитием околоплодных вод между оптической плотностью ММП-9 в буккальном эпителии и оптической плотностью ММП-9 в плодных оболочках (коэффициент корреляции — 0,701531)

фалинов, актина, миозина) в БЭ с оптической плотностью экспрессии тех же молекул в плодных оболочках не выявлено.

В результате исследований верифицированы сигнальные молекулы в БЭ и плодных оболочках. Получены достоверные отличия экспрес-

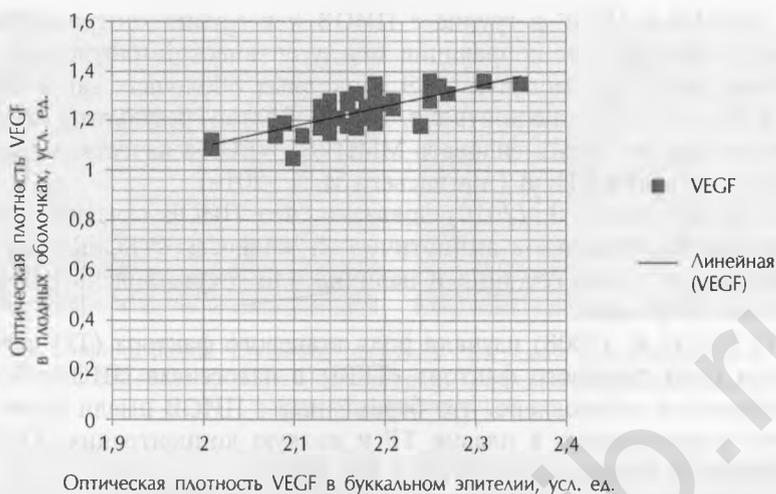


Рис. 20. Корреляционная зависимость в группе с преждевременным излитием околоплодных вод между оптической плотностью VEGF в буккальном эпителии и оптической плотностью VEGF в плодных оболочках (коэффициент корреляции — 0,752302)

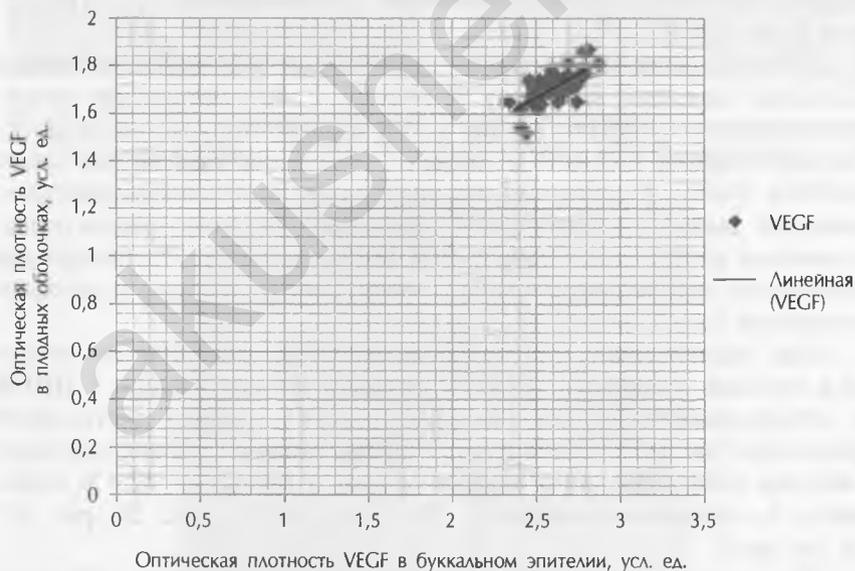


Рис. 21. Корреляционная зависимость в группе со своевременным излитием околоплодных вод между оптической плотностью VEGF в буккальном эпителии и оптической плотностью VEGF в плодных оболочках (коэффициент корреляции — 0,705748)

сии ММП-9 и VEGF в группе с ПИОВ и в группе контроля. Также установлены высокие корреляции между оптической плотностью экспрессии указанных молекул в БЭ и плодных оболочках как в группе с ПИОВ, так и в группе контроля. Таким образом, результаты исследований позволяют рекомендовать ММП-9 и VEGF в качестве маркеров прогнозирования ПИОВ (Афанасьева М. Х., 2016).

Z. A. Savasan et al. (2010) доказали, что ПИОВ связано с более низкой концентрацией в амниотической жидкости sVEGFR-1 вне зависимости от срока гестации и наличия или отсутствия интраамниотической инфекции.

O. Erez et al. (2008) изучали роль тканевого фактора (TF) и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в патогенезе ПИОВ. В ходе исследований установлено, что беременные с ПИОВ имели более высокую концентрацию в плазме TF и низкую концентрацию TFPI по сравнению с контрольной группой без ПИОВ.

В отделе патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» были изучены особенности морфологического строения последа и экспрессии коллагена VI, ММП-1 и ее тканевого ингибитора в плодных оболочках у 63 пациенток основной группы (с ПИОВ и активно-выжидательной тактикой ведения) и у 48 пациенток контрольной группы (со своевременным излитием околоплодных вод) (Болотских В. М., 2013).

ИГХ-исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к коллагену VI (Abcam, 1 : 40), матриксной металлопротеиназе-1 (ММП-1; Abcam, 1 : 50) и ингибитору матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1; Abcam, 1 : 50) и системы визуализации EnVision (Dako). Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции осуществляли с помощью системы компьютерного анализа изображений «ВидеоТест-Морфология-5». Оценивали два показателя: оптическую плотность экспрессии (в усл. ед.) и площадь экспрессии (в усл. ед.).

При исследовании патоморфологических особенностей последа в группах установлено, что в основной группе женщин с ПИОВ и активно-выжидательной тактикой ведения имеется достоверное увеличение процента пациенток с инфильтрацией плодных оболочек клетками воспалительного ряда (в основной группе — 42,3 % пациенток, в контрольной группе — 24,3 %; $p \leq 0,05$) (рис. 22; рис. 23, см. цв. вкл.).

При этом нейтрофильная инфильтрация плодных оболочек в основной группе пациенток с ПИОВ и в группе контроля встречалась практически с одинаковой частотой (в группе с ПИОВ — 43 %; в контрольной группе — 42 %; $p > 0,05$) (рис. 24, см. цв. вкл.; рис. 25).

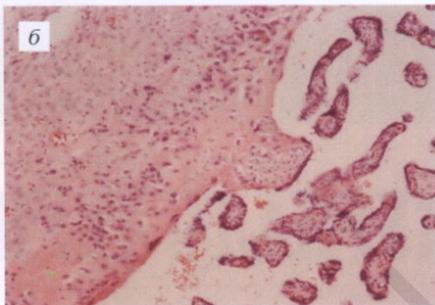
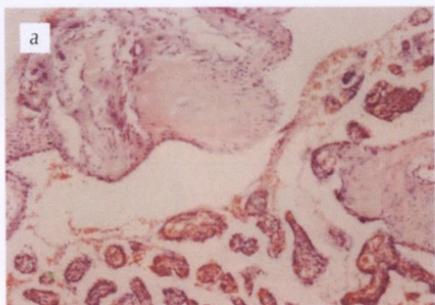


Рис. 23. Инфильтрация плодных оболочек клетками воспалительного ряда в основной (а) и контрольной (б) группах. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

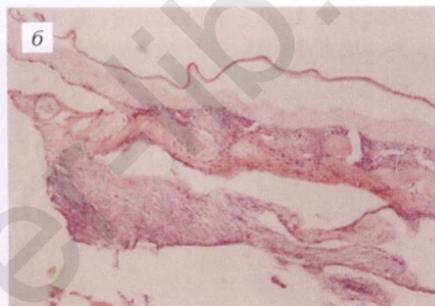
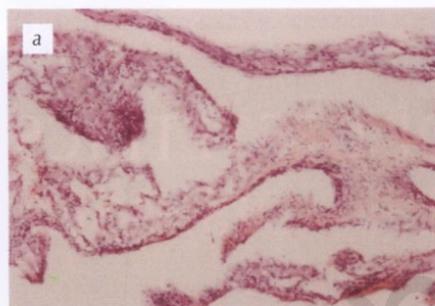


Рис. 24. Нейтрофильная инфильтрация плодных оболочек в основной (а) и контрольной (б) группах. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

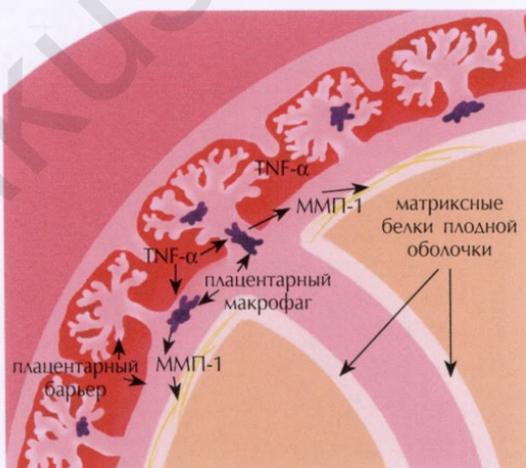


Рис. 39. Патогенез преждевременного излития околоплодных вод



Рис. 22. Распределение пациенток с инфильтрацией плодных оболочек клетками воспалительного ряда в основной и контрольной группах ($*p \leq 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе)

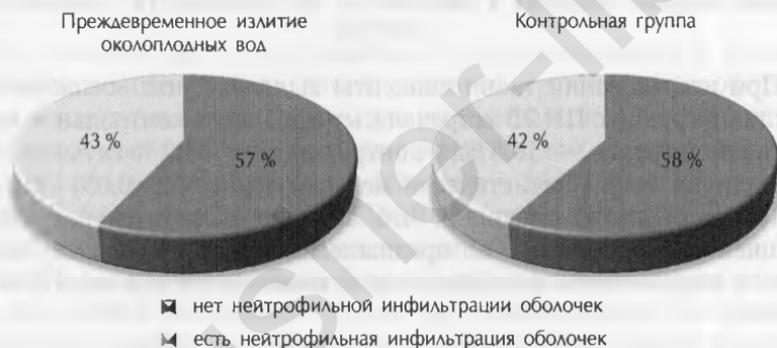


Рис. 25. Распределение пациенток с нейтрофильной инфильтрацией плодных оболочек в основной и контрольной группах

Для обнаружения влияния активно-выжидательной тактики ведения беременности при ПИОВ на выраженность воспалительных изменений в последе была проанализирована частота нейтрофильной инфильтрации плодных оболочек у беременных основной группы на фоне нарастания безводного промежутка при применении активно-выжидательной тактики.

Установлено (Айламазян Э. К. и др., 2012), что процент нейтрофильной инфильтрации плодных оболочек по мере увеличения безводного промежутка не нарастает. Частота данного признака была практически одинакова во всех подгруппах (менее 6 часов — 44,1%; 6–12 часов — 33,3%; 12–18 часов — 47,8%; 18–24 часа — 42,3%; 24–48 часов — 33,3%; 48–72 часа — 37,9%; $p > 0,05$) (рис. 26).

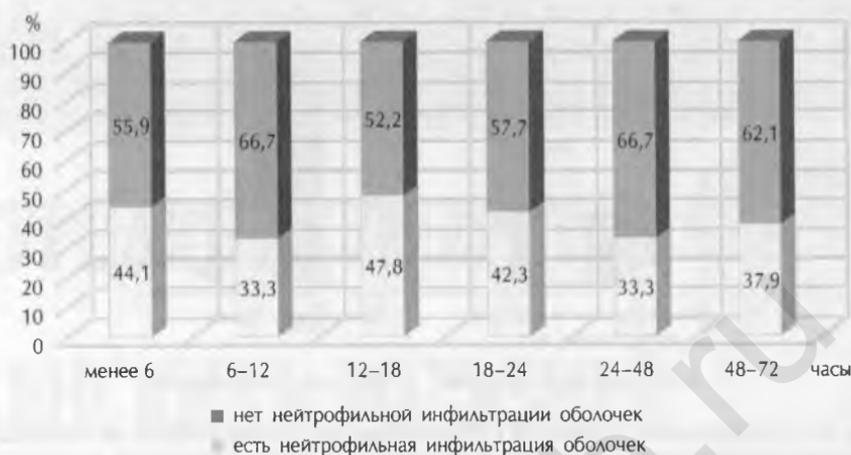


Рис. 26. Распределение пациенток основной группы с нейтрофильной инфильтрацией плодных оболочек в зависимости от длительности безводного промежутка

При исследовании ткани плаценты выявлено, что воспалительная реакция в группе с ПИОВ встречалась чаще, чем в контрольной группе (в основной группе — 56,8 %, в контрольной — 43,2 % случаев), однако различия были статистически не достоверны ($p > 0,05$) (рис. 27).

Таким образом, очевидно, что активно-выжидательная тактика у пациенток, отобранных по предлагаемым нами критериям, не приводит к выраженным воспалительным изменениям в плаценте и оболочках.



Рис. 27. Распределение пациенток с воспалительной реакцией в ткани плаценты в основной и контрольной группах



Рис. 28. Распределение пациенток с хронической плацентарной недостаточностью в основной и контрольной группах ($*p \leq 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе)

При анализе частоты плацентарной недостаточности в исследуемых группах обнаружено, что в основной группе патоморфологические изменения, характерные для плацентарной недостаточности, встречались достоверно чаще, чем в контрольной (в основной группе — 11,76 %, в контрольной — 1,96 %; $p = 0,047$) (рис. 28).

По данным ряда авторов, ПИОВ является следствием наличия у пациенток плацентарной недостаточности (Громова А. М., 1992; Козловская И. А., 2009). При данной патологии частота ПИОВ, по данным И. А. Козловской, составляет $70 \pm 2,7$ %. В нашем исследовании также установлена взаимосвязь между хронической плацентарной недостаточностью и частотой ПИОВ. Однако процент женщин с ПИОВ, у которых обнаружена плацентарная недостаточность, значительно меньше, чем в исследованиях И. А. Козловской. Полученные нами патоморфологические данные согласуются с результатами наших клинических исследований, в которых установлено, что у 13,9 % беременных с ПИОВ была хроническая плацентарная недостаточность (см. главу 1).

При ИГХ-исследовании обнаружено, что показатели площади экспрессии коллагена VI в исследуемых группах достоверно не отличались (в контрольной группе — $9805,71 \pm 239,55$ и в основной — $8732,48 \pm 1087,34$ усл. ед.; $p > 0,05$) (рис. 29).

Оптическая плотность экспрессии коллагена VI также не отличалась в обеих группах и составила в контрольной группе $0,54 \pm 0,08$ усл. ед., в основной $0,56 \pm 0,05$ усл. ед.; $p > 0,05$ (рис. 30).

Аналогичные данные были получены F. Vadillo-Ortega et al. (1990), которые указывают, что ведущая роль в возникновении ПИОВ при-

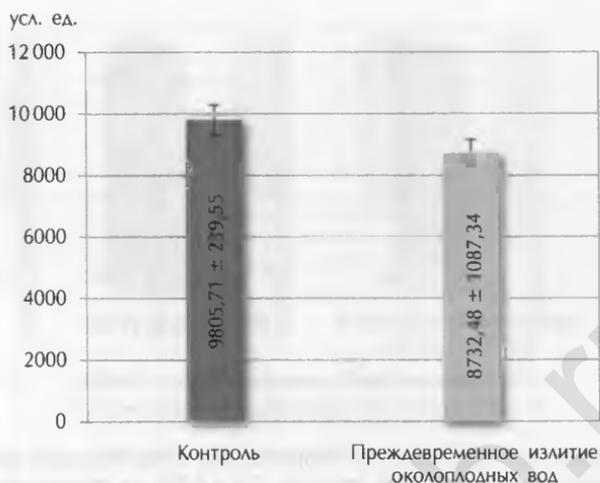


Рис. 29. Площадь экспрессии коллагена VI в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод

надлежит уменьшению концентрации коллагена III типа, который обеспечивает эластичность тканей.

В нашем исследовании было показано, что в группе женщин с ПИОВ площадь ($5413,10 \pm 343,04$ усл. ед.) и оптическая плотность ($0,80 \pm 0,04$ усл. ед.) экспрессии ММП-1 были достоверно выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе (площадь экспрессии составила



Рис. 30. Оптическая плотность экспрессии коллагена VI в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод

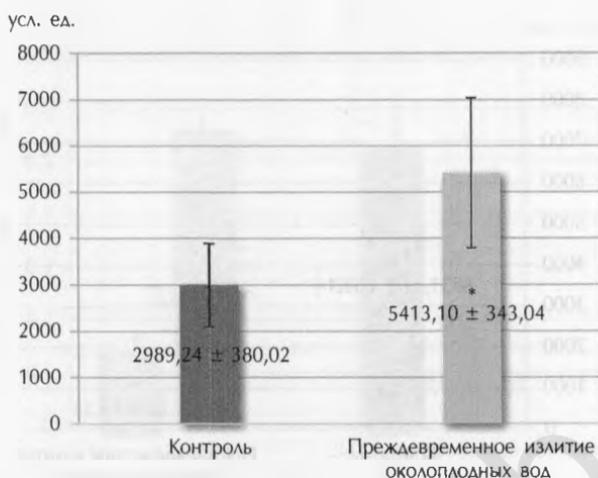


Рис. 31. Площадь экспрессии матричной металлопротеиназы-1 в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод (* $p < 0,001$ по сравнению с показателем контрольной группы)

2989,24 ± 380,02 усл. ед.; оптическая плотность — 0,52 ± 0,07 усл. ед.) (рис. 31, 32), а аналогичные показатели экспрессии ИММП-1, напротив, достоверно ниже ($p < 0,001$) (рис. 33, 34). Площадь экспрессии ИМПП-1 в группе контроля составила 6831,11 ± 882,14 усл. ед.;

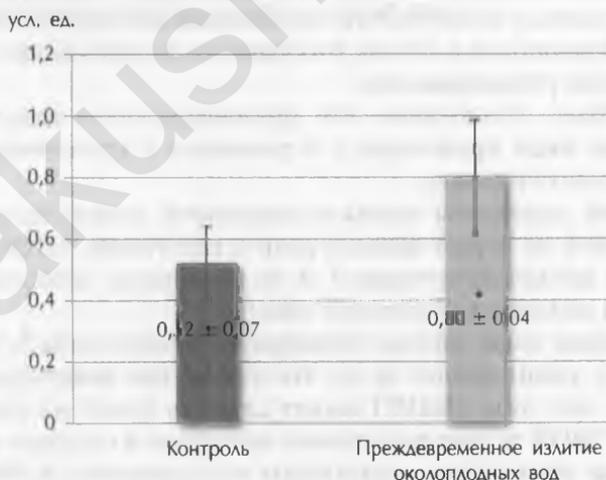


Рис. 32. Оптическая плотность экспрессии матричной металлопротеиназы-1 в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод (* $p < 0,001$ по сравнению с показателем контрольной группы)

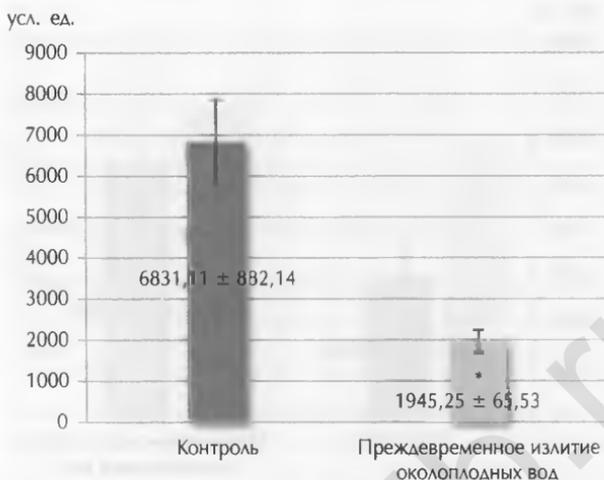


Рис. 33. Площадь экспрессии ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод (* $p < 0,001$ по сравнению с показателем контрольной группы)

оптическая плотность — $0,56 \pm 0,18$ усл. ед. В группе с ПИОВ — $1945,25 \pm 65,53$ и $0,21 \pm 0,05$ усл. ед. соответственно.

Таким образом, данные, полученные в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», свидетельствуют об отсутствии выраженных воспалительных изменений в последах обследованных пациенток и позволяют утверждать о возможности применения активно-выжидательной тактики у беременных с ПИОВ, отобранных по критериям, указанным в клинических рекомендациях.

Также было установлено, что преждевременное излитие околоплодных вод чаще происходит у беременных с хронической плацентарной недостаточностью.

Учитывая результаты наших исследований, можно предположить, что коллаген-6 не играет важной роли в патогенезе ПИОВ, тогда как матриксная металлопротеиназа-1 и ее ингибитор, вероятно, активно участвуют в механизмах развития ПИОВ.

Полученные нами данные подтверждают результаты S. J. Fortunato (2000, 2002), указывающие на то, что повышение концентрации ММП и снижение при этом ИММП может служить одной из причин, приводящей к ПИОВ за счет разрушения коллагена в плодных оболочках. Опираясь на аналогичные результаты исследования, А. Weiss (2007) предполагает, что использование ингибиторов ММП сыграет положительную роль в профилактике ПИОВ. Подобных исследований до настоящего времени еще не проводилось.

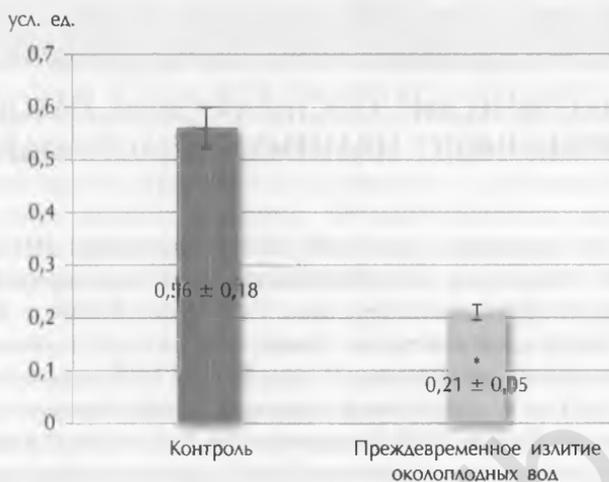


Рис. 34. Площадь и оптическая плотность экспрессии ингибитора матричной металлопротеиназы-1 в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод ($*p < 0,001$ по сравнению с показателем контрольной группы)

Представленные собственные данные и данные мировой литературы свидетельствуют о том, что до настоящего времени не выработано единого мнения об этиологии и патогенезе ПИОВ, что диктует необходимость дальнейшего изучения патоморфологических аспектов преждевременного излития околоплодных вод.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Многие исследователи считают, что в патогенезе ПИОВ важную роль играют цитокины, продуцируемые клетками иммунной системы. IL-2 стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, участвует в индукции апоптоза. Также IL-4 и IL-12 относятся к иммуномодуляторным цитокинам. IL-1 α , IL-1 β , TNF- α (фактор некроза опухоли- α) и IL-6 — первичные провоспалительные цитокины. IFN- γ (интерферон- γ), IL-5 и TNF- β относятся к группе медиаторов воспаления. IL-10 — противовоспалительный (иммуносупрессорный) цитокин. Показано, что эти молекулы участвуют в регуляции синтеза гликозаминогликанов (Vadillo-Ortega F., 1990).

М. L. Casey et al. (1989) установили, что интерлейкин-1 (IL-1) способствует биосинтезу гиалуронидазы клетками хориона, повышенная концентрация которой в плодных оболочках у пациентов с ПИОВ приводила к потере эластичности плодного пузыря, вследствие чего он становился хрупким и разрывался при незначительном напряжении.

IL-1 — это название для двух мультифункциональных клеточных активаторов (IL-1 α и IL-1 β). IL-1 известен как центральный медиатор локальных и системных воспалительных реакций. При сравнении двух противовоспалительных цитокинов, концентрация которых повышается и при преждевременных родах, и при ПИОВ относительно их способности вызывать апоптоз плодных оболочек, было отмечено, что IL-1 β является лучшим индуктором апоптоза в нормальных человеческих плодных оболочках (Foix L., 2005).

IL-8 может участвовать в процессе родов, в созревании шейки матки и в разрыве оболочек (Laham N. et al., 1999). Высвобождение IL-8 хориодецидуальными эксплантатами, полученными у женщин с хориоамнионитом, было значительно большим, чем эксплантатами, взятыми из доношенной нормальной плаценты. Авторы предполагают, что продукция IL-8 выступает начальным проявлением хориоамнионита, которое предшествует возникновению клинической симптоматики.

Другой основной патогенетический механизм ПИОВ, по мнению F. Vadillo-Ortega и G. Estrada-Gutierrez (2005), — это активация и усиление экспрессии ММП-9, что приводит к разрушению соединительной ткани до начала родовой деятельности. Хотя механизм индукции синтеза и активации ММП-9 клетками плодных оболочек неизвестен,

тем не менее при беременности, осложненной внутриматочной инфекцией, паракринное и/или аутокринное действие провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α может инициировать эти процессы.

Усиление активности ММП-9 в плодных оболочках под воздействием TNF- α было показано в исследованиях S. J. Fortunato et al. (2003), при этом действие IL-1 β и IL-6 не приводило к активации или усилению экспрессии данного фермента. Ни один из исследованных цитокинов не влиял на активность ММП-2. При изучении влияния этих цитокинов на уровень тканевого ИММП-1 было установлено, что действие IL-1 β и TNF- α приводит к их снижению, в то время как IL-6 не оказывал влияния на содержание этих веществ. Таким образом, TNF- α может являться важным фактором в повышении металлопротеиназной активности в плодных оболочках. При анализе проапоптотного действия IL-1 β и IL-6 на клетки плодных оболочек, проведенном этой же группой исследователей, было показано, что IL-1 β индуцирует апоптоз, а IL-6 не оказывает влияния на данный процесс.

Представление об участии цитокинов в механизме патогенеза ПИОВ нашло подтверждение в работе S. El-Shazly (2004), в которой был выполнен сравнительный анализ содержания IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α и TNF- β в плацентах у женщин с ПИОВ и у женщин со своевременным излитием вод. При этом в случае ПИОВ было отмечено повышение уровня IL-2, IL-12 и IFN- γ , в то время как уровни IL-4, IL-6 и IL-10 были значительно выше в плацентах женщин со своевременным излитием вод.

Исследования Н. А. Абдуллаевой (2011) показали, что лабораторным критерием, имеющим прогностическое значение для угрозы ПИОВ, может служить повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 β на фоне снижения уровня цитокина противовоспалительного действия IL-4.

V. Jacobsson et al. (2003) сравнивали группы женщин с ПИОВ и со своевременным излитием вод по содержанию в околоплодных водах IL-6 и IL-8, кроме того, околоплодные воды были обследованы на наличие уреоплазм, микоплазм и условно-патогенной микрофлоры. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень IL-6 в околоплодных водах коррелирует с наличием внутриматочной инфекции, а уровень IL-8 в околоплодных водах — с повышенным риском наступления преждевременных родов.

Тем не менее вопрос о роли цитокинов в механизмах развития ПИОВ остается открытым. В частности, A. Shobokshi et al. (2002) для решения этой проблемы изучали уровень IL-1, IL-6, TNF- α и IFN- γ у беременных с ПИОВ в сочетании с инфекцией в околоплодных водах и при ее отсутствии. Почти во всех случаях ПИОВ на фоне инфекции

установлено повышенное содержание этих цитокинов в околоплодных водах, при этом только у половины из этих беременных выявлено повышенное содержание изучаемых цитокинов в сыворотке крови. В случае ПИОВ без верифицированной инфекции изменения содержания цитокинов в сыворотке не были зафиксированы, а повышение уровня этих веществ в околоплодных водах было отмечено у двух третей этой группы. Эти наблюдения позволили авторам сделать вывод о том, что повышение уровня этих цитокинов в околоплодных водах в случае ПИОВ на фоне инфекции может объясняться повышенной активностью макрофагов, осуществляющих иммунологический надзор в фетоплацентарном комплексе или участвующих в подготовительном этапе физиологических родов, и исследуемые вещества не играют принципиальной роли в патогенезе развития ПИОВ.

V. Jacobsson et al. (2003) при сравнении группы беременных с ПИОВ и беременных, которым проводили плановое абдоминальное родоразрешение, показали, что при ПИОВ содержание моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в цервикальной слизи и амниотической жидкости повышено при ПИОВ и коррелирует с внутриамниотическим воспалением.

B. R. Helmig et al. (2002) изучали взаимозависимость уровней эластазы нейтрофилов (NE) и секреторного лейкоцитарного ингибитора протеазы (SLPI) при ПИОВ. SLPI является природным ингибитором NE, присутствующим в амниотической жидкости, плодных оболочках и цервикальной слизи, а дисбаланс между NE и SLPI вызывает патологический процесс разрушения ткани при хронических воспалительных заболеваниях. Авторами установлено, что ПИОВ и микробная инвазия в околоплодные воды как при срочных, так и при преждевременных родах сопровождаются значительным увеличением в околоплодных водах концентрации NE. Кроме того, ПИОВ сопутствует значительное уменьшение концентрации SLPI в амниотической жидкости.

Среди цитокинов особое значение для иммуногенеза и модуляции воспаления имеют хемокины — небольшие секреторные белки, регулирующие миграцию лейкоцитов. Известно, что большинство хемокинов поддерживает ангиогенез и продукцию коллагенов клетками соединительной ткани. Возможно, влияя на продукцию коллагена, хемокины могут участвовать в патогенезе ПИОВ (Хаитов Р. М., 2013).

По предположениям M. Trautmann et al. (1992), в результате микробной инвазии в амниотическую полость концентрация IL-8 у пациенток при ПИОВ повышена. Данный исследуемый хемокин привлекает в очаг воспаления и активизирует нейтрофилы, что, в свою очередь, приводит к усилению продукции NE, повреждающей плодные оболочки.

Дефензин нейтрофилов (HNP 1-3), бактерицидный/улучшающий проницаемость белок (BPI) и кальпротектин (MRP8/14) являются противомикробными пептидами, которые содержатся в лейкоцитах и действуют как эффекторные молекулы при неспецифическом иммунном ответе. В исследовании, проведенном J. Espinoza et al. (2003), была определена концентрация этих противомикробных пептидов в околоплодных водах пациентов с ПИОВ при преждевременных родах и при микробной инвазии в амниотическую полость. Было установлено, что ПИОВ и микробная инвазия в амниотическую полость при своевременном излитии вод сопровождаются повышенной концентрацией в околоплодных водах HNP 1-3, BPI и MRP8/14.

L. Sanchez-Ramos et al. (1997) отметили, что часто ПИОВ на недоношенном сроке происходит на фоне высокого содержания эндотоксина.

В ряде работ была сделана попытка изучения роли плода в патогенезе ПИОВ. В частности, R. Romero et al. (2002) изучали концентрации ММП-9, IL-1 β , IL-6, растворимого рецептора TNF-1 (sTNF-R1) и растворимого рецептора TNF-2 (sTNF-R2) в сыворотке крови пуповины плодов от женщин с ПИОВ и женщин со своевременным излитием вод. В первом случае наблюдались повышение концентрации ММП-9, которая многими авторами считается основным фактором в патогенезе разрыва плодных оболочек, и снижение концентрации IL-1 β , sTNF-R1 и sTNF-R2. Авторы считают актуальным продолжение исследования роли плода в развитии ПИОВ.

Целью работы Н. Dollner et al. (2002) было обнаружение связи между концентрацией цитокинов в сыворотке пуповинной крови и симптомами восходящей инфекции. Исследовали материал, полученный от пациенток с ПИОВ с признаками хориоамнионита различной степени тяжести и женщин с физиологическими родами. Авторы изучали содержание IL-1 β , IL-6, IL-8, растворимых рецепторов TNF 1-го и 2-го типов, антагониста рецептора IL-1 (IL-IRA) и С-реактивного белка. Достоверные различия в уровнях вышеуказанных цитокинов в сыворотке пуповинной крови были установлены между подгруппами с отсутствием хориоамнионита и выраженными явлениями хориоамнионита по данным гистологических исследований. Разницы между подгруппой с невыраженными явлениями хориоамнионита и группой с физиологическими родами не было. Авторы сделали вывод о том, что подъем уровня ряда цитокинов происходит на стадии декомпенсации или достаточно выраженного процесса развития внутриматочной инфекции.

Уровень IL-6 в пуповинной крови представляет собой значимую переменную для предсказания раннего сепсиса у новорожденных при

беременности, осложненной ПИОВ. Это следует из данных, полученных Е. Hatzidaki, D. Gourgiotis (2005), которые показали роль высокого уровня IL-6 пуповинной крови в развитии ПИОВ.

Y. Matsuda et al. (2002) исследовали влияние антибактериальной терапии на концентрацию IL-6 и IL-8 в секрете шейки матки у беременных с ПИОВ. Уровень IL-6 и IL-8 определяли в момент поступления и после начала родовой деятельности. Достоверных различий в содержании IL-6 и IL-8 между группами с антибактериальной терапией и без нее обнаружено не было. Достоверное повышение уровня IL-6 и IL-8 зафиксировано между группами пациенток с выраженным хориоамнионитом и с обычным течением родов. Следовательно, антибиотики не влияют на локальные концентрации цитокинов.

В литературе часто обсуждаются методы ранней диагностики внутриматочной инфекции для прогноза состояния матери и новорожденного. Особенно это актуально при ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам. При изучении связи между уровнями цитокинов в амниотической жидкости и сосудистой инвазивной фазой внутриутробной инфекции, появлением перивентрикулярной лейкомаляции, уровнем С-реактивного белка (СРБ), признанным биологическим маркером воспаления в материнской сыворотке, было установлено, что концентрация IL-1 β служит наилучшим прогностическим критерием сосудистого распространения хориоамнионита, а определение концентрации TNF- α позволяет наилучшим образом оценить риск развития тяжелых ранних инфекций (Сухих Г. Т., 2000).

Во многих работах авторы большое внимание уделяют IL-6, как оптимальному прогностическому критерию предсказания внутриматочного воспалительного процесса или послеродовых гнойно-септических воспалений у матери и новорожденного. В частности, G. Kayem et al. (2005) проводили исследование, направленное на оценку диагностической значимости определения концентрации IL-6 в секрете влагалища для прогнозирования неонатальной инфекции у пациенток с ПИОВ. IL-6 определяли иммунохроматографическим методом bedside test. Чувствительность IL-6 для прогнозирования неонатальной инфекции составила 79 % (95 % CI: 65–92); специфичность — 56 % (95 % CI: 42–70); прогностичность положительного результата — 30 % (95 % CI: 12–47); прогностичность отрицательного результата — 92 % (95 % CI: 84–99). Несмотря на относительно невысокую чувствительность и специфичность теста, авторы рекомендуют данный метод для прогнозирования неонатальной инфекции при беременности у пациенток с ПИОВ.

Хотя существует значительное количество работ, посвященных проблеме ПИОВ, нет единого мнения об участии различных цитоки-

нов в этом процессе. Актуальной остается разработка иммунологических методов прогнозирования развития воспалительных осложнений у пациенток с ПИОВ. Полученные при проведении таких исследований данные позволят скорректировать тактику ведения пациенток с данной акушерской патологией.

С целью уточнения механизмов патогенеза ПИОВ в лаборатории иммунологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» были изучены особенности состояния иммунологического статуса: IL-6, IL-8 и TNF- α в сыворотке крови и околоплодных водах у 68 пациенток основной группы при доношенном сроке беременности с ПИОВ и с активно-выжидательной тактикой и у 29 пациенток контрольной группы при доношенном сроке беременности со своевременным излитием околоплодных вод.

Забор околоплодных вод и сыворотки крови проводили однократно в промежутке между излитием вод и окончанием родов.

Концентрацию цитокинов в биологических жидкостях определяли с помощью флуоресцентных микрочастиц методом проточной цитофлуориметрии с использованием цитофлуориметра FACSCanto II. Исследования были проведены с использованием реактивов Human IL-6 Flex Set, Human IL-8 Flex Set, Human TNF- α Flex Set (микрочастицы и антитела) и набора буферных растворов Human Soluble Protein Master Buffer Kit производства фирмы BD Bioscience. Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения FCAP Array производства фирмы BD Bioscience (США).

В результате исследований (Болотских В. М. и др., 2012) выявлено статистически значимое увеличение содержания IL-8 и TNF- α в сыворотке периферической крови женщин основной группы по сравнению с контрольной (в основной: IL-8 — 13,0 пкг/мл, TNF- α — 15,7 пкг/мл; в контрольной: IL-8 — 10,6 пкг/мл, TNF- α — 11,9 пкг/мл; $p < 0,05$), в то время как изменений концентрации IL-6 не наблюдалось (в основной группе: IL-6 — 2,6 пкг/мл; в контрольной: IL-6 — 2,6 пкг/мл; $p > 0,05$) (табл. 17).

Таблица 17

Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови (пкг/мл)

| Цитокин | Контрольная группа | | Основная группа | |
|---------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | медиана | 5-95 % диапазон | медиана | 5-95 % диапазон |
| IL-6 | 2,6 | 2,3-3,1 | 2,6 | 2,2-4,7 |
| IL-8 | 10,6 | 8,0-23,1 | 13,0 | 9,0-58,2 |
| TNF- α | 11,9 | 8,3-22,6 | 15,7 | 9,0-65,2 |

Содержание цитокинов в околоплодных водах (пкг/мл)

| Цитокин | Контрольная группа | | Основная группа | |
|---------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | медиана | 5-95 % диапазон | медиана | 5-95 % диапазон |
| IL-6 | 2,6 | 2,3-4,3 | 2,7 | 2,2-20,2 |
| IL-8 | 7668,3 | 2053,3-24774,2 | 11687,2 | 908,4-26335,9 |
| TNF- α | 4964,6 | 660,7-9286,2 | 7100,3 | 867,8-14171,0 |

При изучении особенностей уровня IL-6, IL-8 и TNF- α в околоплодных водах у пациенток исследуемых групп также обнаружено достоверное увеличение содержания IL-8 и TNF- α (в основной группе: IL-8 — 11687,2 пкг/мл, TNF- α — 7100,3 пкг/мл; в контрольной: IL-8 — 7668,3 пкг/мл, TNF- α — 4,964,6 пкг/мл; $p < 0,05$). При этом концентрация IL-6, так же как и в сыворотке периферической крови, была практически одинаковой (в основной: IL-6 — 2,7 пкг/мл; в контрольной: IL-6 — 2,6 пкг/мл; $p > 0,05$) (табл. 18).

По данным J. H. Harger et al. (1990), в результате микробной инвазии в амниотическую полость концентрация IL-8 у пациенток при ПИОВ повышена. Этот хемокин привлекает в очаг воспаления и активирует нейтрофилы, что, в свою очередь, приводит к усилению продукции эластазы нейтрофилов, повреждающей плодные оболочки. Повышенный уровень IL-8 в сыворотке периферической крови и в околоплодных водах, выявленный в нашем исследовании, вероятно, подтверждает данный механизм ПИОВ.

В соответствии со сделанным E. Hatzidaki et al. (2005) выводом о значимости определения содержания IL-6 в материнской крови как критерия угрозы хориоамнионита, из полученных нами данных следует, что пациенткам основной группы не угрожает развитие хориоамнионита. Это, в свою очередь, дает возможность предположить, что применение активно-выжидательной тактики у беременных с ПИОВ по предложенной нами методике весьма оправданно и не приводит к гнойно-септическим осложнениям.

J. A. Keelan et al. (2003) считают, что важную роль TNF- α в патогенезе ПИОВ может играть за счет его способности стимулировать выработку простагландина E₂ амниотическими клетками, клетками хориона и децидуальными клетками. В нашем исследовании повышенное содержание TNF- α в сыворотке крови у женщин из основной группы, по всей видимости, связано с этим механизмом патогенеза

ПИОВ. Мнение же F. Arechavaleta-Velasco et al. (2002), С. А. Селькова и др. (2000) относительно роли TNF- α в развитии ПИОВ заключается в том, что данный цитокин участвует в механизме развития второго типа апоптоза и способствует внеклеточной матричной деградации в околоплодных оболочках.

Другой основной патогенетический механизм ПИОВ, в котором задействован цитокин TNF- α , по мнению F. Vadillo-Ortega (2005), заключается в усилении экспрессии ММП-9, что приводит к разрушению соединительной ткани до начала родовой деятельности. Хотя механизм индукции синтеза и активации ММП-9 клетками плодных оболочек остается неясным, тем не менее при беременности, осложненной внутриматочной инфекцией, паракринное и/или аутокринное действие провоспалительного цитокина TNF- α может инициировать эти процессы.

В нашем исследовании отмечена корреляция между содержанием IL-8 и TNF- α в околоплодных водах женщин основной группы (коэффициент корреляции Спирмена (R) равен 0,824) (рис. 35), в то время как в околоплодных водах женщин контрольной группы она была выражена существенно слабее — коэффициент корреляции Спирмена равен 0,589 (рис. 36).

Полученные нами данные о скоординированном увеличении концентрации IL-8 и TNF- α в околоплодных водах женщин основной группы могут свидетельствовать о патологических нарушениях в ци-

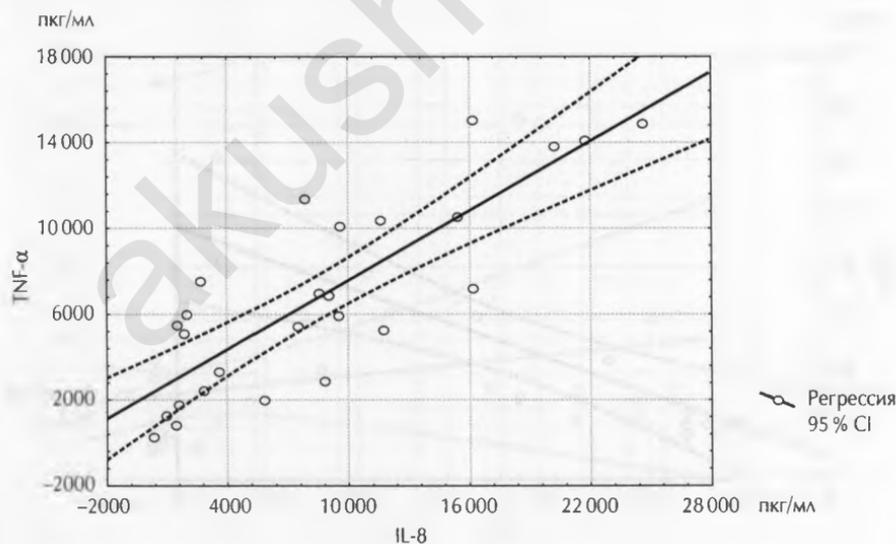


Рис. 35. Корреляция между содержанием IL-8 и TNF- α в околоплодных водах (основная группа)

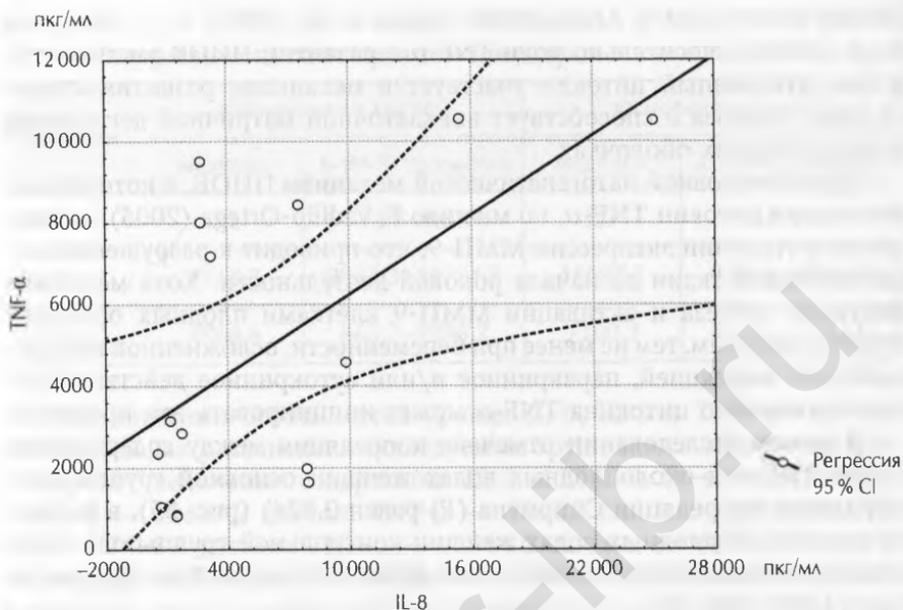


Рис. 36. Корреляция между содержанием IL-8 и TNF-α в околоплодных водах (контрольная группа)

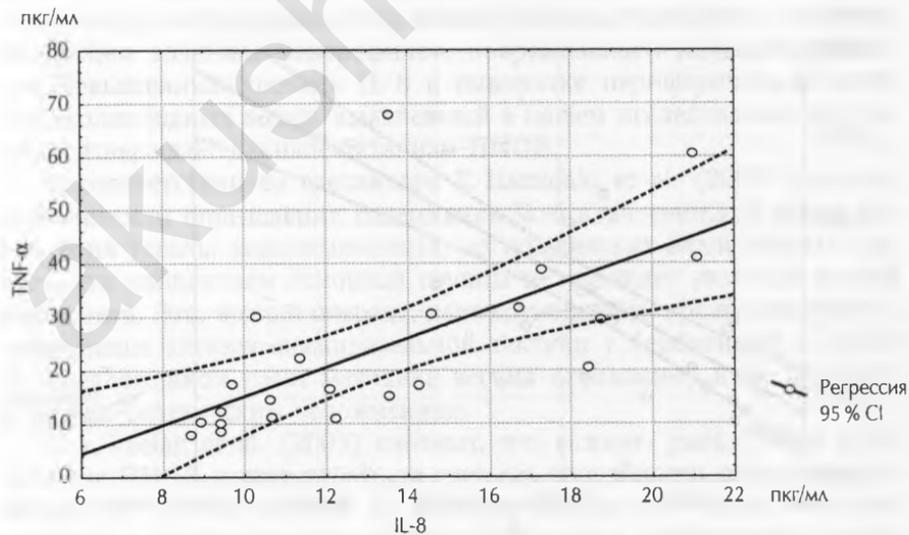


Рис. 37. Корреляция между содержанием IL-8 и TNF-α в сыворотке периферической крови (контрольная группа)

токиновой сети плодово-плацентарного комплекса, которые, вероятно, вызваны в том числе и неинфекционным воспалительным процессом. Низкую концентрацию IL-6 во всех исследованных образцах, не позволившую сделать выводы о возможных изменениях содержания этого цитокина в зависимости от течения беременности и своевременности излития околоплодных вод, также можно объяснить преимущественно ауто- и паракринным характером его действия.

В сыворотке периферической крови отмечена обратная картина: относительно высокая корреляция между содержанием этих цитокинов у пациенток контрольной группы (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,674) (рис. 37) и полное ее отсутствие в сыворотках женщин основной группы (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,125) (рис. 38).

При уточнении механизмов патогенеза ПИОВ мы установили корреляционную зависимость показателей оптической плотности экспрессии ММП-1 в плодных оболочках и TNF- α в сыворотке периферической крови у пациенток с ПИОВ (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,71; $p < 0,001$). Данный факт позволяет сделать предположение, что TNF- α , находящиеся в сыворотке крови, проникают через плацентарный барьер.

Общеизвестно, что данные цитокины, воздействуя на плацентарные макрофаги, вызывает их активацию, что, в свою очередь, приво-

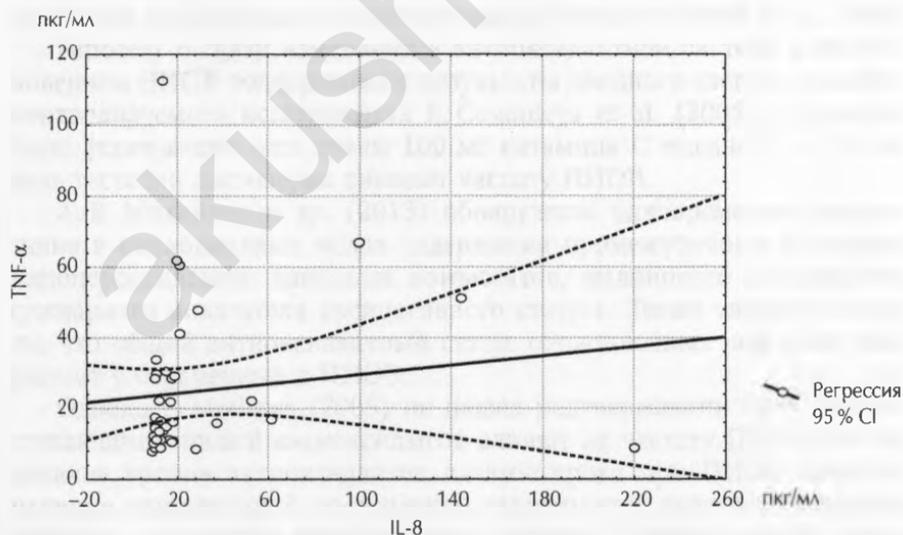


Рис. 38. Корреляция между содержанием IL-8 и TNF- α в сыворотке периферической крови (основная группа)

дит к секреции ММП-1. А это, в свою очередь, приводит к деградации и разрушению коллагена и других матричных белков плодных оболочек и, соответственно, к преждевременному излитию околоплодных оболочек. Данный вариант разрыва плодных оболочек, вероятно, является ведущим в патогенезе ПИОВ (Болотских В. М., Селютин А. В., Сельков С. А., 2013) (рис. 39, см. цв. вкл.).

Таким образом, по данным современной литературы и данным ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», очевидно, что иммунологический аспект патогенеза ПИОВ играет значительную роль в развитии данной патологии.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Известно, что активация свободнорадикального окисления представляет собой ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов, в том числе и ПИОВ.

Достаточно распространенным мнением о причине ПИОВ является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Процессы ПОЛ, как доказали R. Romero et al. (1994), могут активироваться микроорганизмами при участии фагоцитов и макрофагов. Активация этой системы приводит к запуску процессов выработки цитокинов, а это, в свою очередь, может послужить причиной повреждения плодных оболочек.

А. Л. Жилко (1992) также считает, что ПИОВ сопровождается изменением показателей системы ПОЛ в фетоплацентарном комплексе, что является следствием выраженного дисбаланса основных микроэлементов и витаминов.

По мнению многих исследователей, оксидативный стресс и истощение антиокислительных систем вызывают снижение способности организма активировать ингибиторы протеаз и, следовательно, могут быть причиной разрушения коллагена плодных оболочек (Wall P. D., 2002).

Гипотезу о связи изменений в антиоксидантной системе с возникновением ПИОВ поддерживают результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования E. Casanueva et al. (2005), в котором было установлено, что прием 100 мг витамина С ежедневно с 20 недель гестации достоверно снижает частоту ПИОВ.

А. В. Михайлов и др. (2013) обнаружили одновременное возрастание в околоплодных водах содержания промежуточных продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, суммарного показателя оксидативного статуса. Также авторы доказали, что общий антиоксидантный статус околоплодных вод резко возрастает у беременных с ПИОВ.

Однако F. Mathews (2005) не нашел подтверждения того, что поступающие с пищей антиоксиданты влияют на частоту ПИОВ. Исследование уровня антиоксидантов плазмы крови при ПИОВ показало наличие единственной достоверной зависимости данной акушерской патологии от уровня антиоксиданта лютеина. Причем именно повышение уровня содержания данного антиоксиданта на ранних сроках беременности увеличивает частоту ПИОВ.

Многие авторы указывают на зависимость частоты ПИОВ от аномалии строения коллагена и от повышения интенсивности оксидативного стресса. Учитывая, что повышение уровня гомоцистеина может индуцировать оба этих патофизиологических процесса, E. J. Knudtson et al. (2004) попытались использовать этот факт для прогнозирования ПИОВ. Однако при сравнении уровня гомоцистеина в группах с ПИОВ и со своевременным излитием вод достоверной разницы в его концентрации получено не было.

Одна из наиболее частых причин ПИОВ, по мнению ряда авторов, — это патология коллагена плодных оболочек. В частности, E. Tejero et al. (2003) сравнивали группы с ПИОВ и со своевременным излитием вод по уровню содержания витамина С и С-пропептида коллагена 1-го типа (collagen type I propeptide C) в плазме крови и лейкоцитах. Установлено увеличение процента ПИОВ у пациенток с повышенной концентрацией С-пропептида коллагена 1-го типа при сроке 16 недель беременности (OR = 10,99; 95 % CI: 2,40–49,91), тогда как по уровню содержания витамина С корреляций не выявлено. На основании этих данных был сделан вывод о роли нарушения метаболизма коллагена в патогенезе ПИОВ. Установлено, что причиной преждевременного излития вод могут быть локальные дефекты плодных оболочек (утолщение, дегенерация, потеря коллагена), обусловленные недостаточностью обмена витаминов, которые, будучи компонентом металлоэнзимов, участвуют в регуляции процессов биосинтеза коллагена и эластина оболочек (Bogic L. V., 1997).

D. M. Jenkins et al. (1083) показали, что при ПИОВ происходит нарушение метаболизма в обмене плазминогена. Плазминоген при связывании с цитоплазматическими компонентами поврежденных клеток амниотического эпителия и цитотрофобласта амниона и хориона преобразуется в плазмин, что приводит к истончению плодных оболочек и их разрыву. A. P. Mackenzie et al. (2004) оценивали эффект влияния тромбина и прогестина на экспрессию ММП-3 в децидуальных клетках при ПИОВ. По их данным, тромбин, образующийся при ПИОВ, способствовал развитию родовой деятельности за счет стимулирования разрушения внеклеточного матрикса плодных оболочек путем повышения экспрессии ММП-3 децидуальными клетками, тогда как прогестерон подавлял этот эффект.

В секрете цервикального канала у пациентов с ПИОВ при биохимическом исследовании были обнаружены сериновые протеазы, в частности лейкоцитарная эластаза, способная разрушать компоненты внеклеточной матрицы плодных оболочек (Romero R., 1999). J. A. Mc Gregor et al. (1987) выявили, что добавление эритромицина или клиндамицина в инокулят микроорганизмов, продуцирующих

протеазы, предотвращало ослабление хориоамниотической оболочки, вызванное бактериальными протеазами.

Е. Wiberg-Itzel, Н. Pettersson (2006) установили, что уровень концентрации лактата во влагалищной жидкости позволяет предсказывать возможность ПИОВ.

Определением диагностической ценности уровня прокальцитонина во влагалищном секрете занимались А. Torbe, R. Czajka (2005). Авторами установлена недостоверность его уровня в диагностике ПИОВ. Также было отмечено, что длительность безводного промежутка не является достоверным показателем для возникновения врожденной инфекции или гистологически подтвержденного хориоамнионита.

Многие авторы указывают на важную роль микронутриентной недостаточности в возникновении ПИОВ. R. Altai et al. (1979) сообщили, что пациентки с ПИОВ имели более низкую концентрацию меди в материнской и пуповинной сыворотке, чем пациентки со своевременным излитием вод. Исходя из полученных данных, сделано предположение, что при дефиците меди замедляется созревание коллагена и эластина. В то же время P. Kiilholma et al. (1984) не обнаружили существенной разницы в уровне этого микроэлемента в сыворотке крови матери и пуповинной крови плода при ПИОВ. Сниженное содержание меди, возможно, отражает уменьшенное содержание прогестерона и эстрадиола, наблюдаемое у беременных с ПИОВ (Cousins L., 1977).

R. Sikorsky et al. (1990), определяя уровень цинка в сыворотке крови, показали, что его концентрация была ниже у пациентов с ПИОВ при своевременных родах, чем без ПИОВ.

Для диагностики и прогнозирования развития инфекционных осложнений при ПИОВ ряд авторов предлагают использовать СРБ. В частности, S. Saini et al. (2003), изучая концентрацию СРБ у пациенток с ПИОВ, установили, что чувствительность и специфичность данного метода для прогнозирования хориоамнионита составила 80 %. Некоторые исследователи полагают, что повышение уровня СРБ — достаточно чувствительный признак для диагностики хориоамнионита и что он может быть использован для контроля эффективности лечения антибактериальными препаратами (Gojnic M., 2005). M. J. Loukovaara et al. (2003) утверждают, что методика определения СРБ диагностически значима только в том случае, когда используются высокочувствительные методы — иммунофлюорометрический и иммуноферментный. Однако V. Wiwanitkit (2005) считает, что определение СРБ недостаточно чувствительный метод для подтверждения наличия хориоамнионита.

L. Zou et al. (2004) для диагностики и прогнозирования хориоамнионита у пациенток с ПИОВ использовали растворимую молекулу межкле-

точной адгезии-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) (SICAM-1). Авторы сравнили уровни SICAM-1 и СРБ у пациенток с ПИОВ и у пациенток со своевременным излитием вод. У пациенток с ПИОВ хориоамнионит был подтвержден гистологически. По полученным данным был сделан вывод, что уровень SICAM-1 более значим для диагностики интраамниальной инфекции и хориоамнионита, чем уровень СРБ.

В литературе имеются указания на то, что повышение более чем в два раза содержания α -фетопротеина во II триместре беременности свидетельствует о возможном риске ПИОВ (Waller D. K., 1991). Но в то же время Simpson et al. (1995) подчеркивали, что изменение концентрации α -фетопротеина в III триместре беременности особого влияния на возникновение ПИОВ не имело.

Ряд исследователей значительную роль в патогенезе ПИОВ отводят повышению синтеза простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ клетками амниального эпителия (Mercer V. M., 1998). При этом выделяют несколько путей накопления простагландинов.

Первый вариант связан с размножением патогенной микрофлоры в околоплодных водах. В результате этого процесса происходит накопление микробных фосфолипаз, которые запускают синтез простагландинов из тканевых фосфолипидов амниона и хориона (Вдовиченко Ю. П., 2001).

Второй путь повышения содержания простагландинов обусловлен их синтезом под действием цитокинов, которые вырабатываются макрофагами в области маточно-плацентарного барьера в ответ на бактериальные токсины (Kundsин R. B., 1996).

Третий вариант повышенного образования простагландинов связан с повреждением амниона, последующим развитием сосудистых расстройств и асептического воспаления. Следовательно, в основе патогенеза родового разрыва оболочек лежит воспаление, которое может быть инфекционным и асептическим (Kundsин R. B., 1996).

Однако в исследованиях С. J. Lonkwood (1995) не обнаружено достоверного повышения уровня простагландинов при ПИОВ.

С целью определения степени выраженности воспалительных процессов при ПИОВ в лаборатории биохимии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» проведено исследование уровня плазменного фибронектина (ПФ) и СРБ в сыворотке крови и околоплодных водах у 48 пациенток с ПИОВ на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов и у 24 пациенток со своевременным излитием вод.

Забор околоплодных вод и сыворотки крови проводили однократно в промежутке между излитием вод и окончанием родов. Уровень ПФ определяли иммуноферментным методом с использованием тест-

системы Technoclone (Австрия). Количественное определение СРБ выполняли с помощью усиленного латексными микрочастицами иммунотурбидиметрического метода при 552 нм с использованием реактивов фирмы Roche (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 фирмы Roche.

Было установлено, что в контрольной группе среднее значение фибронектина достоверно не отличалось от его уровня в группе с ПИОВ и составляло $111,7 \pm 6,48$ и $111,4 \pm 5,23$ мкг/мл соответственно. Общеизвестно, что нормальная концентрация нативного нерасщепленного фибронектина в плазме составляет 70–148 мкг/мл.

С помощью критерия Пирсона (χ^2) мы оценили зависимость изменения данного показателя от момента излития околоплодных вод. Было обнаружено, что повышенный уровень плазменного фибронектина в группе со своевременным излитием околоплодных вод встречается в 13 % случаев, тогда как в группе с ПИОВ (у пациенток с активно-выжидательной тактикой) он повышен у 25 % пациенток, однако наблюдаемое различие недостоверно (рис. 40).

Мы проанализировали уровень плазменного фибронектина в группе с ПИОВ в зависимости от длительности безводного периода. С помощью метода χ^2 было установлено, что процент пациенток основной группы (с активно-выжидательной тактикой) с повышенными значениями ПФ достоверно выше в подгруппе с безводным промежутком 20–40 часов. Так, у женщин с безводным периодом менее 20 часов повышение данного показателя отмечено лишь в 14 % случаев, тогда как при длительности безводного периода 20–40 часов частота регистрации повышенных значений ПФ достигает 45,5 % ($\chi^2 = 4,32$; $p = 0,0376$) (рис. 41).



Рис. 40. Соотношение уровня плазменного фибронектина в группе контроля и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод

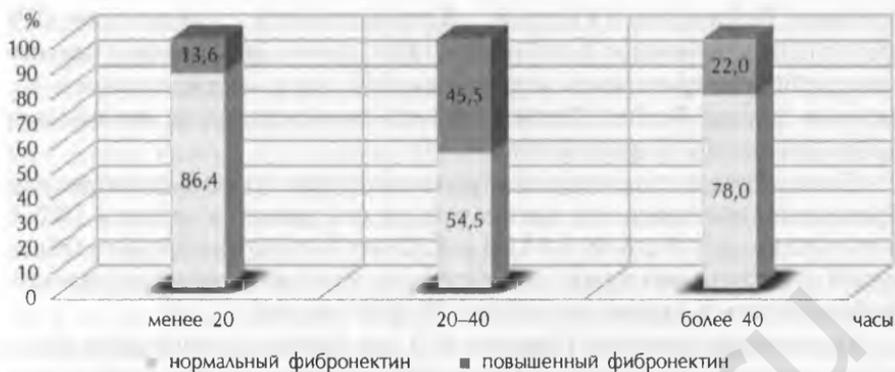


Рис. 41. Процентное соотношение числа пациенток основной группы с повышенным и нормальным уровнями плазменного фибронектина в зависимости от длительности безводного периода

Однако у пациенток с увеличением безводного периода более 40 часов частота встречаемости повышенных значений ПФ снижается и составляет 22 %, что достоверно не отличается от группы женщин, у которых безводный период был менее 20 часов ($\chi^2 = 0,32$; $p = 0,574$).

При сравнении уровня ФН в плазме крови женщин основной группы с различной длительностью безводного промежутка с помощью метода Крускала – Уоллиса было установлено, что нарастание безводного промежутка не приводит к достоверным изменениям уровня плазменного фибронектина ($H = 2,259204$; $p = 0,8122$) (рис. 42).

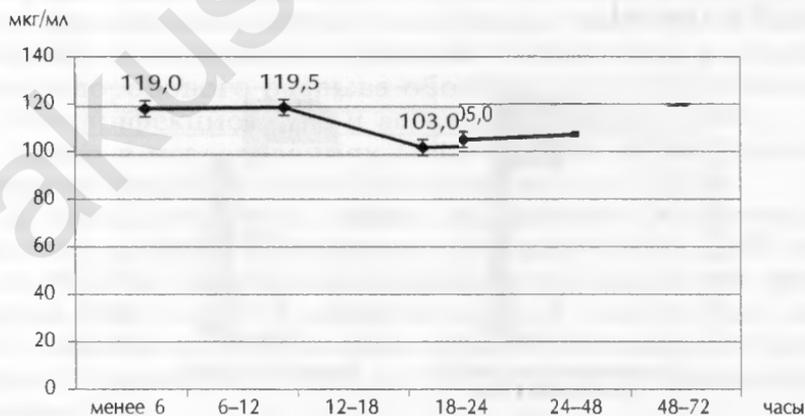


Рис. 42. Содержание фибронектина в плазме крови пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод с различной длительностью безводного промежутка

При анализе частоты гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде (эндометрит, расхождение швов, субинволюция матки, мастит), а также частоты хориоамнионита в родах достоверного различия между исследуемыми группами по данным видам патологии не обнаружено. При изучении зависимости изменения уровня ПФ от послеродовых гнойно-септических заболеваний было установлено, что данный показатель у пациенток основной и контрольной групп достоверно выше у пациенток с развитием субинволюции матки в послеродовом периоде, чем в группе без указанной патологии ($153,5 \pm 15,5$ и $105,4 \pm 4,3$ мкг/мл соответственно; $p < 0,01$) (рис. 43).

Кроме того, отмечено, что повышенный уровень ПФ в группе с субинволюцией встречается в 83 % случаях, что достоверно чаще, чем в группе без данной патологии, где он составляет лишь 12 % ($\chi^2 = 17,42$; $p < 0,001$) (рис. 44).

Таким образом, можно сделать вывод, что определение плазменного фибронектина является достаточно чувствительным методом определения степени выраженности воспалительных изменений в организме женщины. Полученные данные позволяют утверждать, что применение активно-выжидательной тактики при ПИОВ у пациенток, отобранных по предлагаемым нами критериям, не приводит к значительным воспалительным изменениям.

При исследовании другого показателя — СРБ не было обнаружено зависимости изменения его уровня от наличия или отсутствия субинволюции матки.

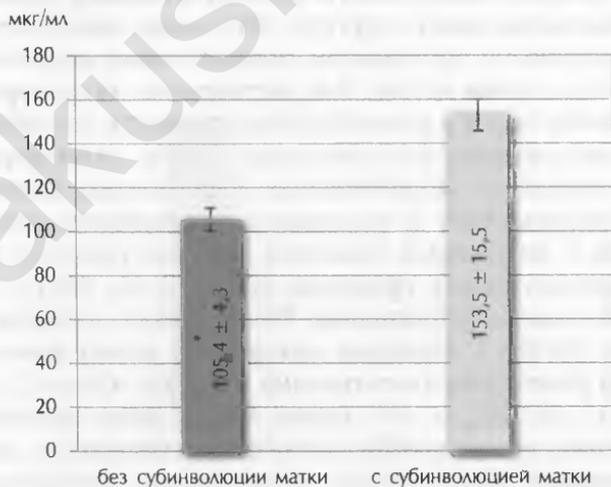


Рис. 43. Уровень плазменного фибронектина при развитии субинволюции матки (* $p < 0,01$ по сравнению с показателем «с субинволюцией матки»)



Рис. 44. Процентное соотношение числа пациенток с повышенным и нормальным уровнями плазменного фибриногена в зависимости от наличия субинволюции матки ($*p < 0,001$ по сравнению с показателем «с субинволюцией матки»)

Фибриноген — гликопротеин с высокой молекулярной массой (440 кДа), найденный в растворимой форме в плазме (плазменный ФН) и в нерастворимой форме — в межклеточном матриксе (клеточный ФН). Вырабатывается он всеми клетками сосудистой стенки, тромбоцитами, гепатоцитами. Полипептидная цепь фибриногена содержит 7–8 доменов, на каждом из которых расположены специфические центры для связывания различных соединений (Ruoslahti E., 1982). Фибриноген может связывать протеогликаны, коллагены, фибрин, гиалуроновую кислоту, углеводы плазматических мембран. Благодаря своей структуре ФН может выполнять интегрирующую функцию по организации межклеточного вещества, а также способствовать адгезии клеток. Как растворимая, так и нерастворимая форма ФН вовлекается в разнообразные процессы: способствует адгезии и распространению эпителиальных клеток, стимулирует пролиферацию и миграцию эмбриональных и опухолевых клеток, контролирует дифференцировку и поддержание цитоскелета клеток, играет важную роль в механизмах гемостаза, активно участвует в воспалительных и репаративных процессах (Danen E. H., 2001). Это связано с тем, что каждая субъединица ФН содержит последовательность Арг-Гли-Асп (RGD), с помощью которой он может присоединяться к клеточным рецепторам (интегринам) (Gonzalez-Calvin J., 1982).

Известно, что ФН — это белок острой фазы воспаления. При остром течении процесса ФН способен участвовать в элиминации и обезвреживании вирусов, эндо- и экзогенных патологических микрочастиц, стимулировать фагоцитоз разнообразных объектов, субклеточных структур и клеток, выполняя определенные функции в эли-

минационных процессах в ходе иммунного ответа. По литературным данным, между уровнем плазменного ФН и показателями, характеризующими тяжесть воспалительного процесса, выявляются корреляционные связи (Петрова И. В., 2003).

Исследование содержания ФН служит адекватным биохимическим маркером для контроля клинической картины у пациента при развитии инфекции. Известно, что понижение уровня ФН, наблюдаемое при гипозэргическом течении сепсиса, прогностически менее благоприятно. При гиперэргическом сепсисе обычно наблюдается достоверное повышение плазменного ФН. Полагают, что степень понижения уровня ФН выступает индикатором серьезности заболевания, тогда как повышение его концентрации играет благоприятную роль в прогнозе (Шабалов Н. П., 2001). Отметим, что в проведенном нами исследовании понижения уровня ФН обнаружено не было.

При исследовании уровня СРБ в сыворотке крови достоверного отличия основной группы от контрольной выявлено не было. Содержание СРБ составило $9,69 \pm 1,73$ и $9,92 \pm 2,55$ мг/л соответственно (рис. 45).

Мы также определяли данный показатель в околоплодных водах. Было установлено сходное значение СРБ в обеих группах. В контрольной группе его содержание составило $0,52 \pm 0,11$ мг/л, а в группе с ПИОВ — $0,54 \pm 0,13$ мг/л (рис. 46).

Многие исследователи изучали концентрацию СРБ с целью прогнозирования развития инфекционных осложнений. Определяя кон-



Рис. 45. Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови пациенток в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод



Рис. 46. Содержание С-реактивного белка в околоплодных водах пациенток в контрольной группе и в группе с преждевременным излитием околоплодных вод

центрацию СРБ, они пришли к выводу, что повышение концентрации СРБ во влагалищной жидкости — индикатор риска внутриамниотического воспаления, инфекции и приближающихся преждевременных родов с ПИОВ (Shim S. S., 2005). Следовательно, повышение уровня СРБ — наиболее чувствительный признак для диагностики хориоамнионита и этот показатель может быть полезен для того, чтобы контролировать эффективность лечения антибактериальными препаратами. В нашем исследовании не было отмечено повышение уровня СРБ при применении активно-выжидательной тактики.

Таким образом, данные, указывающие на отсутствие различий у пациенток контрольной группы и пациенток с ПИОВ по уровням таких маркеров воспаления, как плазменный ФН и СРБ в сыворотке крови и околоплодных водах, могут свидетельствовать об отсутствии серьезных инфекционных осложнений при активно-выжидательной тактике у пациенток с ПИОВ. Увеличение же числа пациенток с повышенными значениями уровня ПФ при безводном периоде 20–40 часов, вероятно, связано с развитием ряда компенсаторных механизмов организма беременной на фоне ПИОВ.

Очевидно, что существует несколько различных взглядов на биохимические аспекты патогенеза ПИОВ. Уточнение или подтверждение некоторых из них позволит ускорить решение ряда акушерских проблем, связанных с вопросами тактики ведения беременности и родов при ПИОВ, а также разработать новые методы прогнозирования гнойно-септических осложнений при данной патологии.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Ряд авторов указывают на ведущую роль инфекции в этиопатогенезе ПИОВ, так как ферменты бактерий снижают прочность и эластичность плодных оболочек. В исследованиях, которые включали наблюдения за микроорганизмами генитального тракта *in vitro*, установлено, что бактерии могут вызывать ослабление механобиологических свойств плодных оболочек (Сидельникова В. М., 2001; Кулаков В. И., 2002). Опираясь на эту теорию, многие авторы считают одной из главных причин ПИОВ воспалительные изменения плодных оболочек (Miller J. M., 1996; Canterino J. C., 2001). Есть мнение, что одним из предрасполагающих факторов ПИОВ является латентно протекающее инфицирование околоплодных вод (Макаров О. В., 2004).

По мнению многих клиницистов, восходящая инфекция не опасна при целом плодном пузыре, так как риск инфицирования прямо пропорционален длительности безводного промежутка. Однако становится все более очевидным, что плодные оболочки не просто механический барьер на пути инфекции. Во многих работах сообщалось о колонизации и инфекции околоплодных вод во время родов при целом плодном пузыре (Benirschke K., 1960; Naeye R., 1971). Частота колонизации околоплодных вод в родах при доношенной беременности достигает 10 % (Larsen J., 1974). Из околоплодных вод бактерии могут попасть в дыхательные пути плода и вызвать пневмонию.

Интраамниальной инфекцией при целом плодном пузыре ряд исследователей пытаются объяснить раннее развитие неонатальной инфекции β -гемолитическим стрептококком группы В, поскольку летальный сепсис поражает новорожденного так скоро после разрыва плодных оболочек, что нельзя предположить поступление микроорганизмов только через цервикальный канал. Выявление колоний стрептококка группы В во влагалище у пациенток с ПИОВ некоторые авторы считают показанием к проведению курса антибиотикотерапии (Christensen K., Christensen P., 1976), хотя частота неонатального сепсиса и низка по сравнению с частотой влагалищного инфицирования.

К микроорганизмам, способным вызвать заболевания матери или новорожденного, относится и часть собственной влагалищной и цер-

викальной флоры беременной. У таких женщин часто нет никаких симптомов даже в случае последующего развития инфекции новорожденного. Хотя, как показали исследования, количество некоторых грамотрицательных факультативных и анаэробных бактерий неуклонно снижается по мере приближения срока родоразрешения, повышенная частота инфекций у недоношенных новорожденных обычно связана с этими микроорганизмами, что указывает на участие в возникновении заболевания нескольких механизмов (Goplerud C., 1976).

Эндотоксины грамотрицательных бактерий повышают возбудимость матки, а гистологическое исследование децидуальной ткани животных выявило значительный некроз после воздействия эндотоксинов (P. Zahl). Разрушение децидуальной ткани эндотоксином в результате местной или общей инфекции, вероятно, высвобождает большое количество предшественников простагландинов, которые, в свою очередь, преобразуются с помощью простагландинсинтетазы в простагландины, вызывая преждевременное излитие околоплодных вод.

В. М. Сидельникова и А. Г. Антонов (2006) считают, что основной путь инфицирования плодных оболочек различными микроорганизмами — восходящий. Они показали, что возникает повышение активности церулоплазмينا в слизи шейки матки при ПИОВ, что косвенно может свидетельствовать о воспалении в плодных оболочках, которое вызывает микрофлора мочепоолового тракта.

R. Romero et al. (1993) установили, что микроорганизмы являются источником протеаз или фосфолипаз, которые, запуская биохимические реакции, приводят к изменению структурно-функциональных свойств компонентов плодных оболочек. Также микробная инвазия в околоплодные воды способствует значительному повышению ферментов ММП-9 и, как следствие, ПИОВ (Athayde A., 2002). Эти данные были подтверждены в работах S. Fortunato (1997). При инфицировании плодных оболочек повышается индукция ряда металлопротеиназ, которые разрушают коллаген и, естественно, приводят к ПИОВ.

Колонизация родовых путей условно-патогенными микроорганизмами, возможно, предшествует микробному обсеменению околоплодных вод при целом плодном пузыре (Romero R., 1990).

H. S. Seong et al. (2008) указывают, что при доношенной беременности и своевременном излитии околоплодных вод микробная инвазия в околоплодные воды диагностируется в 19 % всех случаев. ПИОВ при доношенном сроке беременности сопровождается микробной инвазией амниотической полости в 34 % случаев. Таким образом, не всегда в патогенезе ПИОВ первостепенное значение имеет инфекционный фактор.

Некоторые авторы считают, что основную роль в развитии ПИОВ играет наличие бактериального вагиноза, при котором частота данной патологии повышается в 2–3 раза (Глотова В. Я., 2000; Gravett M. G., 1986). Как известно, многие микроорганизмы при бактериальном вагинозе вырабатывают различные протеазы, которые разрушают коллаген, составляющий основу соединительной ткани и определяющий эластичность плодных оболочек. Анаэробные бактерии вырабатывают ряд цитотоксичных субстанций, таких как масляная и пропионовая жирные кислоты, которые являются ингибиторами фибробластов и вызывают повреждение и некроз участков амниона и хориона, прилегающих к шейке матки (Abitbol M. M., 1999).

О. В. Зайдиева (1999) установила, что повышение рН среды влагалища более чем 4,5, которое отмечается при бактериальном вагинозе, само по себе приводит к ПИОВ. Т. Kurki et al. (1992) сообщили, что у беременных с диагнозом бактериального вагиноза при сроке 8–17 недель гестации наблюдался повышенный риск возникновения ПИОВ.

Выраженные нарушения вагинальной микрофлоры при бактериальном вагинозе служат фактором риска не только ПИОВ, но и хориоамнионита (Romanik M., 2004).

Н. В. Орджоникидзе, И. В. Мешалкина (2006) считают, что длительный безводный промежуток может привести к развитию инфекционного процесса. Возбудителями послеродовых инфекций могут быть факультативные анаэробы: энтерококки, протеи, стрептококки группы В, стафилококки. Нередко тяжелое течение воспалительного процесса родовых путей в послеродовом периоде обусловлено наличием аэробно-анаэробных ассоциаций (Краснопольский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А., 2003). Основные возбудители послеродового эндометрита в подавляющем большинстве случаев (80–90 %) — это ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов: стрептококки группы В, *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *G. vaginalis*, *C. trachomatis*.

Риск инфицирования плода зависит от количества и вирулентности микроорганизмов, колонизирующих родовые пути матери, от длительности контакта с ними и свойственной новорожденному восприимчивости к инфекции. Основными возбудителями инфекционных заболеваний у плода и новорожденного, таких как острый бактериальный сепсис и менингит, являются грамположительные бактерии — стрептококки группы В, грамотрицательные бактерии — *E. coli*, *Listeria monocytogenes*. Конъюнктивиты новорожденных наиболее часто вызывают *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, пневмонии — *Chlamydia trachomatis*. В поражении кожных покровов детей играют роль грампо-

ложительные бактерии — *St. aureus*, грамотрицательные бактерии — *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*. В последние годы увеличивается частота кандидозной инфекции у новорожденных, вызванной *Candida* spp. (Тютюник В. Л., 2001).

Однако в некоторых исследованиях констатировано, что бактериальный вагиноз в течение беременности не влияет на развитие в последующем ПИОВ (Ziaei S., 2004).

В настоящее время нет единого мнения о роли определенных видов микроорганизмов в этиопатогенезе ПИОВ, а также о развитии осложнений, связанных с этой акушерской патологией.

Во многих исследованиях подчеркивается значение урогенитальной инфекции при ПИОВ в развитии внутриматочного воспаления во время беременности: хламидийной, микоплазменной (Cohen C. R., 2000).

Частота внутриутробного инфицирования при уреоплазменной инфекции составляет 45 %, при микоплазменной — 3–20 %. Плод инфицируется в результате заглатывания и аспирации инфицированных околоплодных вод, в связи с чем обладает повышенной восприимчивостью к данной инфекции, что связано с состоянием иммуносупрессии (Анкирская А. С., 1998).

Ряд авторов считают, что *U. urealyticum* играет важную роль в развитии внутриматочного воспаления и в увеличении концентрации IL-8 в амниотической жидкости (Witt A., 2005). L. F. Calleri et al. (2000) в 47,9 % исследований микрофлоры влагалища обнаружили уреоплазмы. ПИОВ при этом наблюдали в 23 % случаев. В 29 из 38 случаев ПИОВ ассоциировалось с наличием уреоплазм в отделяемом влагалища. Было сделано заключение, что уреоплазмы выполняют важную функцию в патогенезе ПИОВ, что не противоречит результатам многих других исследований (Kundsин R. B., 1996; Козловская И. А., 2009).

В. М. Болотских, О. И. Болотских (2007) показали, что в составе микрофлоры влагалища у беременных с ПИОВ достоверно увеличивается количество *Ureaplasma urealyticum*.

Широкая распространенность урогенитальных микоплазм и их частое выявление у практически здоровых лиц затрудняет решение вопроса о роли микоплазм в патогенезе ПИОВ. Ряд авторов относят микоплазмы к абсолютным патогенам, ответственным за развитие определенных нозологических форм воспаления (уретрит, послеродовой эндометрит, ПИОВ) (Cohen C. R., 2000). В ряде работ сообщается о выделении *M. hominis* из плаценты при амнионите, васкулите сосудов пупочного канатика, воспалении пуповины. В таких случаях часто возникает ПИОВ и, поскольку при хориоамнионите и фунизите *M. hominis* часто выделяется в чистой культуре и является единственным выделенным микроорганизмом, высказывается предположе-

ние, что *M. hominis* служит причиной ПИОВ (Левицкая С. К., 1991). А. С. Анкирская (1995) также считает, что одним из важных факторов в этиопатогенезе ПИОВ выступает *M. hominis*. Главным звеном в этом механизме является восходящий путь проникновения возбудителя из урогенитального тракта беременной и формирование очага инфекции в околоплодных водах. Обсемененность околоплодных вод *M. hominis* наблюдается достаточно часто. Описаны два случая выделения ее из околоплодных вод, полученных во время амниоцентеза при сроке беременности 16–20 недель, и развития у этих женщин ПИОВ и хориоамнионита. Во время беременности частота выделения генитальных микоплазм увеличивается в 1,5–2 раза. Во многих случаях у инфицированных *M. hominis* женщин беременность протекает со следующими осложнениями: ПИОВ, хориоамнионит, многоводие, прерывание беременности, послеродовой эндометрит.

Для оценки роли *M. hominis* в развитии ПИОВ С. R. Cohen (2000) ретроспективно исследовал 1568 женщин с ПИОВ. В 154 случаях был выявлен кандидоз, в 212 случаях — *M. hominis*, в 268 случаях — *U. urealyticum*, в 208 случаях констатирован бактериальный вагиноз, в 240 случаях — кандиломатоз вульвы и влагалища, в 140 случаях — хламидиоз, в 54 случаях — трихомониаз, у 249 женщин не обнаружено патогенной микрофлоры. Эти исследования показали, что не только *M. hominis*, но и все вышеуказанные микроорганизмы принимают участие в патогенезе ПИОВ.

Немаловажную роль в развитии ПИОВ играют стрептококки группы В. J. A. Regan et al. (1996) при исследовании 2877 беременных в сроке 23–26 недель выявили стрептококки группы В у 21 % женщин. A. Citernes et al. (1996) при обследовании 5079 женщин, из которых 3654 были повторнородящими, отметили, что стрептококки от матери новорожденному передавались в 20 % случаев. I. M. Andersen et al. (1992) также указали, что стрептококки группы В играют значительную роль в задержке внутриутробного развития плода и ПИОВ.

О. В. Макаров и др. (2004) предположили, что приоритетная роль в возникновении ПИОВ принадлежит хламидийной инфекции. Однако в исследовании В. М. Сидельниковой (2001) среди беременных, течение беременности и родов у которых осложнились ПИОВ, частота выявления хламидийной инфекции была низкой и составила 7,8 %. Вирусы Коксаки А были выявлены в 98 % случаев ПИОВ, вирусы Коксаки В — в 74,5 %, цитомегаловирусы — в 60,8 %.

Некоторые авторы установили, что у женщин с ПИОВ чаще, чем в контрольной группе, в отделяемом влагалища обнаруживаются уреоплазмы, трихомонады, вирус простого герпеса, цитомегаловирус (Козловская И. А., Самчук П. М., 2008). Грибы рода *Candida* у женщин

с ПИОВ также встречаются на порядок чаще по сравнению с контрольной группой (при своевременном излитии околоплодных вод), а именно в $54,7 \pm 2,8$ и $6,0 \pm 2,3$ % соответственно ($p < 0,001$). Достоверные различия были обнаружены и по частоте выявления *S. Haemolyticus*: $21,0 \pm 2,3$ и $6,0 \pm 2,3$ % соответственно ($p < 0,001$). В частоте выделения *E. coli*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. faecalis*, бета-гемолитического стрептококка у этих женщин достоверные различия не обнаружены. В группе рожениц со своевременным излитием околоплодных вод по сравнению с группой с ПИОВ чаще высевались лактобациллы (Козловская И. А., Самчук П. М., 2008).

Многие авторы высказывают мнение, что основным фактором, способствующим развитию ПИОВ, является условно-патогенная микрофлора влагалища. При изучении влагалищной микрофлоры при ПИОВ А. А. Asindi et al. (2002) показали, что основными микроорганизмами, вовлеченными в колонизацию половых органов матерей, выступают коагулазоотрицательные стафилококки (24 %), клебсиеллы (13 %), псевдомонады (11,3 %) и разновидности энтерококков (11,3 %). Е. Newton et al. (1997) сообщили, что у женщин с ПИОВ, у которых был выявлен стрептококк группы В, в родах отмечен более короткий латентный период. У них чаще возникали хориоамнионит, эндометрит, инфицирование новорожденных, чем у беременных с ПИОВ и отсутствием стрептококков группы В в цервикальном канале. При изучении амнионитов установлено, что в развитии воспалительного процесса в полости амниона принимают участие представители условно-патогенной микрофлоры — неспорообразующие анаэробы. Эти микроорганизмы выделяются преимущественно (64 %) в ассоциациях с аэробной и факультативно-анаэробной микрофлорой и редко (35 %) в монокультуре (Берлев И. В., 1995).

При излитии околоплодных вод происходит естественное вымывание микроорганизмов из влагалища (в 59 % в первые сутки после родов отсутствуют микроорганизмы во влагалище) с последующим восстановлением физиологического микробиоценоза влагалища к 5-му дню послеродового периода вне зависимости от способа родоразрешения (Колесаева Ж. Ю., Мартикайнен З. М., 2009). При ПИОВ с нарастанием безводного промежутка нарушена система самовосстановления микрофлоры влагалища, складываются условия для нарастания микробной обсемененности с последующим увеличением риска развития гнойно-септических осложнений восходящим путем инфицирования (Орджоникидзе Н. В., Мешалкина И. В., 2006).

Несмотря на то что внутриматочная инфекция может предшествовать ПИОВ, главная опасность, как считает М. Кейрс (1999), заключается в восходящей инфекции из влагалища в полость матки. В связи

с этим необходимо проводить своевременную санацию родовых путей при наличии таких микроорганизмов, как стрептококки группы В, *Escherichia coli* и *Bacteroides* spp. Антибиотики, назначаемые в процессе родов у женщин — носительниц стрептококков группы В, снижают частоту возникновения сепсиса и неонатальной смерти от инфекции.

Большинство авторов согласны в том, что единого микроорганизма, как причины ПИОВ, не существует и чаще всего наблюдается сочетание различных факторов.

Другими исследователями было доказано, что присутствие бактерий и наличие воспаления в плодных оболочках не всегда приводит к их преждевременному разрыву (Steel J. H. et al., 2005). L. S. Alger (1986) высказал предположение, что восходящая инфекция не влияет на возникновение и частоту ПИОВ.

Рядом авторов были получены данные, что никакие инфекционные агенты вообще не способны предрасполагать к ПИОВ, однако эти наблюдения были сделаны при обследовании беременных во II триместре (Sebire N., 2001; Kilpatrick S. J., 2006).

С целью исследования особенностей микрофлоры влагалища у пациенток с ПИОВ в лаборатории микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» обследовано 176 пациенток с данной патологией (основная группа) и 59 пациенток со своевременным излитием околоплодных вод (контрольная группа). Проводили микробиологическое (микроскопическое, бактериологическое и ПЦР-РВ) исследование клинических материалов из влагалища, полученных сразу после излития околоплодных вод.

Для микроскопического исследования использовали световой микроскоп Leica DM 500 (Германия). Бактериологическое исследование осуществляли путем посева исходных клинических материалов на кровяной агар (с 5 % дефибринированной крови человека), тиогликолевый бульон и среду Сабуро. Чистые культуры микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, коринебактерии, лактобациллы, кишечная группа микроорганизмов и др.) идентифицировали общепринятыми методами в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 (1985). ДНК выделяли из 100 мкл пробы с использованием набора реагентов Проба-ГС (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) согласно инструкции производителя. ПЦР-РВ выполняли согласно инструкции производителя в амплификаторе с детекцией результатов в режиме реального времени детектирующим амплификатором ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) (Болотских В. М. и др., 2013).

Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища женщин основной и контрольной групп сразу после излития околоплодных вод представлены в таблице 19.

**Частота выявления местной воспалительной реакции
и микроорганизмов в отделяемом влагалища
сразу после излития околоплодных вод
по результатам микроскопического исследования**

| Показатели местной воспалительной реакции | Основная группа (n = 176) | | Контрольная группа (n = 59) | | p |
|---|------------------------------|------------|--------------------------------|------------|---------|
| | абс. | % M ± m | абс. | % M ± m | |
| Число лейкоцитов > число эпителиальных клеток | 88 | 50,0 ± 3,7 | 28 | 47,5 ± 6,5 | > 0,05 |
| Число лейкоцитов < число эпителиальных клеток | 88 | 50,0 ± 3,7 | 31 | 52,5 ± 6,5 | > 0,05 |
| Выявлены только лактобациллы | 22 | 12,5 ± 2,5 | 14 | 23,7 ± 5,5 | < 0,05 |
| Лактобациллы преобладают | 60 | 34,1 ± 3,6 | 31 | 52,5 ± 6,5 | < 0,001 |
| Лактобациллы в меньшинстве | 44 | 25,0 ± 3,3 | 7 | 11,9 ± 4,2 | < 0,05 |
| Преобладают другие микроорганизмы | 50 | 28,4 ± 4,4 | 10 | 16,9 ± 4,8 | < 0,05 |
| Микроорганизмы не обнаружены | 24 | 13,6 ± 2,6 | 1 | 1,7 ± 1,7 | < 0,001 |
| Дрожжеподобные грибы: | | | | | |
| дрожжевые клетки | 8 | 4,5 ± 1,2 | 2 | 3,4 ± 2,4 | > 0,05 |
| псевдомицелий | 7 | 4,0 ± 1,1 | 2 | 3,4 ± 2,4 | > 0,05 |

Как видно из полученных данных, при микроскопическом исследовании отделяемого влагалища местная лейкоцитарная реакция во всех группах женщин встречалась с одинаковой частотой (в основной группе — 50,0 ± 3,7 %, в контрольной — 47,5 ± 6,5 %; $p > 0,05$). Дрожжеподобные грибы были выявлены также с одинаковой частотой (в основной группе — 4,5 ± 1,2 %, в контрольной — 3,4 ± 2,4 %; $p > 0,05$).

Только лактобациллы при микроскопическом исследовании присутствовали у 12,5 ± 2,5 % пациенток основной группы и 23,7 ± 5,5 % контрольной ($p < 0,05$). Лактобациллы преобладали у 34,1 ± 3,6 % женщин основной группы и у 52,5 ± 6,5 % контрольной ($p < 0,001$). Преобладание других микроорганизмов (не лактобацилл) было выявлено в 28,4 ± 4,4 % исследований в основной группе и в 16,9 ± 4,8 % в контрольной ($p < 0,05$).

Это говорит о том, что у женщин со своевременным излитием околоплодных вод существенно чаще, по сравнению с женщинами основной группы, имеет место физиологический микробиоценоз влагалища с преобладанием в вагинальном биотопе лактобацилл. У женщин основной группы (с преждевременным излитием околоплодных вод) сразу после излития околоплодных вод в отделяемом влагалища достаточно чаще, по сравнению с женщинами контрольной группы, преобладали другие микроорганизмы. По-видимому, у основной группы женщин излитие околоплодных вод произошло на фоне изменений вагинального микробиоценоза, в частности бактериального вагиноза.

Никакие микроорганизмы не были выявлены у женщин основной группы в $13,6 \pm 2,6$ % случаев и в $1,7 \pm 1,7$ % случаев у женщин контрольной группы ($p < 0,001$). Подавление роста микроорганизмов в основной группе можно объяснить назначением почти половине пациенткам антибактериальных препаратов сразу после ПИОВ.

При оценке данных бактериологических исследований было выявлено, что из влагалища основной и контрольной групп женщин бациллоиды выделялись с частотой $63,6 \pm 3,6$ и $35,6 \pm 6,2$ % соответственно и стафилококки с частотой $42,6 \pm 3,7$ и $32,2 \pm 6,1$ % соответственно (табл. 20). При этом частота выделения микроорганизмов рода *Bacteroides* у женщин основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы была достоверной ($p < 0,001$). Кроме того, в основной группе по сравнению с контрольной существенно чаще выделялись энтерококки ($29,5 \pm 3,4$ и $10,2 \pm 3,9$ % соответственно; $p < 0,01$).

Что касается представителей нормальной (физиологической) микрофлоры влагалища, то в группе с ПИОВ существенно реже были выделены лактобациллы по сравнению с контрольной группой ($11,7 \pm 2,4$ и $25,4 \pm 5,7$ % соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 20

Частота выделения микроорганизмов из отделяемого влагалища у женщин сразу после излития околоплодных вод

| Название микроорганизма | Основная группа (n = 176) | | Контрольная группа (n = 59) | | p |
|----------------------------|---------------------------|-------------|-----------------------------|------------|--------|
| | абс. | % M ± m | абс. | % M ± m | |
| Грамположительные кокки: | | | | | |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 75 | 42,6 ± 3,7 | 19 | 32,2 ± 6,1 | > 0,05 |
| <i>Streptococcus</i> всего | 42 | 23,9 ± 2,23 | 11 | 18,6 ± 5,1 | > 0,05 |

| Название микроорганизма | Основная группа (n = 176) | | Контрольная группа (n = 59) | | p |
|------------------------------------|---------------------------|------------|-----------------------------|------------|---------|
| | абс. | % M ± m | абс. | % M ± m | |
| <i>Streptococcus</i> spp. гемолит. | 25 | 14,2 ± 2,6 | 5 | 8,5 ± 3,6 | > 0,05 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 17 | 9,7 ± 2,2 | 6 | 10,2 ± 3,9 | > 0,05 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 52 | 29,5 ± 3,4 | 6 | 10,2 ± 3,9 | < 0,01 |
| Грамположительные палочки: | | | | | |
| <i>Lactobacillus</i> spp. | 21 | 11,7 ± 2,4 | 15 | 25,4 ± 5,7 | < 0,05 |
| <i>Corynebacterium</i> | 33 | 18,8 ± 2,9 | 5 | 8,5 ± 3,6 | < 0,05 |
| <i>Bifidobacterium</i> spp. | 4 | 2,3 ± 1,1 | 0 | 0,0 | < 0,05 |
| Грамотрицательные палочки: | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 18 | 10,2 ± 2,3 | 5 | 8,5 ± 3,6 | > 0,05 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 4 | 2,3 ± 1,1 | 1 | 1,7 ± 1,7 | > 0,05 |
| <i>Bacteroides</i> spp. | 112 | 63,6 ± 3,6 | 21 | 35,6 ± 6,2 | < 0,001 |
| Дрожжеподобные грибы: | | | | | |
| <i>Candida albicans</i> | 29 | 16,5 ± 2,8 | 6 | 10,2 ± 3,9 | > 0,05 |
| Микрофлора не выделена | 39 | 22,2 ± 3,0 | 18 | 30,5 ± 6,0 | > 0,05 |

Однако коринебактерии выделялись существенно чаще у женщин основной группы по сравнению с контрольной (18,8 ± 2,9 и 8,5 ± 3,6 % соответственно; $p < 0,05$). Это подтверждает выдвинутую ранее теорию о защитной роли коринебактерий в восстановлении микробиоценоза влагалища в раннем послеродовом периоде (Мартикайнен З. М., 1996; Колесаева Ж. Ю., 2012). Возможно, что именно коринебактерии и при преждевременном излитии околоплодных вод осуществляют функцию защиты вагинального биотопа. Стрептококки выделялись из влагалища основной и контрольной групп с частотой 23,9 ± 2,23 и 18,6 ± 5,1 % соответственно, однако статистически достоверных различий отмечено не было ($p > 0,05$). При этом *Streptococcus agalactiae* (группа В) выделялись в 9,7 ± 2,2 % случаев в основной группе и в 10,2 ± 3,9 % в контрольной ($p > 0,05$).

Частота выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* из влагалища пациенток основной и контрольной групп составила $16,5 \pm 2,8$ и $10,2 \pm 3,9$ % соответственно, однако различия были недостоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, бактериологические данные исследования отделяемого влагалища женщин основной группы сразу после излития околоплодных вод свидетельствуют о существенной частоте выделения энтерококков, коринебактерий, бактероидов по сравнению с женщинами контрольной группы. Частота выделения лактобацилл у пациенток основной группы по сравнению с пациентками контрольной группы значительно снижена, однако значительно увеличена частота выделения коринебактерий.

В связи с тем что не все микроорганизмы растут на питательных средах и в вагинальном отделяемом вегетируют трудно культивируемые анаэробные микроорганизмы, в настоящее время для их выявления используют молекулярно-биологические методы исследования. Метод ПЦР-ВР дает возможность обнаружить значительный спектр микроорганизмов, которые присутствуют в вагинальном отделяемом. В таблице 21 представлены данные о частоте выявления широкого спектра микроорганизмов в отделяемом влагалища женщин основной и контрольной групп при помощи ПЦР-теста «Фемофлор».

Таблица 21

Частота выявления микроорганизмов в вагинальном отделяемом у женщин по результатам ПЦР-ВР сразу после излития околоплодных вод

| Микроорганизмы | ГЭ/мл | Основная группа (n = 176) | | Контрольная группа (n = 59) | | p |
|----------------------------|---------------|---------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------|
| | | абс. | % $M \pm m$ | абс. | % $M \pm m$ | |
| Общая бактериальная масса | $10^6 - 10^8$ | 98 | $55,7 \pm 3,7$ | 31 | $52,5 \pm 6,5$ | $> 0,05$ |
| | $> 10^8$ | 4 | $2,27 \pm 1,1$ | 7 | $11,9 \pm 4,2$ | $< 0,05$ |
| <i>Lactobacillus</i> spp. | $> 10^6$ | 72 | $40,9 \pm 3,7$ | 33 | $55,9 \pm 6,7$ | $> 0,05$ |
| Факультативные анаэробы | $\geq 10^4$ | 87 | $49,4 \pm 3,8$ | 17 | $28,8 \pm 5,9$ | $< 0,01$ |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | $\geq 10^4$ | 54 | $30,7 \pm 3,5$ | 3 | $5,1 \pm 2,9$ | $< 0,001$ |
| <i>Streptococcus</i> spp. | $\geq 10^4$ | 36 | $20,5 \pm 3,0$ | 7 | $11,9 \pm 4,2$ | $> 0,05$ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | $\geq 10^4$ | 34 | $19,3 \pm 3,0$ | 9 | $15,3 \pm 4,7$ | $> 0,05$ |

| Микроорганизмы | ГЭ/мл | Основная группа (n = 176) | | Контрольная группа (n = 59) | | p |
|--|-------------------|---------------------------|-------------|-----------------------------|------------|--------|
| | | абс. | % M ± m | абс. | % M ± m | |
| Облигатные анаэробы | ≥ 10 ⁴ | 130 | 73,9 ± 2,03 | 35 | 59,3 ± 6,4 | < 0,05 |
| <i>Gardnerella</i> vag./ <i>Prevotella</i> spp./ <i>Porphyromonas</i> spp. | ≥ 10 ⁴ | 76 | 43,2 ± 3,7 | 27 | 45,8 ± 6,5 | > 0,05 |
| <i>Eubacterium</i> spp. | ≥ 10 ⁴ | 61 | 34,7 ± 2,05 | 29 | 49,2 ± 6,5 | < 0,05 |
| <i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrihia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp. | ≥ 10 ⁴ | 19 | 10,8 ± 2,1 | 3 | 5,1 ± 2,9 | > 0,05 |
| <i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp. | ≥ 10 ⁴ | 40 | 22,7 ± 3,0 | 17 | 28,8 ± 5,9 | > 0,05 |
| <i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp. | ≥ 10 ⁴ | 51 | 29,0 ± 3,4 | 12 | 20,3 ± 5,2 | > 0,05 |
| <i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp. | ≥ 10 ⁴ | 50 | 28,4 ± 3,3 | 13 | 22,0 ± 5,4 | > 0,05 |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. | ≥ 10 ⁴ | 32 | 18,2 ± 2,9 | 13 | 22,0 ± 5,4 | > 0,05 |
| <i>Atopobium vaginae</i> | ≥ 10 ⁴ | 10 | 5,7 ± 1,7 | 10 | 16,9 ± 4,9 | < 0,05 |

При оценке количества общей бактериальной массы по данным теста «Фемофлор» отмечено, что как у женщин основной группы, так и у женщин контрольной группы не выявлено значительного увеличения микроорганизмов. Лишь у небольшого числа женщин количество бактерий превышало 10⁸ ГЭ/мл (4 женщины в основной группе и 7 женщин в контрольной). Поэтому сложно говорить о дисбиозе влагалища в той или иной группе. Что касается выявления лактобацилл, то как в основной, так и в контрольной группе они встречались примерно с одинаковой частотой (40,9 ± 3,7 и 55,9 ± 6,7 % соответственно; p > 0,05). Тем не менее в основной группе по сравнению с контрольной достоверно чаще встречались факультативные анаэробы (49,4 ± 3,8 и 28,8 ± 5,9 % соответственно; p < 0,01).

С высокой долей достоверности в основной группе по сравнению с контрольной группой чаще выявлены представители семейства *Enterobacteriaceae* (30,7 ± 3,5 и 5,1 ± 2,9 % соответственно; p < 0,001).

Частота обнаружения облигатных анаэробов также была достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной ($73,9 \pm 2,03$ и $59,3 \pm 6,4$ % соответственно; $p < 0,05$).

Стрептококки выявлены в $20,5 \pm 3,0$ % случаев в основной группе и в $11,9 \pm 4,2$ % в контрольной, стафилококки — в $19,3 \pm 3,0$ и $15,3 \pm 4,7$ % соответственно, однако различия недостоверны ($p > 0,05$).

Такие микроорганизмы, как *Atopobium vaginae*, определяемые при бактериальном вагинозе, были обнаружены достоверно чаще в контрольной группе, чем в основной ($16,9 \pm 4,9$ и $5,7 \pm 1,7$ % соответственно; $p < 0,05$). *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., составляющие основной биотоп при бактериальном вагинозе, выявлялись с одинаковой частотой как в основной, так и в контрольной группе.

Микоплазмы (*M. hominis*) и уреоплазмы (*U. urealyticum*, *U. parvum*) были обнаружены в единичных случаях. В то же время дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*) в основной группе выявляли существенно чаще, чем в контрольной ($66,5 \pm 3,6$ и $50,8 \pm 6,5$ % соответственно; $p < 0,05$) (табл. 22).

Таблица 22

Частота выявления генитальных микоплазм, уреоплазм и дрожжеподобных грибов рода *Candida* у женщин сразу после излития околоплодных вод

| Микроорганизмы | ГЭ/мл | Основная группа (n = 176) | | Контрольная группа (n = 59) | | p |
|---------------------------|-------------|------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|----------|
| | | абс. | % M ± m | абс. | % M ± m | |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | $\geq 10^4$ | 5 | $2,8 \pm 1,3$ | 1 | $1,7 \pm 1,7$ | $> 0,05$ |
| <i>Ureaplasma</i> spp. | $\geq 10^4$ | 48 | $27,3 \pm 3,4$ | 19 | $32,2 \pm 6,1$ | $> 0,05$ |
| <i>Candida albicans</i> | $\geq 10^3$ | 117 | $66,5 \pm 3,6$ | 30 | $50,8 \pm 6,5$ | $< 0,05$ |

Таким образом, как показали данные микробиологического исследования отделяемого влагалища женщин исследуемых групп, при ПИОВ чаще развиваются дисбиотические процессы во влагалище по сравнению с женщинами со своевременным излитием околоплодных вод (Сорокина О. В., Болотских В. М., Савичева А. М. и др., 2010). Об этом свидетельствует снижение частоты выявления лактобацилл у женщин основной группы, преобладание других микроорганизмов, таких как бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Однако у женщин основной группы существенно чаще в отделяемом влагалища выявляются коринибактерии, которые берут на себя защитную функцию.

Для решения вопроса об эффективности антибиотикопрофилактики восходящей инфекции у женщин с ПИОВ с активно-выжидательной тактикой ведения родов в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» изучали особенности микробиоценоза влагалища в динамике после ПИОВ. Исследовали материал, полученный сразу после ПИОВ (112 пациенток — I группа), и далее по мере родоразрешения пациенток: II группа — через 12 часов безводного промежутка ($n = 103$), III группа — через 24 часа ($n = 45$), IV группа — через 48 часов ($n = 12$) и V группа — через 72 часа ($n = 8$). Всем пациенткам проводили антибиотикопрофилактику антибиотиками широкого спектра действия. Выполняли микроскопическое, бактериологическое исследования и ПЦР-РВ.

Представленное на рисунке 48 динамическое наблюдение осуществлено на основании исследования отношения полиморфноядерных лейкоцитов и клеток вагинального эпителия. Сразу после ПИОВ это отношение было более чем 1 : 1 (преобладали лейкоциты) у $48,2 \pm 4,7\%$ женщин, через 24 часа — у $66,7 \pm 7,1\%$ ($p < 0,05$). С увеличением длительности безводного промежутка до 72 часов имела тенденция к уменьшению количества женщин, у которых была выраженная лейкоцитарная реакция слизистой влагалища, но различия оказались недостоверными (через 48 часов — $75,0 \pm 13,1\%$, через 72 часа — $62,5 \pm 18,3$; $p > 0,05$).

В течение первых двух суток после ПИОВ увеличилось число женщин, у которых не выявлялись никакие микроорганизмы.

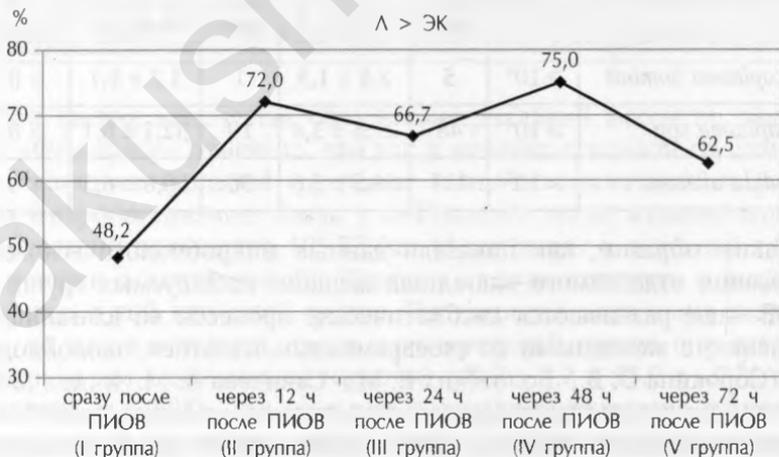
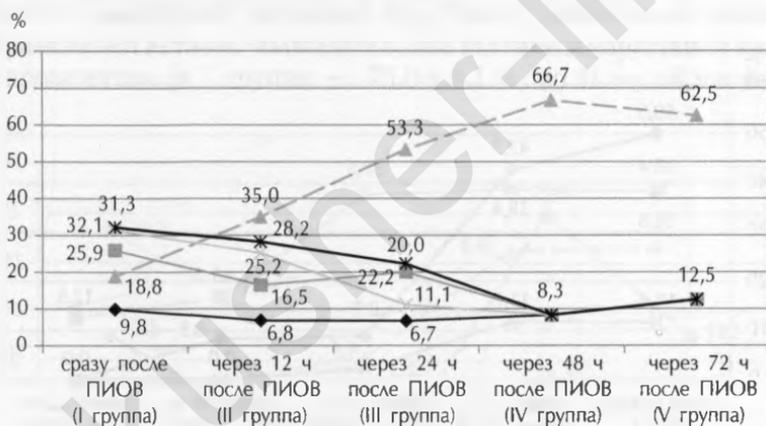


Рис. 48. Динамика местной лейкоцитарной реакции влагалища по результатам микробиологического исследования у женщин основной группы на фоне активно-выжидательной тактики ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-III} < 0,05$): Л — лейкоциты; ЭК — эпителиальные клетки; ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод

мы, — $18,8 \pm 3,7$ % случаев сразу после излития околоплодных вод, $53,3 \pm 7,5$ % — через сутки после ПИОВ (I–III, $p < 0,001$), через 48 часов после ПИОВ — $66,7 \pm 14,2$ % (I–IV, $p < 0,05$).

Частота обнаружения других микроорганизмов (не лактобацилл) в отделяемом влагалища по данным микроскопического исследования снижалась с $31,3 \pm 3,4$ % сразу после ПИОВ до $8,3 \pm 8,3$ % через 48 часов после ПИОВ ($p < 0,01$), а затем через 72 часа безводного промежутка оставалась на том же уровне ($12,5 \pm 12,5$ %), что и через 48 часов ($p > 0,05$) (рис. 49). Число женщин после ПИОВ на фоне применения активно-выжидательной тактики, имевших в составе вагинального микробиоценоза лактобациллы, существенно не изменялось (сразу после ПИОВ таких практически не было — $9,8 \pm 2,8$ %, через 12 часов после ПИОВ — $6,8 \pm 2,5$ %, через 24 часа — $6,7 \pm 3,8$ %, через 48 часов — $8,3 \pm 8,3$ % и через 72 часа — $12,5 \pm 12,5$ %; $p > 0,05$).

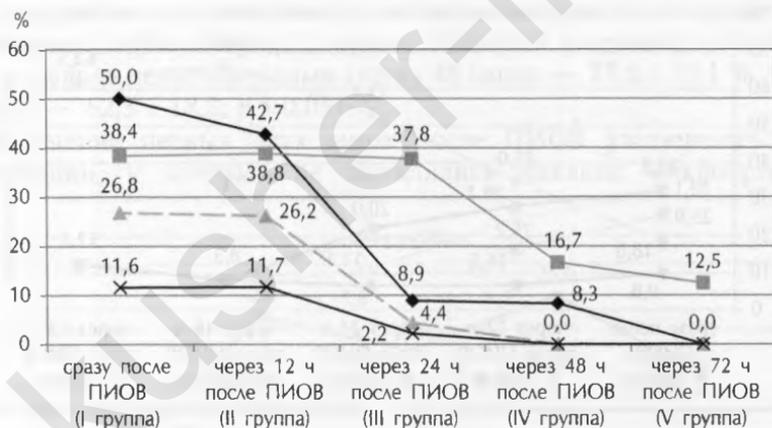
При бактериологическом исследовании отделяемого влагалища у женщин с активно-выжидательной тактикой при ПИОВ был уста-



| Обозначения | p | | | | | |
|-------------------------------------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|
| | I–II | I–III | I–IV | I–V | II–III | II–IV |
| ◆ Только лактобациллы | | | | | | |
| ■ Лактобациллы преобладают | | | < 0,05 | < 0,05 | | < 0,05 |
| ▲ Лактобациллы в меньшинстве | | | | | | |
| × Преобладают другие микроорганизмы | | < 0,01 | < 0,01 | | < 0,05 | |
| * Микроорганизмы не обнаружены | < 0,01 | < 0,001 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,001 |

Рис. 49. Частота выявления микроорганизмов в отделяемом влагалища по результатам микроскопического исследования у пациенток основной группы на фоне активно-выжидательной тактики

новлен факт эффективного подавления условно-патогенной микрофлоры. Так, *Staphylococcus* spp. выявлены в $50,0 \pm 4,7$ % случаев сразу после ПИОВ, а уже через 48 часов частота выявления данных микроорганизмов снижалась до $8,3 \pm 8,3$ % ($p < 0,001$) (рис. 50). Частота выделения *Streptococcus* spp. снижалась с $26,8 \pm 4,2$ % сразу после ПИОВ до $4,4 \pm 3,1$ % через 24 часа после ПИОВ ($p < 0,001$). Также эффективно подавлялся и рост *Streptococcus agalactiae* (сразу после ПИОВ — $11,6 \pm 3,0$ %, через 24 часа после ПИОВ — $2,2 \pm 2,2$ %; $p < 0,05$). Сразу после ПИОВ *Enterococcus* spp. выделяли в $38,4 \pm 4,6$ % случаев, через 12 часов — в $38,8 \pm 4,8$ %, через 24 часа — в $37,8 \pm 7,3$ % (различия недостоверны, $p > 0,05$). Однако через 72 часа частота выделения *Enterococcus* spp. значительно снижалась до $12,5 \pm 12,5$ % (различия между II и V группами достоверны, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что через 72 часа безводного периода *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalactiae* при бактериологическом исследовании отделяемого влагалища выделены не были (рис. 50).



| Обозначения | p | | | | | |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | I-III | I-IV | I-V | II-III | II-IV | II-V |
| ◆ <i>Staphylococcus</i> spp. | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| ▲ <i>Streptococcus</i> spp. | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| × <i>Streptococcus agalactiae</i> | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| ■ <i>Enterococcus</i> spp. | | | | | | < 0,05 |

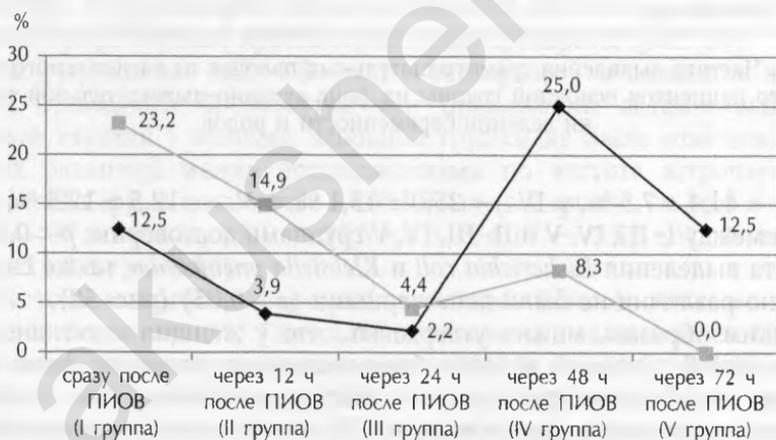
Рис. 50. Частота выделения грамположительных кокков из вагинального отделяемого пациенток основной группы на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов

Таким образом, на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов антибактериальные препараты активно подавляли рост и размножение грамположительных кокков.

Отрицательной стороной антибиотикопрофилактики явилось подавление *Lactobacillus* spp. В первые 24 часа после ПИОВ динамика снижения частоты выделения лактофлоры была существенной: в I группе лактобациллы выделены у $12,5 \pm 3,1$ % женщин, во II — у $3,9 \pm 1,9$ %, в III — у $2,2 \pm 2,2$ %; $p < 0,05$). Через 48 часов после ПИОВ частота выделения *Lactobacillus* spp. увеличилась до $25,0 \pm 13,1$ %, а через 72 часа снизилась до $12,5 \pm 12,5$ % и осталась на уровне частоты выделения лактобацилл сразу после ПИОВ.

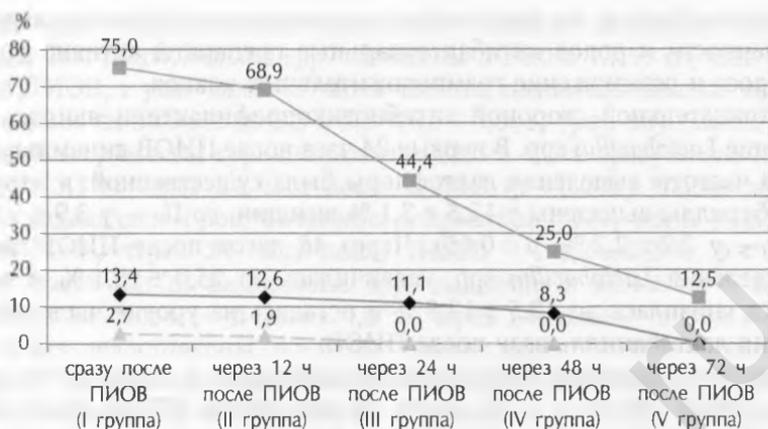
Частота выделения *Corynebacterium* снизилась с $23,2 \pm 4,0$ % сразу после ПИОВ до $4,4 \pm 3,1$ % через 24 часа после ПИОВ ($p < 0,001$). Через 72 часа безводного промежутка *Corynebacterium* spp. при бактериологическом исследовании отделяемого влагалища не выделялись (рис. 51).

Частота выделения *Bacteroides* spp. также значительно снизилась при применении активно-выжидательной тактики и нарастании безводного промежутка (в I группе — $75,0 \pm 4,1$ %, во II — $68,9 \pm 4,6$ %, в III — $62,5 \pm 4,1$ %, в IV — $50,0 \pm 4,1$ %, в V — $37,5 \pm 4,1$ %).



| Обозначения | p | | | | | |
|--------------------------------|------|---------|---------|--------|--------|--------|
| | I-II | I-III | I-V | II-III | II-V | I-II |
| ● <i>Lactobacillus</i> spp. | | < 0,01 | | | | < 0,05 |
| ■ <i>Corynebacterium</i> всего | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,05 | < 0,05 | |

Рис. 51. Частота выделения грамположительных палочек из вагинального отделяемого пациенток основной группы на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов



| Обозначения | p | | | | | |
|--------------------------------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|
| | I-III | I-IV | I-V | II-III | II-IV | II-V |
| ◆ <i>Escherichia coli</i> | < 0,001 | < 0,001 | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| ▲ <i>Klebsiella pneumoniae</i> | | | | | | |
| ■ <i>Bacteroides spp.</i> | | | | | | |

Рис. 52. Частота выявления грамотрицательных палочек из вагинального отделяемого пациенток основной группы на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов

в III — $44,4 \pm 7,5$ %, в IV — $25,0 \pm 13,1$ %, в V — $12,5 \pm 12,5$ %, различия между I-III, IV, V и II-III, IV, V группами достоверны; $p < 0,001$). Частота выделения *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* также снижалась, но различия не были достоверными ($p > 0,05$) (рис. 52).

Таким образом, можно утверждать, что у женщин с активно-выжидательной тактикой ведения беременности и родов на фоне проведения антибиотикопрофилактики частота выделения всех условно-патогенных микроорганизмов через 72 часа безводного промежутка значительно снижалась.

Также имела место тенденция снижения частоты выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* с каждым последующим исследованием в первые 24 часа после ПИОВ (в I группе — $17,0 \pm 3,6$ %, во II — $12,6 \pm 3,3$ %, в III — $6,7 \pm 3,8$ %, однако различия были недостоверны; $p > 0,05$). Через 72 часа безводного промежутка частота выделения дрожжеподобных грибов значительно увеличилась ($37,5 \pm 18,3$ %). Различия в частоте выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* из влагалища женщин через 24 часа безводно-

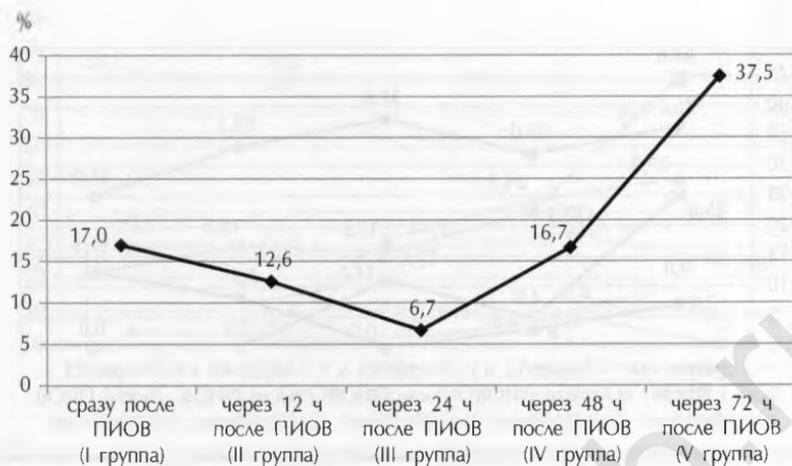


Рис. 53. Частота выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* из вагинального отделяемого пациенток основной группы на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов ($p_{II-V} < 0,5$)

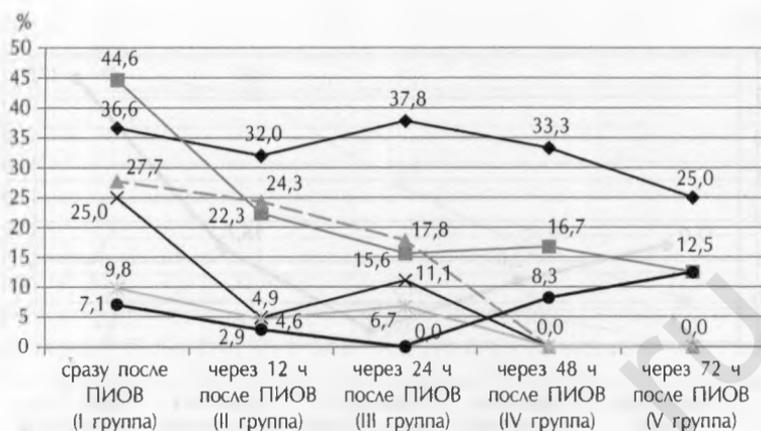
го промежутка (III группа) и через 72 часа (V группа) достоверны ($p < 0,05$). Это указывает на необходимость включать в схему антибиотикопрофилактики противогрибковые препараты (рис. 53).

По результатам ПЦР-РВ (тест «Фемофлор») в динамике нарастания безводного промежутка при применении активно-выжидательной тактики у женщин основной группы не было отмечено значимых различий между исследованиями по частоте встречаемости *Lactobacillus* spp. в количестве $> 10^6$ ГЭ/мл (в I группе — $36,6 \pm 4,6$ %, во II — $32,0 \pm 4,6$ %, в III — $37,8 \pm 7,3$ %, в IV — $33,3 \pm 9,2$ %, в V — $25,0 \pm 11,2$ %; $p > 0,05$).

Частота выявления бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в количестве более чем 10^4 ГЭ/мл значительно снижалась через 72 часа безводного промежутка (сразу после ПИОВ — $44,6 \pm 4,7$ %, через 72 часа — $12,5 \pm 12,5$ %; $p < 0,05$).

Значительно снижалась также частота обнаружения стрептококков в количестве более чем 10^4 ГЭ/мл (в I группе — $25,0 \pm 4,1$ %, в III — $11,1 \pm 4,7$ %; $p < 0,05$) и стафилококков (в I группе — $27,7 \pm 4,2$ % и отсутствие через 72 часа; $p < 0,001$). Общее количество облигатных анаэробов в количестве более чем 10^6 ГЭ/мл существенно снизилось в течение 72 часов безводного промежутка с $9,8 \pm 2,8$ % сразу после ПИОВ до полного отсутствия через 72 часа ($p < 0,001$) (рис. 54).

Частота выявления *Mycoplasma hominis* в количестве $\geq 10^4$ ГЭ/мл оставалась низкой во всех исследованиях и достоверно не отличалась в течение 72 часов безводного промежутка ($p > 0,05$). Частота обна-



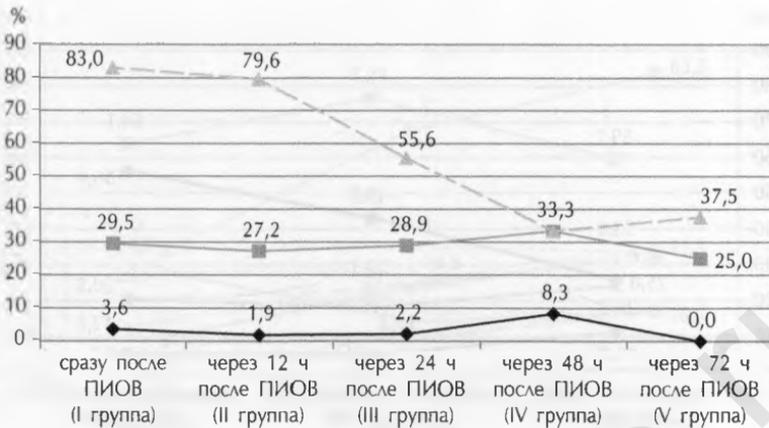
| Обозначения | P | | | | | | | |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | I-II | I-III | I-IV | I-V | II-IV | II-V | III-IV | III-V |
| ◆ <i>Lactobacillus</i> spp. | | | | | | | | |
| ● Факультативные анаэробы | | | | | | | | |
| ■ <i>Enterobacteriaceae</i> | <0,001 | <0,001 | <0,05 | <0,05 | | | | |
| ✕ <i>Streptococcus</i> spp. | | | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| ▲ <i>Staphylococcus</i> spp. | | <0,05 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| — Obligate anaerobes | | | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Рис. 54. Частота выявления факультативных и облигатных анаэробов в вагинальном отделяемом пациенток основной группы на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод в динамике по результатам ПЦР-РВ

ружения уреоплазм в количестве $\geq 10^4$ ГЭ/мл составила $29,5 \pm 4,3$ % сразу после излития околоплодных вод и затем несколько снижалась через 72 часа (до $25,0 \pm 16,4$ %), но эти изменения не были достоверными ($p > 0,05$).

Частота обнаружения *Candida albicans* в количестве $\geq 10^3$ ГЭ/мл значительно снижалась через 72 часа безводного промежутка с $83,0 \pm 3,6$ до $37,5 \pm 18,3$ % ($p < 0,05$) (рис. 55).

Таким образом, при увеличении продолжительности безводного промежутка у женщин основной группы происходило существенное угнетение всей микрофлоры влагалища, но при этом не было нарастания симптомов воспаления во влагалище и не было подавления ро-



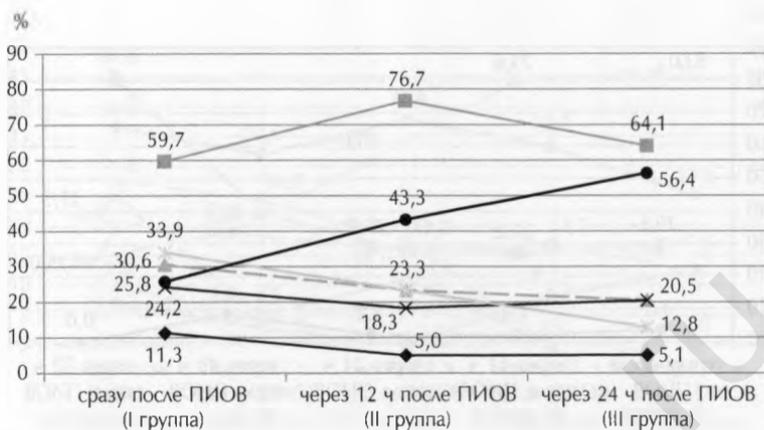
| Обозначения | P | | | | | |
|---------------------------------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|
| | I-III | I-IV | I-V | II-III | II-IV | II-V |
| ◆ <i>Mycoplasma hominis</i> | | | | | | |
| ■ <i>Ureaplasma urealyticum</i> | | | | | | |
| ▲ <i>Candida albicans</i> | < 0,001 | < 0,001 | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |

Рис. 55. Частота выявления генитальных микоплазм, уреаплазм и дрожжеподобных грибов рода *Candida* в вагинальном отделяемом пациенток основной группы на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод в динамике по результатам ПЦР-РВ

ста лактобацилл, что свидетельствует о сохранении состояния баланса и саморегулируемости микробиоценоза влагалища и подтверждает обоснованную достаточность избранных схем антибиотикопрофилактики.

Оценивая показатели исследований в целом за 72 часа безводного промежутка на фоне избранных схем антибиотикопрофилактики, можно говорить об эффективном, сбалансированном контроле и управляемости показателей микробиоценоза влагалища при безопасности самого процесса увеличения безводного промежутка.

Для выявления наиболее оптимального варианта антибиотикопрофилактики при ПИОВ в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» женщин с ПИОВ разделили на две подгруппы в зависимости от применяемого антибиотика и времени начала антибиотикопрофилактики. Подгруппу I составили женщины, которым **сразу после ПИОВ** назначали цефазолин внутримышечно 4 г в сутки и по 1 свече клотримазола на ночь интравагинально до родоразрешения. В подгруппу II вошли женщины, которым антибиотик (амоксиклав) назначали **через 12 ча-**

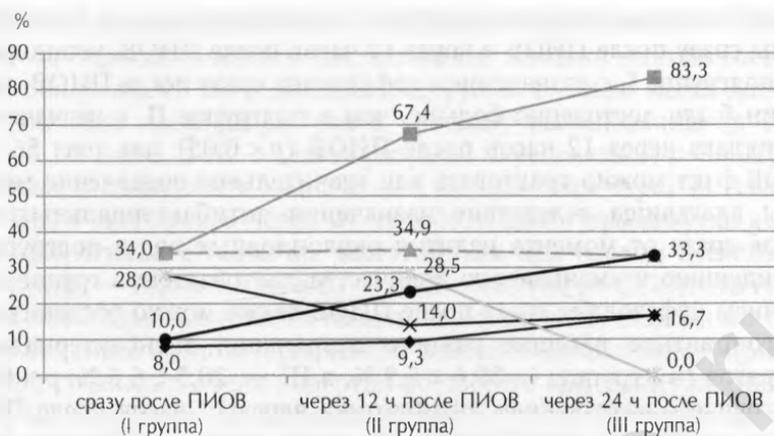


| Обозначения | p | | |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|
| | I-III | II-III | I-II |
| ■ L > ЭК | | | < 0,05 |
| ● Только лактобациллы | | | |
| ▲ Лактобациллы преобладают | | | |
| × Лактобациллы в меньшинстве | | | |
| ◆ Преобладают другие микроорганизмы | < 0,05 | | |
| ● Микроорганизмы не обнаружены | < 0,01 | | < 0,05 |

Рис. 56. Частота выявления местной воспалительной реакции и микроорганизмов в отделяемом влагалища у пациенток в подгруппе I, с назначением цефазолина сразу после преждевременного излития околоплодных вод, по результатам микроскопического исследования: Л — лейкоциты; ЭК — эпителиальные клетки; ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод

сов после ПИОВ. Амоксиклав вводили внутривенно по 1,2 г дважды в сутки до родоразрешения. Клинический материал получали сразу после ПИОВ (I группа: в подгруппе I — 62 пациентки, в подгруппе II — 50 пациенток), далее: через 12 часов после ПИОВ (II группа: в подгруппе I — 60 пациенток, в подгруппе II — 43 пациентки) и через 24 часа (III группа: в подгруппе I — 39 пациенток, в подгруппе II — 6 пациенток). Проводили микроскопическое, бактериологическое исследование и ПЦР-РВ.

На основании динамики показателей, полученных при комплексной оценке микроскопической картины, установлено, что после ПИОВ в обеих подгруппах существенно нарастала местная воспалительная реакция вагинального эпителия, то есть у большинства женщин ко-



| Обозначения | p | | |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|
| | I-III | II-III | I-II |
| ■ Л > ЭК | < 0,05 | | < 0,01 |
| ● Только лактобациллы | | | |
| ▲ Лактобациллы преобладают | | | |
| × Лактобациллы в меньшинстве | | | |
| — Преобладают другие микроорганизмы | < 0,05 | < 0,05 | |
| ● Микроорганизмы не обнаружены | | | |

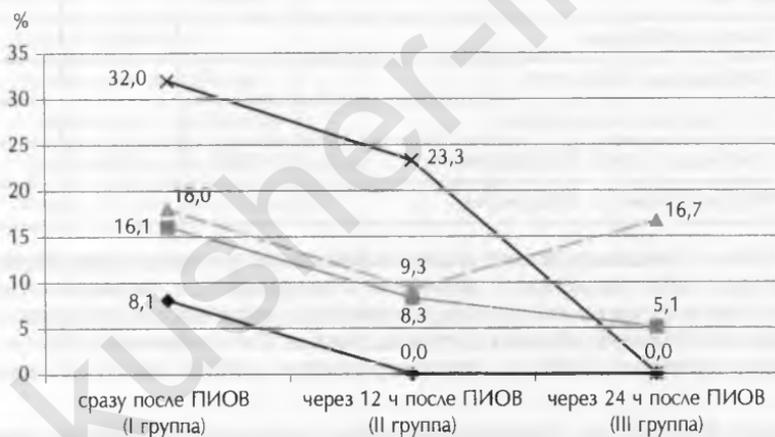
Рис. 57. Частота выявления местной воспалительной реакции и микроорганизмов в отделяемом влагалища у пациенток в подгруппе II, с назначением амоксицикла через 12 часов после преждевременного излития околоплодных вод, по результатам микроскопического исследования: Л — лейкоциты; ЭК — эпителиальные клетки; ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод

личество лейкоцитов превалировало над количеством эпителиальных клеток (в подгруппе I, с назначением цефазолина сразу после ПИОВ: непосредственно после ПИОВ — у $59,7 \pm 6,3$ % пациенток, через 12 часов после ПИОВ — у $76,7 \pm 5,5$ % ($p < 0,05$); в подгруппе II, с назначением амоксицикла через 12 часов после ПИОВ: непосредственно после ПИОВ — у $34,0 \pm 6,8$ %, через 12 часов — $67,4 \pm 7,2$ % ($p < 0,01$)) (рис. 56, 57).

Не были обнаружены никакие микроорганизмы в подгруппе I сразу после ПИОВ у $25,8 \pm 5,6$ % пациенток, через 24 часа — у $56,4 \pm 8,0$ % ($p < 0,01$). В подгруппе II микроорганизмы не были выявлены у $10,0 \pm 4,3$ % женщин сразу после ПИОВ и у $33,3 \pm 21,1$ % через сутки безводного промежутка ($p > 0,05$).

При сравнении женщин, у которых микроорганизмы не были обнаружены сразу после ПИОВ и через 12 часов после ПИОВ, установлено, что в подгруппе I, с назначением цефазолина сразу после ПИОВ, таких женщин было достоверно больше, чем в подгруппе II, с назначением амоксиклава через 12 часов после ПИОВ ($p < 0,05$) (см. рис. 56, 57). Данный факт можно трактовать как значительное подавление микрофлоры влагалища вследствие назначения антибактериальных препаратов сразу от момента излития околоплодных вод в подгруппе I.

Тенденцию к уменьшению количества лактобацилл в группе с назначением цефазолина сразу после ПИОВ также можно расценить как неблагоприятное влияние раннего назначения антибактериальных препаратов (в I группе — $30,6 \pm 5,9$ %, в III — $20,5 \pm 6,6$ %; $p > 0,05$). В подгруппе с назначением антибиотика через 12 часов после ПИОВ частота выявления лактобацилл как сразу после ПИОВ, так и через 24 часа после ПИОВ оставалась на прежнем уровне (сразу после ПИОВ — $34,0 \pm 6,8$ %, через 24 часа после ПИОВ — $33,3 \pm 21,1$ %; $p > 0,05$) (см. рис. 56, 57).

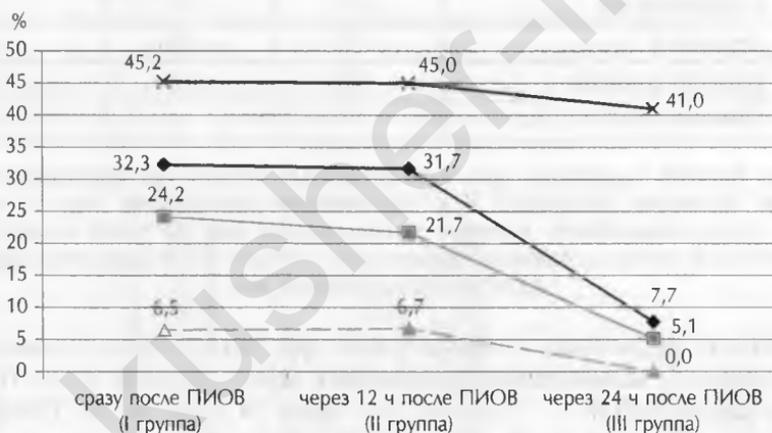


| Обозначения | P | | |
|--|--------|--------|--------|
| | I-II | II-III | I-III |
| —◆— <i>Lactobacillus</i> spp. подгруппа I | < 0,01 | | < 0,01 |
| —■— <i>Corynebacterium</i> spp. подгруппа I | | | |
| —▲— <i>Lactobacillus</i> spp. подгруппа II | | | |
| —×— <i>Corynebacterium</i> spp. подгруппа II | < 0,01 | < 0,05 | |

Рис. 58. Частота выделения грамположительных палочек в вагинальном отделяемом пациенток подгрупп I и II на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод

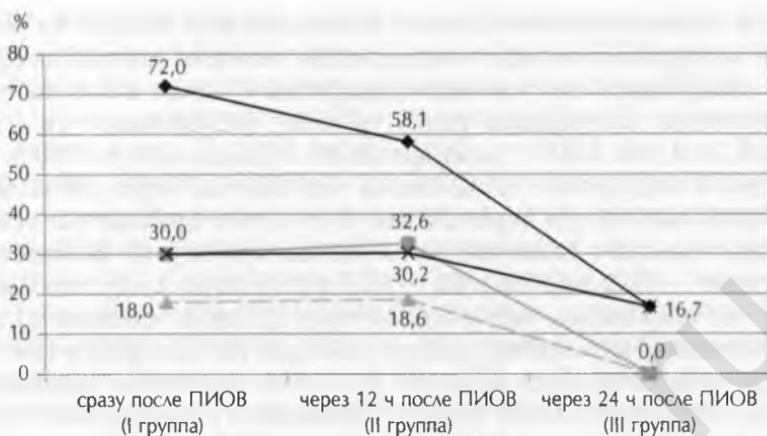
При оценке динамики частоты выделения лактобацилл по результатам бактериологического исследования женщин данных подгрупп было обнаружено, что у женщин подгруппы I имело место достоверное угнетение лактофлоры уже к третьему исследованию (в I группе — $8,1 \pm 3,5$ %, в III — лактофлора не определялась; $p < 0,01$). В то же время в подгруппе с назначением антибиотика через 12 часов после ПИОВ лактофлора через 24 часа безводного промежутка выделялась практически с такой же частотой, как при первом исследовании (в I группе — $18,0 \pm 5,5$ %, в III — $16,7 \pm 16,7$ %; $p > 0,05$), что говорит о том, что амоксиклав, назначаемый через 12 часов безводного периода, не оказывал антибактериального действия на лактофлору (рис. 58).

При сравнении обеих подгрупп по частоте выделения лактобацилл через 12 часов после ПИОВ также установлено, что в подгруппе с назначением антибиотика через 12 часов после ПИОВ лактофлора встречалась достоверно чаще, чем в подгруппе с назначением антибиотика сразу после ПИОВ ($9,3 \pm 4,5$ и 0 % соответственно; $p < 0,05$) (см. рис. 58).



| Обозначения | p | | |
|-------------------------------------|--------|--------|------|
| | I-III | II-III | I-II |
| —●— <i>Staphylococcus</i> spp. | < 0,01 | < 0,01 | |
| —■— <i>Streptococcus</i> spp. | < 0,01 | < 0,05 | |
| —△— <i>Streptococcus agalactiae</i> | < 0,05 | < 0,05 | |
| —×— <i>Enterococcus</i> spp. | | | |

Рис. 59. Частота выделения грамположительных кокков из отделяемого влагалища пациенток подгруппы I, с назначением цефазолина сразу после преждевременного излития околоплодных вод, на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод



| Обозначения | p | | |
|-----------------------------------|--------|--------|------|
| | I-III | II-III | I-II |
| ◆ <i>Staphylococcus</i> spp. | < 0,01 | < 0,05 | |
| ■ <i>Streptococcus</i> spp. | < 0,01 | < 0,01 | |
| ▲ <i>Streptococcus agalactiae</i> | < 0,05 | < 0,05 | |
| ✕ <i>Enterococcus</i> spp. | | | |

Рис. 60. Частота выделения грамположительных кокков из отделяемого влагалища пациенток подгруппы II, с назначением амоксициклава через 12 часов после преждевременного излития околоплодных вод, на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод

Частота выделения *Corynebacterium* spp. значительно подавлялась в подгруппе с назначением антибиотика через 12 часов после ПИОВ (сразу после ПИОВ — $32,0 \pm 6,7$ %, через 24 часа после ПИОВ роста *Corynebacterium* не было; $p < 0,01$). В подгруппе с назначением антибиотика сразу после ПИОВ также происходило подавление роста *Corynebacterium* с $16,1 \pm 4,7$ % случаев после ПИОВ до $5,1 \pm 3,6$ % через 24 часа, но изменения были недостоверными ($p > 0,05$).

Однако при сравнении обеих подгрупп по частоте выделения *Corynebacterium* spp. через 12 часов после ПИОВ было установлено, что коринебактерии выделяются с большей частотой в подгруппе с назначением антибиотика через 12 часов после ПИОВ в сравнении с подгруппой с назначением антибиотика сразу после ПИОВ ($23,3 \pm 6,5$ и $8,3 \pm 3,6$ % соответственно; $p < 0,05$) (см. рис. 58).

В подгруппе с назначением антибиотика через 12 часов после ПИОВ установлена тенденция к снижению частоты выделения

Enterococcus spp. (в I группе — $30,0 \pm 6,5$ %, в III — $16,7 \pm 16,7$ %) (рис. 60), в то время как у женщин группы с назначением антибиотика сразу после ПИОВ частота выделения данного микроорганизма оставалась на стабильно высоком уровне (в I группе — $45,2 \pm 6,4$ %, в III — $41,0 \pm 8,0$ %), однако различия недостоверны ($p > 0,05$) (рис. 59).

По результатам динамического наблюдения за частотой выделения микроорганизмов из влагалища установлено, что в обеих подгруппах в результате назначения антибактериальных препаратов подавлялся рост *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalactiae* в течение 24 часов от момента ПИОВ (см. рис. 59, 60).

Также в течение суток от момента ПИОВ эффективно подавлялся и рост *Bacteroides* spp. Частота выделения *E. coli* достоверно не менялась в течение 24 часов после ПИОВ в обеих подгруппах, оставаясь на невысоком уровне (рис. 61).

Таким образом, антибиотикопрофилактика положительно влияет на условно-патогенную микрофлору, подавляя ее размножение в вагинальном биотопе.

При сравнении частоты выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* было выявлено, что у женщин подгруппы I (получавших антибиотики и антимикотические препараты) в течение первых суток безводного периода происходило значительное снижение этого пока-

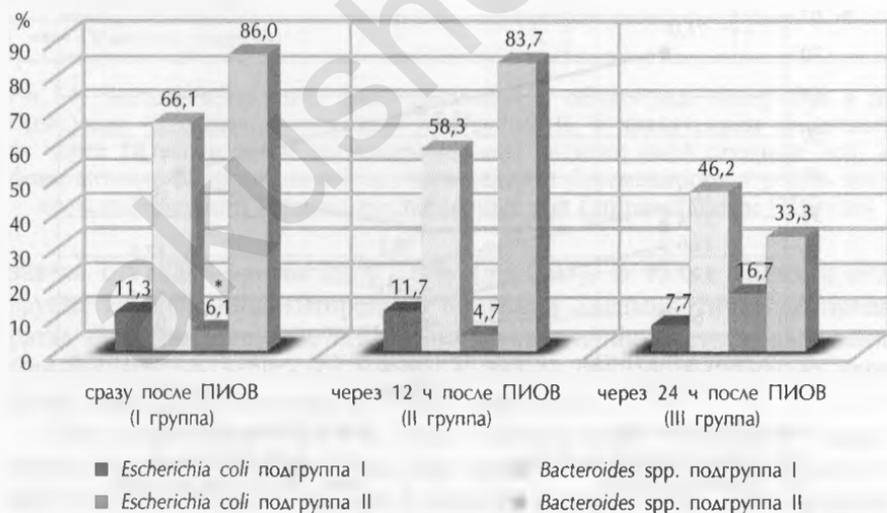
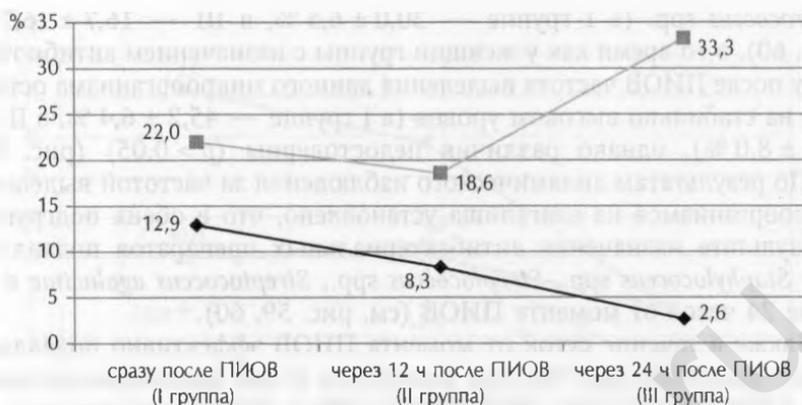


Рис. 61. Частота выявления *Bacteroides* spp. и *E. coli* из отделяемого влагалища пациенток подгрупп I и II на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод ($p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе «через 24 ч от ПИОВ»)



| Обозначения | P | | |
|--|--------|--------|------|
| | I-III | II-III | I-II |
| ◆ <i>Candida albicans</i> подгруппа I | < 0,05 | | |
| ■ <i>Candida albicans</i> подгруппа II | | | |

Рис. 62. Частота выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. из отделяемого влагалища у пациенток подгрупп I и II на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод

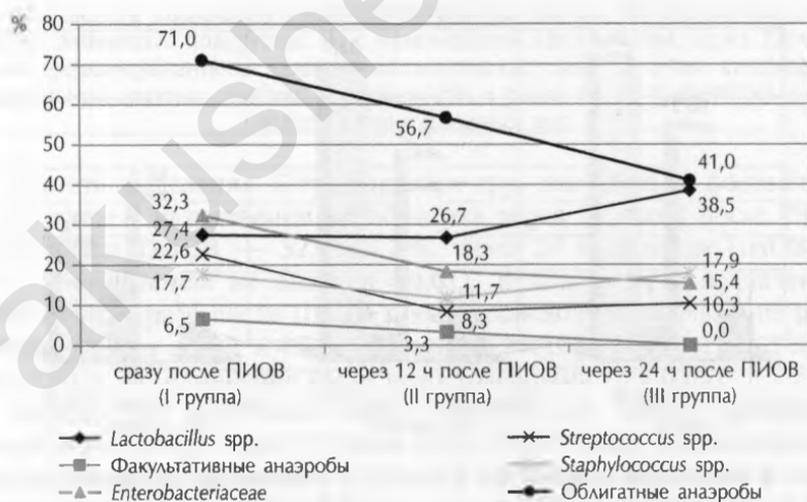
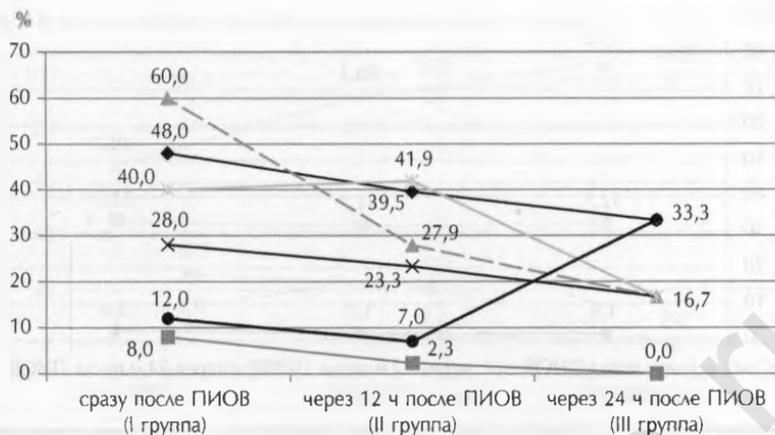


Рис. 63. Частота выявления факультативных и облигатных анаэробов в вагинальном отделяемом пациенток подгруппы I, с назначением цефотаксима сразу после преждевременного излития околоплодных вод, на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод (по результатам ПЦР-РВ)

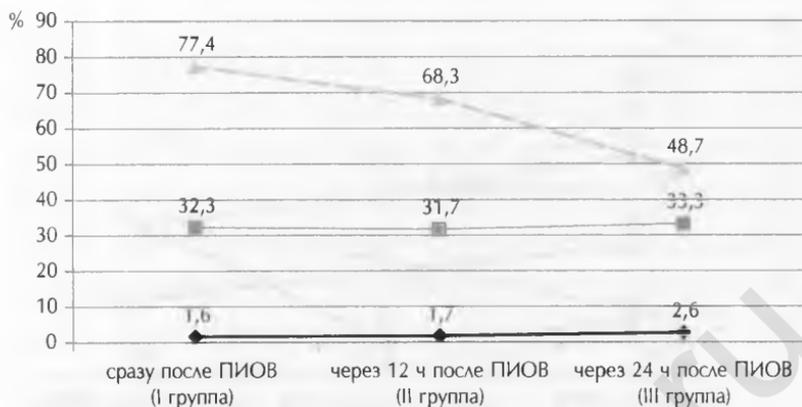


| Обозначения | p | | |
|--------------------------------|--------|--------|--------|
| | I-III | II-III | I-II |
| —◆— <i>Lactobacillus</i> spp. | | | |
| —■— Факультативные анаэробы | | | |
| —▲— <i>Enterobacteriaceae</i> | < 0,05 | | < 0,01 |
| —×— <i>Streptococcus</i> spp. | | | |
| —○— <i>Staphylococcus</i> spp. | | | |
| —●— Облигатные анаэробы | | | |

Рис. 64. Частота выявления факультативных и облигатных анаэробов в вагинальном отделяемом пациенток подгруппы II, с назначением амоксициклава через 12 часов после преждевременного излития околоплодных вод, на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод (по результатам ПЦР-РВ)

затяла от $12,9 \pm 1,6$ до $2,6 \pm 2,6$ % ($p < 0,05$). В то же время в подгруппе II, женщины которой не получали антимикотические препараты, наоборот, имелась тенденция к увеличению частоты выделения *Candida* spp. — от $22,0 \pm 5,9$ до $33,3 \pm 21,2$ % соответственно через сутки безводного периода; $p > 0,05$) (рис. 62).

По результатам ПЦР-РВ (тест «Фемофлор») в динамике нарастания безводного промежутка при применении активно-выжидательной тактики установлено, что у женщин подгруппы II, с назначением амоксициклава через 12 часов после ПИОВ, достоверно уменьшалась частота обнаружения бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в количестве более чем 10^4 ГЭ/мл (в I группе — $60,0 \pm 7,0$ %, в III — $16,7 \pm 16,7$ %; $p < 0,05$). В подгруппе I, с назначением цефотаксима сразу после ПИОВ,



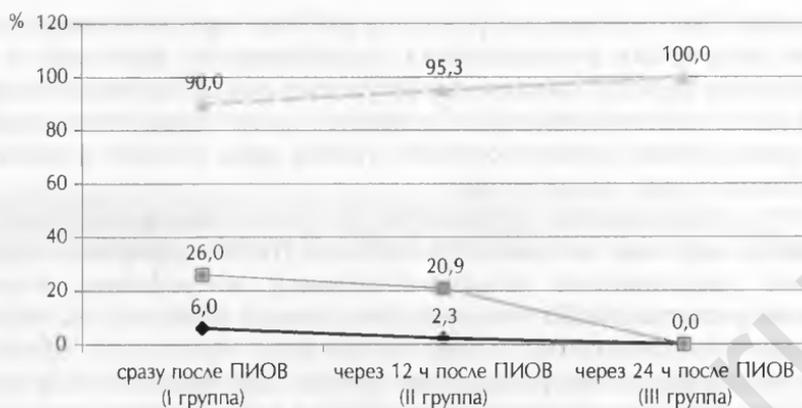
| Обозначения | P | | |
|-----------------------------------|--------|--------|------|
| | I-III | II-III | I-II |
| —◆— <i>Mycoplasma hominis</i> | | | |
| —■— <i>Ureaplasma urealyticum</i> | | | |
| —▲— <i>Candida albicans</i> | < 0,01 | | |

Рис. 65. Частота выявления генитальных микоплазм, уреаплазм и дрожжеподобных грибов рода *Candida* в вагинальном отделяемом пациенток подгруппы I, с назначением цефотаксима сразу после преждевременного излития околоплодных вод, на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод (по результатам ПЦР-РВ)

также отмечено снижение частоты выявления бактерий данного семейства, но различия не были достоверны (в I группе — $32,3 \pm 6,0\%$, в III — $15,4 \pm 6,5\%$; $p > 0,05$).

Частота обнаружения как факультативных, так и облигатных анаэробов в количестве более чем 10^6 ГЭ/мл при нарастании безводного промежутка снижалась в обеих подгруппах, но в подгруппе I, с назначением цефотаксима сразу после ПИОВ, данные изменения были достоверны (рис. 63, 64).

По данным ПЦР-РВ установлено, что в подгруппе I, с назначением цефотаксима сразу после ПИОВ, не происходило подавления роста *Ureaplasma urealyticum*. Они продолжали выявляться в количестве более чем 10^4 ГЭ/мл практически с одинаковой частотой (в I группе — $32,3 \pm 6,0\%$, в III — $33,3 \pm 7,1\%$; $p > 0,05$) (рис. 65), тогда как в подгруппе II, с назначением амоксициклава через 12 часов после ПИОВ, *Ureaplasma urealyticum* ($> 10^4$ ГЭ/мл) при нарастании безводного периода встречались достоверно реже (в I группе — $26,0 \pm 6,3\%$, в III — $0,0\%$; $p < 0,05$) (рис. 66).



| Обозначения | p | | |
|---|--------|--------|------|
| | I-III | II-III | I-II |
| ● <i>Mycoplasma hominis</i> > 10 ⁴ | | | |
| ■ <i>Ureaplasma urealyticum</i> > 10 ⁴ | < 0,05 | < 0,05 | |
| ▲ <i>Candida albicans</i> > 10 ³ | | | |

Рис. 66. Частота выявления генитальных микоплазм, уреаплазм и дрожжеподобных грибов рода *Candida* в вагинальном отделяемом пациенток подгруппы II, с назначением амоксициклава через 12 часов после преждевременного излития околоплодных вод, на фоне активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов после преждевременного излития околоплодных вод (по результатам ПЦР-РВ)

При оценке частоты обнаружения дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинически значимых количествах ($>10^3$ ГЭ/мл) в подгруппе I, с назначением противогрибковых препаратов, отмечено, что они выявлялись достоверно реже через 24 часа после ПИОВ (с $77,4 \pm 5,4$ до $48,7 \pm 7,7$ %; $p < 0,01$) (см. рис. 65). У женщин подгруппы II, без назначения противогрибковых препаратов, *Candida albicans* в клинически значимых количествах ($>10^3$ ГЭ/мл) выявлялись практически в каждом случае на момент излития околоплодных вод ($90,0 \pm 4,3$ %) и у 100 % пациенток через 24 часа после ПИОВ ($p > 0,05$) (см. рис. 66).

Таким образом, оценивая результаты микробиологического исследования у женщин обеих подгрупп в процессе увеличения безводного промежутка после ПИОВ можно заключить, что отсроченное назначение антибактериальных препаратов позволяет в большей мере сохранить нормальный (физиологический) микробиоценоз влагалища с превалированием лактобацилл, а при их уменьшении — с превалированием коринебактерий и, соответственно, в дальнейшем создать

благоприятные условия для рождения ребенка через естественные родовые пути и для восстановления микробиоценоза влагалища в послеродовом периоде. Однако при отсутствии в схеме антибиотикопрофилактики противогрибковых препаратов могут создаваться условия для размножения дрожжеподобных грибов рода *Candida* и развития связанных с этим осложнений.

При использовании обеих схем антибиотикопрофилактики восходящей инфекции в течение 24 часов от ПИОВ эффективно подавлялись представители условно-патогенной микрофлоры, влияющие на развитие дисбиотических процессов во влагалище (в первую очередь *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalactiae* и *Bacteroides* spp.). При применении амоксицикла через 12 часов после ПИОВ, кроме того, эффективно подавлялся рост энтерококков.

Обобщая результаты микробиологических исследований отделяемого влагалища у женщин всех групп в динамике нарастания безводного промежутка можно утверждать, что женщины с ПИОВ составляют группу риска по развитию дисбиотических процессов во влагалище (уже на момент излития вод) по сравнению с женщинами со своевременным излитием околоплодных вод. Пролонгирование безводного промежутка при условии применения избранных схем антибиотикопрофилактики безопасно в плане развития гнойно-септических осложнений. Представленные схемы антибиотикопрофилактики позволяют эффективно подавлять рост основных групп условно-патогенной микрофлоры, что препятствует развитию воспалительной реакции во влагалище. Доказано безопасное использование амоксицикла внутривенно в отсроченном порядке (через 12 часов от момента ПИОВ), что дает возможность минимизировать влияние на нормальную микрофлору влагалища. А это приводит к созданию благоприятных условий для восстановления физиологического микробиоценоза влагалища женщин в послеродовом периоде, а для новорожденного ребенка — к заселению кожных покровов и слизистых микроорганизмами, необходимыми для физиологического развития. Вместе с тем в схемы антибиотикопрофилактики необходимо включать антимикотические препараты.

Таким образом, до настоящего времени точно не установлено, является ли инфекция основной причиной ПИОВ. Взгляды исследователей иногда диаметрально противоположны. Крайне мало работ, посвященных особенностям микрофлоры влагалища при нарастающем безводном промежутке и вариантам применения антибактериальной терапии для профилактики восходящей инфекции. Безусловно, дальнейшие исследования в этом направлении позволят уточнить особенности микрофлоры влагалища при различных вариантах антибактериальной терапии при преждевременном излитии околоплодных вод.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из данных мировой литературы и собственного опыта можно утверждать, что преждевременное излитие околоплодных вод является полиэтиологической акушерской патологией. Верификация сигнальных молекул ММП-9 и VEGF в буккальном эпителии и плодных оболочках позволяет рекомендовать указанные молекулы в качестве маркеров прогнозирования ПИОВ. В патогенезе преждевременного излития околоплодных вод ключевое значение имеют иммунологические факторы: повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF- α в сыворотке крови и околоплодных водах, а также функционально-морфологические: повышение экспрессии ММП-1 и снижение экспрессии ИММП-1 в плодных оболочках. Однако следует отметить, что до настоящего времени не выработано единого мнения о патогенезе ПИОВ, что диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов преждевременного излития околоплодных вод.

На сегодняшний день нет единого взгляда на тактику ведения беременности и родов, осложненных ПИОВ, при доношенном сроке гестации. ПИОВ приводит к затяжному течению родового акта, увеличению частоты послеродовых заболеваний, что, по мнению ряда авторов, оправдывает выбор активной, а иногда просто агрессивной тактики ведения беременности и родов при данной патологии. Исследования, проведенные в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», позволяют заключить, что активно-выжидательная тактика при ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам у беременных доношенного срока способствует снижению частоты аномалий родовой деятельности, гипоксии плода, асфиксии новорожденного и оперативного родоразрешения.

Данные перинатальных исходов в исследуемых группах показывают, что применение антигестагенов при активно-выжидательной тактике является наиболее оптимальным способом родоразрешения беременных с ПИОВ на фоне отсутствия биологической готовности к родам при доношенном сроке. Применение препарата мифепристон при ПИОВ способствует спонтанному развитию родовой деятельности, дает возможность снизить частоту родовозбуждений и оптимизи-

ровать длительность родового акта. При этом не происходит значительного увеличения безводного периода.

Тщательный отбор пациенток в группу с активно-выжидательной тактикой по вышеуказанным критериям, а также адекватная профилактика восходящей инфекции позволяет предотвратить рост гнойно-септических осложнений в родах и в послеродовом периоде при применении предложенной активно-выжидательной тактики.

Дальнейшие исследования, направленные на разработку новых методов ведения беременности и родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод, приведут к улучшению перинатальных показателей и уменьшат частоту акушерского травматизма и оперативного родоразрешения.

Позвольте высказать искреннюю благодарность за помощь в консультировании нашей работы ведущим ученым Санкт-Петербурга: члену-корреспонденту РАН, заслуженному деятелю науки РФ, профессору В. С. Баранову; доктору биологических наук, профессору Т. Э. Иващенко; заслуженному деятелю науки РФ, профессору, доктору медицинских наук И. М. Кветному; кандидату медицинских наук И. Н. Костючек; заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору С. А. Селькову; кандидату медицинских наук А. В. Селютину; заслуженному деятелю науки РФ, доктору биологических наук, профессору А. В. Арутюняну; кандидату биологических наук Ю. П. Милютиной; заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору А. М. Савичевой.

В. М. Болотских

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева Н.А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод // *Фундаментальные исследования*. — 2011. — № 2. — С. 23–26.
2. Абрамченко В.В. Пути снижения абдоминального родоразрешения / В. В. Абрамченко // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2000. — Вып. 2. — С. 69–74.
3. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для мед. вузов. — 5-е изд. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 528 с.
4. Айламазян Э.К., Болотских В.М., Костючек И.Н., Кветной И.М. Особенности строения последа и экспрессии коллагена-6, матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора в плодных оболочках у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод // *Архив патологии*. — 2012. — Т. 74, № 1. — С. 42–48.
5. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У. Подготовка беременных с рубцом на матке после кесарева сечения к родоразрешению // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2008. — Вып. 1. — С. 3–9.
6. Айламазян Э.К. Современное состояние проблемы перинатальных инфекций / Э.К. Айламазян // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. — 1995. — № 2. — С. 3–11.
7. Айламазян Э.К., Болотских В.М. Способ подготовки к родам беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке: патент РФ № 2408375, заявка № 2009121368/14 от 04.06.2009, опублик. 10.01.2011. Бюл. № 1.
8. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У. Дискуссионные вопросы преждевременных родов // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2013. — Т. LXII, № 4. — С. 97–105.
9. Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек: информационное письмо / И.А. Алеев; ред. В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц. — М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. — 20 с.
10. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностики и лечения // А.С. Анкирская, В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, В.В. Муравьева // *МРЖ*. — 1998. — Т. 6, № 5. — С. 31–35.

11. Аскеров А.А. Физиологические роды: ведение и перинатальные исходы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Аскеров. — Бишкек, 2002. — 19 с.
12. Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Кузьминых Т.У. Особенности проведения родовозбуждения у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод на фоне отсутствия биологической готовности к родам при доношенном сроке // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — № 1. — С. 3–9.
13. Баев О.Р., Румянцева В.П. Мифепристон в преиндукции и индукции родов // Фарматека. — 2001. — № 13. — С. 75–79.
14. Берлев И.В. Лабораторная диагностика бактериального амнионита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Берлев. — СПб., 1995. — 20 с.
15. В.М. Болотских, М.Х. Афанасьева. Способ подготовки к родовозбуждению беременных женщин с преждевременным излитием околоплодных вод на фоне отсутствия биологической готовности к родам при доношенном сроке: патент РФ № 2617536 / В.М. Болотских, М.Х. Афанасьева, заявка № 2015127593 от 08.07.2015, опубл. 25.04.2017. Бюл. № 12.
16. Болотских В.М. Особенности полиморфизма генов MMP-1, MMP-3, TNF- α у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке / В.М. Болотских, Т.Э. Иващенко // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, № 4. — С. 21–26.
17. Болотских В.М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод / В.М. Болотских // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — Т. 10, № 3. — С. 32–35.
18. Болотских В.М. Патоморфология и молекулярная иммуногистохимия последа у беременных женщин при доношенном сроке на фоне преждевременного излития околоплодных вод / В.М. Болотских // Молекулярная медицина. — 2012. — № 3. — С. 48–52.
19. Болотских В.М. Прогностическое значение определения интерлейкинов-6, -8 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и околоплодных водах у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод / В.М. Болотских, А.В. Селютин, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 3. — С. 32–36.
20. Болотских В.М. Содержание плазменного фибронектина и С-реактивного белка при проведении активно-выжидательной тактики у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод / В.М. Болотских // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, № 3. — С. 56–63.
21. Болотских В.М. Клиническое обоснование активно-выжидательной тактики ведения родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод / В.М. Болотских, О.И. Болотских // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI, № 3. — С. 3–9.

22. Болотских В.М. Современные методы ведения беременности и родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке / В.М. Болотских // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, № 2. — С. 30–42.
23. Болотских В.М. Клинико-экономическое обоснование применения теста AmnioSure ROM в акушерской практике / В.М. Болотских, Т.У. Кузьминых, В.Ю. Захарова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. LXI, № 4. — С. 33–40.
24. Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов: дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2013. — 258 с.
25. Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: этиология, патогенез, тактика ведения беременности и родов, профилактика: Учебно-методическое пособие / Под ред. акад. Э.К. Айламазяна. — СПб., 2014. — 32 с.
26. Вдовиченко Ю.П. Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности / Ю.П. Вдовиченко // Сборник научных трудов Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. — Киев: Феникс, 2001. — С. 483–486.
27. Гаспарян Н.Д. Мифепристон в подготовке и индукции родов / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 3. — С. 50–53.
28. Гаспарян Н.Д. Подготовка к родам мифегином и его влияние на состояние детей грудного возраста, лактационную и менструальную функцию женщин после родов / Н.Д. Гаспарян // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — № 4. — С. 34–37.
29. Гаспарян Н.Д. Слабость родовой деятельности (новые аспекты патогенеза, клиническое и лабораторное прогнозирование, оптимизация родов): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Д. Гаспарян. — М., 2002. — 29 с.
30. Глотова В.Я. Прогнозирование преждевременных родов / В.Я. Глотова, В.А. Бенюк // Материалы VI съезда акушеров-гинекологов Казахстана. — Астана, 2000. — С. 15–16.
31. Громова А.М. Прогнозирование и профилактика преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.М. Громова. — М., 1992. — 27 с.
32. Дворянский С.А., Арасланова С.Н. Преждевременные роды: пролонгирование недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод / С.А. Дворянский. — М.: Медицинская книга, 2002. — 93 с.

33. Джумалиева А.Д. Оптимизация ведения родов при дородовом излитии околоплодных вод: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Д. Джумалиева. — Бишкек, 2006. — 19 с.
34. Иващенко Т.Э. Особенности полиморфизма генов GSTs у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке / Т.Э. Иващенко, В.М. Болотских // Ученые записки СПбГМУ. — 2012. — Т. XIX, № 1. — С. 93–96.
35. Жилко А.Л. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных: клиничко-экспериментальные исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Л. Жилко. — Киев, 1992. — 14 с.
36. Зайдиева О.В. Перинатальные аспекты герпетической инфекции / З.С. Зайдиева, В.Л. Тютюнник, Н.В. Орджоникидзе // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 1. — С. 4–8.
37. Захарова В.Ю. Антигестагены в комплексной терапии патологического прелиминарного периода / В.Ю. Захарова, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, № 3. — С. 74–80.
38. Карева Е.Н. Молекулярные механизмы действия антипрогестинов / Е.Н. Карева, Е.В. Соловьева, Н.В. Кирпичникова, А.В. Туманов // Экспер. клин. фарм. — 1999. — № 4. — С. 72–76.
39. Карева Е.Н. Молекулярные механизмы действия женских половых стероидов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Н. Карева. — М., 2003. — 27 с.
40. Кейрс М. Разрыв плодного пузыря до начала родов // Руководство по эффективной помощи при беременности и родах / М. Энкин, М. Кейрс, М. Ренфрью, Д. Нейлсон. — 2-е изд. — СПб., 1999. — С. 201–217.
41. Козловская И.А. Особенности клинического течения срочных родов при преждевременном излитии околоплодных вод: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Козловская. — Иркутск, 2009. — 18 с.
42. Кузьминых Т.У. Современные медикаментозные методы подготовки к родам (клиничко-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.У. Кузьминых. — СПб., 2009. — 29 с.
43. Кулаков В.И. Преждевременные роды / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко. — М.: Медицина, 2002. — 176 с.
44. Кулаков В.И. Руководство по безопасному материнству / В.И. Кулаков, В.Н. Серов. — М., 1998. — 531 с.
45. Левицкая С.К. Некоторые аспекты внутриутробного инфицирования новорожденных (Клиническая лекция) / С.К. Левицкая, Г.Ф. Елиневская // Акушерство и гинекология. — 1991. — № 11. — С. 5–7.
46. Луценко Н.Н. Оптимизация длительности пролонгирования недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Луценко. — М., 2008. — 19 с.

47. Макаров О.В. Современные представления о внутриутробной инфекции / О.В. Макаров, И.В. Бахарева // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 1. — С. 10–13.
48. Максимович О.Н. Разрыв плодного пузыря до начала родовой деятельности (особенности течения беременности, родов, исходы для новорожденных): автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Н. Максимович. — Иркутск, 2007. — 22 с.
49. Мальгина Г.Б., и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроке сверхранных преждевременных родов: факторы риска, акушерская тактика и перинатальные исходы // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — № 6. — С. 60–64.
50. Манухин И.Б. Сепсис после осложненных родов / И.Б. Манухин, Г.М. Бурдули, Г.Б. Селиванова // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 34–38.
51. Михайлов А.В., и др. Ведение беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 2. — С. 74–79.
52. Михайлов А.В., Дятлов Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. Молекулярно-клеточные механизмы дестабилизации околоплодных оболочек и дородового отхождения околоплодных вод // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. — Т. 9, № 4. — С. 644–648.
53. Новикова В.А., Пенжоян Г.А., и др. Нерешенные вопросы преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 4. — С. 25–31.
54. Носарева С.В. Преждевременное излитие околоплодных вод. Методы родовозбуждения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Носарева. — М., 2003. — 19 с.
55. Нурсейтова Л.А. Оптимизация ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Нурсейтова. — Бишкек, 2006. — 19 с.
56. Орлова В.С., Калашникова И.В., и др. Современный взгляд на проблему преждевременного излития вод при недоношенной беременности (факторы риска, диагностика, акушерская тактика) // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 5. — С. 17–23.
57. Петрова И.В. Определение фибронектина у детей для ранней диагностики тубулоинтерстициального нефрита и пиелонефрита / И.В. Петрова, Н.В. Русакова, А.В. Жестков // Вестник СамГУ. — 2005. — № 6. — С. 214–223.
58. Плеханова Е.Р. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. Тактика ведения беременности и родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Р. Плеханова. — М., 2008. — 30 с.

59. Полозская Ю.В., и др. Тактика ведения беременных с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — № 5. — С. 32–36.
60. Преждевременные роды: методическое письмо (подготовлено З.С. Ходжаевой, Е.М. Шифманом, О.С. Филипповым и др.). — 2012.
61. Протоколы / Под ред. Г.Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 4. — С. 17–30.
62. Протопопова Н.В., Мыльникова Ю.В., Шапошникова М.А. Эффективность выжидательной тактики при преждевременном разрыве плодных оболочек и доношенной беременности / *Материалы X юбилейного всероссийского форума «Мать и дитя»*. — М., 2009.
63. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е. Радзинский и др. — М.: МИА, 2004. — 393 с.
64. Савельева Г.М. *Акушерство: учебник* / Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, А.Н. Стрижаков и др. — М.: Медицина, 2000. — 816 с.
65. Сельков С.А. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности / С.А. Сельков, О.В. Павлов, А.В. Селютин // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2000. — Т. 129, № 6. — С. 668–671.
66. Сергеев П.В. Антипрогестины / П.В. Сергеев, Е.Н. Карева, Н.Ю. Ткачева, М.М. Высоцкий // *Проблемы эндокринологии*. — 1994. — № 3. — С. 53–54.
67. Сергеев П.В. Влияние мифегина на уровень циклических нуклеотидов в миометрии шейки матки при доношенной беременности / П.В. Сергеев, Е.Н. Карева, Н.Д. Гаспарян, В.В. Подвальнюк // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2002. — Т. 134, № 1. — С. 405–407.
68. Серов В.Н. Проблемы перинатального акушерства / В.Н. Серов // *Акушерство и гинекология*. — 2001. — № 6. — С. 3–5.
69. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности / В.М. Сидельникова. — М., 2001. — 367 с.
70. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 448 с.
71. Сидорова И.С. Эффективность различных методов подготовки шейки матки к родам при перенашивании беременности / И.С. Сидорова, А.Р. Габриелян // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2004. — № 6. — С. 35–38.
72. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // *Биоорганическая химия*. — 1998. — Т. 24, № 4. — С. 245–255.
73. Сорокина О.В. Особенности микробиоценоза влагалища при активно-выжидательной тактике ведения беременных с преждевремен-

- ным излитием околоплодных вод / О.В. Сорокина, В.М. Болотских, А.М. Савичева, М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, № 5. — С. 73–80.
74. Сорокина О.В. Микробиоценоз влагалища у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке / О.В. Сорокина, З.М. Мартикайнен, В.М. Болотских и др. // Ученые записки СПбГМУ. — 2012. — Т. XIX, № 1. — С. 99–105.
75. Сорокина О.В. Оценка микробиоценоза влагалища у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод методом полимеразной цепной реакции в реальном времени / О.В. Сорокина, Е.В. Шипицына, В.М. Болотских и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. LXI, № 2. — С. 57–65.
76. Стрижаков А.Н. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижении перинатальных потерь / А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, М.В. Рыбин и др. // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 12–17.
77. Струков А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. — М., 1995. — 427 с.
78. Сухих Г.Т. Иммунология беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. — М., 2000. — 323 с.
79. Сухих Г.Т., и др. Клинический протокол «Преждевременные роды» // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 5. — С. 17–30.
80. Тоноян Л.А. Тактика ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: автореф. дис. ... канд мед наук / Л.А. Тоноян. — М., 2007. — 19 с.
81. Третьякова О.В. Плацентарная недостаточность при гипертензивных нарушениях при беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Третьякова. — Бишкек, 2008. — 23 с.
82. Фаткуллин И.Ф. Подготовка шейки матки к родам у женщин с переношенной беременностью / И.Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. — 2010. — № 3. — С. 390–392.
83. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
84. Ходжаева З.С. Тактика ведения спонтанных преждевременных родов с позиций доказательной медицины: Клиническая лекция // Гинекология. — 2010. — Т. 2, № 12. — С. 12–18.
85. Чернуха Е.А. Родовой блок / Е.А. Чернуха. — М.: Медицина, 2001. — 533 с.
86. Чернуха Е.А. Наш опыт ведения послеродового периода у женщин группы высокого риска / Е.А. Чернуха, В.М. Стругацкий, С.К. Кочиева и др. // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 2. — С. 47–50.
87. Шабалов Н.П. Неонатальный сепсис: клиника, диагностика и лечение / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Медицинский академический журнал. — 2001. — Т. 1, № 3. — С. 81–88.

88. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология / М.М. Шехтман. — М., 1999. — 810 с.
89. Эльдер М.Г. Преждевременные роды. — М.: Медицина, 1984. — 304 с.
90. Энкин М. Разрыв плодного пузыря до начала родов: Руководство по эффективной помощи при беременности и родах / М. Энкин, М. Кейрс, М. Ренфрью, Д. Нейлсон. — 2-е изд. — СПб., 1999. — С. 201-217.
91. Abitbol M.M. Prediction of difficult vaginal birth and of cesarean section for cephalopelvic disproportion in early labor / M.M. Abitbol // J Matern Fetal Med. — 1999. — Vol. 8, № 2. — P. 51-56.
92. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, autors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. ACOG Practice Bulletin No 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists // Obstet Gynecol. — 2007. — Vol. 109. — P. 1007-1019.
93. Akyol D. Prelabour rupture of the membranes at term-no advantage of delaying induction for 24 hours / D. Akyol, T. Mungan, A. Unsal, K. Yüksel // Aust NZ J Obstet Gynaecol. — 1999. — Vol. 39, № 3. — P. 291-295.
94. Alger L.S. Etiology of preterm premature of the membranes / L.S. Alger, M.J. Pupkin // Clin Obstet Ginecol. — 1986. — Vol. 4. — P. 759-770.
95. Altai R. Fetal and maternal copper levels in patients at term with and without premature rupture of membranes / R. Altai, R. Burgeson, F.J. Fernandez, C.J. Hobel // Obstet Gynecol. — 1979. — Vol. 53. — P. 608.
96. Amici B. Extremely prolonged premature rupture of membranes / B. Amici, G. Rosica, D. Bucari, V. Scotto di Palumbo // Minerva Ginecol. — 1997. — Vol. 49. — P. 509-514.
97. Andersen P.J. Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low weight children / P.J. Andersen et al. // Dev Neuropsychol. — 2011. — Vol. 36, № 1. — P. 57-73.
98. Arechavaleta-Velasco F. Association of type II apoptosis and 92-kDa type IV collagenase expression in human amniochorion in prematurely ruptured membranes with tumor necrosis factor receptor-1 expression / F. Arechavaleta-Velasco, J. Mayon-Gonzalez, M. Gonzalez-Jimenez // J Soc Gynecol Investig. — 2002. — Vol. 9, № 2. — P. 60-67.
99. Arias F. Recent advances in the pathophysiology and management of preterm premature rupture of the fetal membranes / F. Arias, A.R. Gonzalez-Ruiz, R.L. Jacobson // Curr Opin Obstet Gynecol. — 1999. — Vol. 11. — P. 141-147.
100. Artal R., Sokol R. The mechanical properties of prematurely and non-prematurely ruptured membranes // Am J Obstet Gynecol. — 1976. — 125. — P. 655-659.

101. Asindi A.A. Mother-infant colonization and neonatal sepsis in prelabor rupture of membranes / A.A. Asindi, E.I. Archibong, N.B. Mannan // Saudi Med J. — 2002. — Vol. 23, № 10. — P. 1270–1274.
102. Athayde A. A role for matrix metalloproteinase 9 in premature rupture of the membranes / A. Athayde, S.S. Edwin, R. Romero et al. // Am J Obstet Gynecol. — 2002. — Vol. 187, № 5. — P. 1121–1128.
103. Bauer C., Stern L. Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome // Pediatrics. — 1974. — Vol. 53. — P. 7–12.
104. Beall M.H. Objective definition of shoulder dystocia: a prospective evaluation / M.H. Beall et al. // Am J Obstet Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 934–937.
105. Begum S. Screening for bacterial vaginosis and cervicitis aimed at preventing premature delivery / S. Begum, T. Sagawa, S. Fujimoto // J Obstet Gynaecol Res. — 1997. — Vol. 23, № 1. — P. 103–110.
106. Bell S.C. Structural and cellular biology of the fetal membranes / S.C. Bell, T.M. Malak // Preterm labor / eds. M. Elder, R. Romero, R. Lament. — N. Y.: Churchill Livingstone, 1997. — P. 401–428.
107. Ben-Haroush A. Mode of delivery in pregnancies with premature rupture of membranes at or before term following induction of labor with vaginal prostaglandin E₂ / A. Ben-Haroush, Y. Yogeve, H. Glickman // Am J Perinatol. — 2004. — Vol. 21, № 5. — P. 263–268.
108. Benirschke K. Anatomy and pathology of the placental membranes / K. Benirschke, P. Kaufmann // Pathology of the human placenta. — 3rd ed. — Berlin: Springer-Verlag, 1995. — P. 268.
109. Bennett S.E. Sonographic myometrial thickness predicts the latency interval of women with preterm premature rupture of membranes and oligohydramnios / S.E. Bennett, I.A. Buhimschi et al. // Am J Obstet Gynecol. — 2005. — Vol. 193. — P. 762–770.
110. Bennett S.E. The feming and nitrazine tests of amniotic fluid between 12 and 41 weeks gestation / S.E. Bennett, J.B.H. Cullen, D.M. Sherer, J.R. Woods // Am J Perinatol. — 1993. — Vol. 10. — P. 101.
111. Berkane N. Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies / N. Berkane, L. Verstraete, S. Uzan et al. // Am J Obstet Gynecol. — 2005. — Vol. 92, № 1. — P. 114–120.
112. Bogic L.V. Developmental regulation of the human relaxin genes in the decidua and placenta: over expression in the preterm premature rupture of the fetal membranes / L.V. Bogic, S.Y. Yamamoto // Biol Reprod. — 1997. — Vol. 57, № 4. — P. 908–920.
113. Borgida A.F., Mills A.A., et al. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis // Am J Obstet Gynecol. — 2000. — Vol. 183. — P. 937–939.

114. Brogden R.N. Mifepriston: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential / R.N. Brogden // *Drugs*. — 1993. — Vol. 45. — P. 384–409.
115. Buhimschi J.M. Sonographic myometrial thickness predicts the latency interval of women with preterm premature rupture of membranes and oligohydramnios / J.M. Buhimschi, I.A. Buhimschi et al. // *Am J Obstet Gynecol*. — 2005. — Vol. 193. — P. 762–770.
116. Byrne J.D. Mifepristone: effect on plasma corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol in term pregnancy / J.D. Byrne, D.A. Wing, M. Fraser et al. // *J Perinatol*. — 2004. — Vol. 24, № 7. — P. 416–420.
117. Calleri L.F. Ureaplasma urealyticum vaginosis and premature rupture of membranes. What is its role? / L.F. Calleri, C. Taccani, A. Porcelli // *Minerva Ginecol*. — 2000. — Vol. 52. — P. 49–58.
118. Canterino J.C. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia / J.C. Canterino, U. Verma // *Obstet Gynecol*. — 2001. — Vol. 97, № 1. — P. 135–139.
119. Casanueva E. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial / E. Casanueva, C. Ripoll, M. Tolentino // *Am J Clin Nutr*. — 2005. — Vol. 81, № 4. — P. 859–863.
120. Casey M.L. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha formation in human decidua: potential role of cytokines in infection-induced preterm labor / M.L. Casey, S.M. Cox, B. Beutler et al. // *J Clin Invest*. — 1989. — Vol. 83. — P. 430.
121. Cho J.K. Polymorphism of haptoglobin in patients with premature rupture of membrane / J.K. Cho, Y.H. Kim, I.Y. Park // *Yonsei Med J*. — 2009. — Vol. 50, № 1. — P. 132–136.
122. Christensen K., Christensen P., et al. A study of complications in preterm deliveries after prolonged premature rupture of the membranes // *Obstet Gynecol*. — 1976. — Vol. 48. — P. 570–677.
123. Chwalisz K. Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide / K.Chwalisz, R.E. Garfield // *The uterus: endometrium and myometrium* / C. Bulletti, D. De Ziegler, S. Guller, M. Levitz, eds. — N. Y.: Academy of Sciences, 1997. — P. 234–246.
124. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labor and delivery / K. Chwalisz // *Hum Reprod*. — 1994. — Vol. 9. — P. 131–161.
125. Cohen C.R. Association of Mycoplasma genitalium with acute endometritis / C.R. Cohen // *Int J STD AIDS*. — 2000. — Vol. 12. — P. 12–14.
126. Combs C.A., et al. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes // *Am J Obstet Gynecol*. — 2004. — Vol. 190. — P. 1723–1731.

127. Cooper E.S. Plasma proteins in children with trichuris dysentery syndrome / E.S. Cooper et al. // *J Clin Pathol.* — 1997. — Vol. 50, № 3. — P. 236–240.
128. Cousins L.M., Hobel C., et al. Serum progesterone and estradiol 17-beta levels in premature and term labor // *Am J Obstet Gynecol.* — 1977. — Vol. 127. — P. 612–615.
129. Cousins L.M. Amniotic placental alpha microbulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes / L.M. Cousins, D.P. Smok, E. Bendvold // *Am J Perinatal.* — 2005. — Vol. 22. — P. 317–320.
130. Crane M. Misoprostol compared with prostaglandin E₂ for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review / J.M. Crane, B. Butler, D.C. Young, M.E. Hannah // *BJOG.* — 2006. — Vol. 113, № 12. — P. 1366–1376.
131. Cunningham F.G. *Williams Obstetrics* / F.G. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom et al. — 22th ed. — N. Y.: McGraw-Hill Co., 2005. — 1441 p.
132. Danen E.H. Fibronectin, integrins, and growth control / E.H. Danen, K.M. Yamada // *J Cell Physiol.* — 2001. — Vol. 189. — P. 1–13.
133. Daneshmand S.S. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis / S.S. Daneshmand, R.H. Chmait, T.R. Moore, L. Bogie // *Am J Obstet Gynecol.* — 2002. — Vol. 187, № 5. — P. 1131–1136.
134. Dare M.R. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) / M.R. Dare, P. Middleton, C.A. Crowther // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — Vol. 1. — CD005302.
135. De Sweit M. Maternal blood pressure and birthweight / M. De Sweit // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 81.
136. Delaere O. Prenatal development of the human pelvis and acetabulum / O. Delaere, A. Dhem // *Acta Orthop Belg.* — 1999. — Vol. 65, № 3. — P. 255–260.
137. Dildy G.A. Shoulder dystocia: risk identification / G.A. Dildy et al. // *Clin Obstet Gynecol.* — 2000. — Vol. 43, № 2. — P. 265–282.
138. Dollner H. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors / H. Dollner, L. Vatten, J. Halgunset // *BJOG.* — 2002. — Vol. 109, № 5. — P. 534–539.
139. Duff P. Management of premature rupture of membranes and unfavourable cervix in term pregnancy / P. Duff, R.W. Huff, R.S. Gibbs // *Obstet Gynecol.* — 1984. — Vol. 63, № 5. — P. 697–702.
140. Duff P. Premature rupture of the membranes at term / P. Duff // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 334, № 16. — P. 1053–1054.

141. Duncan S.L. Prelabour rupture of the membranes — why hurry? / S.L. Duncan, S. Beckley // *Br J Obstet Gynaecol.* — Vol. 99, № 7. — P. 543–545.
142. Ecker J.L. Prelabor rupture of the membranes at term / J.L. Ecker, S.J. Kilpatrick // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 335, № 15. — P. 1157–1158.
143. Eda S. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive Protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range / S. Eda, J. Kaufmann, W. Roos, S. Pohl // *J Clin Lab Anal.* — 1998. — Vol. 12. — P. 137–144.
144. Edwards M.S. Mifepristone: cervical ripening and induction of labor / M.S. Edwards // *Clin Obstet Gynecol.* — 1996. — Vol. 39, № 2. — P. 469–473.
145. Edwards R.K. Expanded-spectrum antibiotics with preterm premature rupture of membranes / R.K. Edwards, G.J. Locksmith, P. Duff // *Obstet Gynecol.* — 2000. — Vol. 96, № 1. — P. 60–64.
146. Ekman-Ordeberg G. Comparison of intravenous oxytocin and vaginal prostaglandin E₂ gel in women with unripe cervixes and premature rupture of the membranes / G. Ekman-Ordeberg, N. Ulbjerg, U. Ulmsten // *Obstet Gynecol.* — 1985. — Vol. 66, № 3. — P. 307–310.
147. Elliott C.L. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae / C.L. Elliott, J.E. Brenndand, A.A. Calder // *Obstet Gynecol.* — 1998. — Vol. 92, № 5. — P. 804–809.
148. El-Shazly S. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes / S. El-Shazly, M. Makhseed, F. Azizieh // *Am J Reprod Immunol.* — 2004. — Vol. 52, № 1. — P. 45–52.
149. Ennis M.C. Prelabor rupture of the membranes at term // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 335, № 15. — P. 1156–1157.
150. Erez O. Differential expression pattern of genes encoding for anti-microbial peptides in the fetal membranes of patients with spontaneous preterm labor and intact membranes and those with preterm prelabor rupture of the membranes / O. Erez, R. Romero // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2009. — Vol. 22, № 12. — P. 1103–1115.
151. Erez O., Espinosa J., Chaiworapongsa T., Romero R. 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, № 10. — P. 732–744.
152. Eriksen N. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid / N. Eriksen, N. Parisi, S. Daoust et al. // *Obstet Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 451.
153. Eriksson M. Warm tub bath during labor. A study of 1385 women with prelabor rupture of the membranes after 34 weeks of gestation /

- M. Eriksson, L. Ladfors, L.A. Mattsson, O. Fall // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1996. — Vol. 75, № 7. — P. 642–644.
154. Ertenli I. Plasma fibronectin- and thrombospondin-adhesive molecules during acute attacks and attack-free periods of familial Mediterranean fever / I. Ertenli et al. // *Rheumatol Int.* — 2001. — Vol. 20, № 6. — P. 217–220.
 155. Espinoza J. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes / J. Espinoza, T. Chaiworapongsa, R. Romero // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2003. — Vol. 13, № 1. — P. 2–21.
 156. Evaldson G.R. Does an intracervical infections influence the fibrinolytic activity and the collagen content of the fetal membranes? A study of ascending infections in pregnant ewes / G.R. Evaldson, B. Larsson, H. Jibom, C.E. Nord // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 1987. — Vol. 25, № 3. — P. 259–266.
 157. Ezra Y. Prelabor rupture of the membranes at term: when to induce labor? / Y. Ezra, R. Michaelson-Cohen, Y. Abramov // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2004. — Vol. 115, № 1. — P. 23–27.
 158. Fairley T.E. Management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol-experience of two regimens / T.E. Fairley, M. Mackenzie, P. Owen, F. Mackenzie // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2005. — Vol. 118, № 1. — P. 28–31.
 159. Fassett M.J. Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation / M.J. Fassett, D.A. Wing // *Gynecol Obstet Invest.* — 2008. — Vol. 65, № 2. — P. 756–761.
 160. Foix L., Baud O., Lenclen R., Kaminski M. Benefit of antenatal glucocorticoids according to the cause of very premature birth // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* — 2005. — Vol. 90, № 1. — P. F46–8.
 161. Fortunato S. Induction of MMP-9 and normal presence of MMP-2, TIMP-1 and 2 in human fetal membranes / S. Fortunato, R. Menon, S. Lombardi // *Am J Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 14. (17th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, Anaheim, 1997).
 162. Fortunato S.J. IL-1 beta is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6 / S.J. Fortunato, R. Menon // *Placenta.* — 2003. — Vol. 24, № 10. — P. 922–928.
 163. Fortunato S.J. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes / S.J. Fortunato, R. Menon // *Am J Obstet Gynecol.* — 2000. — Vol. 182, № 6. — P. 1468–1476.

164. Fortunato S.J. Role of tumor necrosis factor-alpha in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways / S.J. Fortunato, R. Menon, S.J. Lombardi // *Am J Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187, № 5. — P. 1159–1162.
165. Fortunato S.J. Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes / S.J. Fortunato, R. Menon // *Assist Reprod Genet.* — 2002. — Vol. 19, № 10. — P. 483–486.
166. Foster T.J. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus* / T.J. Foster, M. Höök // *Trends Microbiol.* — 1998. — Vol. 6, № 12. — P. 484–488.
167. Frohn W.E., Simmons S., et al. Prostaglandin E₂ gel versus misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks / *Obstet Gynecol.* — 2002. — Vol. 99, № 2. — P. 206–210.
168. Frydman R. Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): a double-blind, randomized, placebo-controlled study / R. Frydman, C. Lelaidier, C. Baton-Saint-Mleux // *Obstet Gynecol.* — 1992. — Vol. 80, № 6. — P. 972–975.
169. Frydman R. Mifepristone for induction of labour / R. Frydman, C. Baton, C. Lelaidier // *Lancet.* — 1991. — Vol. 337 (8739). — P. 488–489.
170. Frydman R. RU 486 (mifepristone): a new tool for labor induction women at term with live fetus / R. Frydman, S. Taylor, C. Paoli // *Contracept Fertil Sex.* — 1992. — Vol. 20, № 12. — P. 1133–1136.
171. Fujimoto T. 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 / T. Fujimoto, S. Parry // *J Biol Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 8. — P. 6296–6302.
172. Fuks A. Polymorphism of Fas and Fas ligand in preterm premature rupture of membranes in singleton pregnancies / A. Fuks, L.A. Parton // *Am J Obstet Gynecol.* — 2005. — Vol. 193, № 3, pt. 2. — P. 1132–1136.
173. Gahl W. Diamine oxidase in the diagnosis of ruptured fetal membranes / W. Gahl, T.R. Kazina, D. Furmann, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1969. — Vol. 104. — P. 544.
174. Gallot D. Obstetrical prognosis of labour induction with mifepristone after 41 weeks of gestation / D. Gallot, C. de Lapasse, C. Houlle // *Gynecol Obstet Fertil.* — 2004. — Vol. 32, № 9. — P. 708–712.
175. Garfield R.E. Structural and functional studies of the control of myometrial contractility and labor / R.E. Garfield // *The onset of labor: cellular and integrative mechanisms* / D. Mc Nellis et al., eds. — N. Y., 1988. — P. 55–80.
176. Garfield R.E. Intercellular coupling and modulation of uterine contractility / R.E. Garfield // *Uterine Contractility: Sero symposia.* — Norwell, 1990. — P. 21–40.
177. Garite T.J. Management of premature rupture of membranes / T.J. Garite // *Clin Perinatol.* — 2001. — Vol. 28, № 4. — P. 837–847.

178. Gaudernack L.C. Acupuncture administered after spontaneous rupture of membranes at term significantly reduces the length of birth and use of oxytocin. A randomized controlled trial / L.C. Gaudernack, S. Forbord, E. Hole // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2006. — Vol. 85, № 11. — P. 1348–1353.
179. Geary M.P. Prelabor rupture of the membranes at term / M.P. Geary, J.J. Morrison // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 335, № 15. — P. 1157.
180. Giacalone P.L. Cervical ripening with mifepristone before labor induction: a randomized study / P.L. Giacalone, V. Targosz, F. Laffargue // *Obstet Gynecol.* — 1998. — Vol. 92, № 4, pt. 1. — P. 487–492.
181. Goeschen K. Premature rupture of fetal membranes near term: wait it out or intervene? / K. Goeschen, M. Mesroglu, U.Z. Rosswog // *Geburtshilfe Perinatol.* — 1989. — Vol. 193, № 1. — P. 16–23.
182. Gojnic M. The significance of C-reactive protein in the diagnosis and therapy of chorioamnionitis / M. Gojnic, A. Fazlagic, M. Pervulov, et al. // *Clin Exp Obstet Gynecol.* — 2006. — Vol. 37, № 1. — P. 217–219.
183. Gonzalez-Calvin J. Fibronectin in fulminant hepatic failure / J. Gonzalez-Calvin, et al. // *Br Med J.* — 1982. — Vol. 285. — P. 1231–1232.
184. Goplerud C., Ohm M. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium // *Am J Obstet Gynecol.* — 1976. — Vol. 126. — P. 858–868.
185. Grant J.M. Management of prelabour rupture of the membranes in term primigravidae: report of a randomized prospective trial / J.M. Grant, E. Serle, T. Mahmood, P. Sarmandal // *Br J Obstet Gynaecol.* — 1992. — Vol. 99, № 7. — P. 557–662.
186. Gravett M.G. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome / M.G. Gravett, H.P. Nelson, T. De Rouen, et al. // *JAMA.* — 1986. — Vol. 256, № 14. — P. 1899–1903.
187. Guest J. Randomized controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol / J. Guest, P.F. Chien, M.A. Thomson // *BJOG.* — 2007. — Vol. 114, № 2. — P. 207–215.
188. Guinn D.A. Risk factors for the development of preterm premature rupture of membranes after arrest of preterm labor / D.A. Guinn, R.L. Goldenberg, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1310–1315.
189. Guise J.M. Management of term patients with premature rupture of membranes and an unfavorable cervix / J.M. Guise, P. Duff, J.S. Christian // *Am J Perinatol.* — 1992. — Vol. 9, № 1. — P. 56–60.
190. Gysler R. Der vorzeitige Polensprung // *Zbl Gynak.* — 1978. — Vol. 100. — P. 1162–1172.

191. Hagskog K. Conservative ambulatory management of prelabor rupture of the membranes at term in nulliparous women / K. Hagskog, H. Nisell, I. Sarman, M. Westgren // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1994. — Vol. 73, № 10. — P. 765–769.
192. Han Y.W., Shen T., Chung P., et al. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth // *Clin Microbiol.* — 2009. — Vol. 47, № 1. — P. 38–47.
193. Hannah M.E. Maternal colonization with group B *Streptococcus* and prelabor rupture of membranes at term: the role of induction of labor / M.E. Hannah, A. Ohlsson, E.E. Wang // *Am J Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 177, № 4. — P. 780–785.
194. Hannah M.E. Prelabor rupture of the membranes at term: expectant management at home or in hospital? / M.E. Hannah, E.D. Hodnett, A. Willan, et al. // *Obstet Gynecol.* — 2000. — Vol. 96, № 4. — P. 533–538.
195. Hannah M.E. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term / M.E. Hannah, A. Ohlsson, D. Farine, S.A. Hewson // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 334, № 16. — P. 1005–1010.
196. Harger J.H. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study / J.H. Harger, A.W. Hsing, R.E. Tuomala, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1990. — Vol. 163. — P. 130.
197. Harkavy K.L. Premature rupture of membranes / K.L. Harkavy // *Am J Obstet Gynecol.* — 1999. — Vol. 181, № 5, pt. 1. — P. 1274–1275.
198. Hart R.M. Mifepriston / R.M. Hart // *Ann Pharmacother.* — 2001. — Vol. 35. — P. 707–719.
199. Hatzidaki E. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome / E. Hatzidaki, D. Gourgiotis, A. Manoura // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2005. — Vol. 84, № 7. — P. 632–638.
200. Helmig B.R. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection / B.R. Helmig, R. Romero, J. Espinoza // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2002. — Vol. 12, № 4. — P. 237–246.
201. Herabutya Y. Comparison of intravenous oxytocin with and without vaginal prostaglandin E₂ gel in term pregnancy with premature rupture of membranes and unfavorable cervix / Y. Herabutya, C. Suchatwatnachai, P. O-Prasertsawat // *J Med Assoc Thai.* — 1991. — Vol. 74, № 2. — P. 92–96.
202. Hermanns-Lê T. Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders / T. Hermanns-Lê, G.E. Pierard // *Am J Clin Dermatol.* — 2006. — Vol. 7, № 5. — P. 323–326.

203. Hidar S. Contribution of intracervical PGE2 administration in premature rupture of the membranes at term. Prospective randomised clinical trial / S. Hidar, M. Bibi, M. Jerbi // J Gynecol Obstet Biol Reprod. — 2000. — Vol. 29, № 6. — P. 607–613.
204. Hjertberg R. Premature rupture of the membranes at term in nulliparous women with a ripe cervix. A randomized trial of 12 or 24 hours of expectant management / R. Hjertberg, M. Hammarström, B. Moberger, et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. — 1996. — Vol. 75, № 1. — P. 48–53.
205. Hodnett E.D. Women's evaluations of induction of labor versus expectant management for prelabor rupture of the membranes at term / E.D. Hodnett, M.E. Hannah, J.A. Weston, A. Ohlsson // Birth. — 1997. — Vol. 24, № 4. — P. 214–220.
206. Holley A.E. Measuring free radical reactions *in vivo* / A.E. Holley, K.H. Cheeseman // Br Med Bull. — 1993. — Vol. 49. — P. 494–505.
207. Hynes R.O. Fibronectins: multifunctional modular glycoproteins / R.O. Hynes, K. Yamada // J Cell Biol. — 1982. — Vol. 95. — P. 369–377.
208. Ibrahim M.E.A. Intact fetal membranes: morphological predisposal to rupture / M.E.A. Ibrahim, M.N. Bou-Resli, N.S. Al-Zaid, L.F. Bishay // Acta Obstet Gynecol Scand. — 1983. — Vol. 62. — P. 481.
209. Iffy I. Obstetric maneuvers for shoulder dystocia / I. Iffy, et al. // Am J Obstet Gynecol. — 1999. — Vol. 179, № 5. — P. 1379–1380.
210. Ingemarsson I. Controversies: premature rupture of membranes at term—no advantage of delaying induction >24 hours / I. Ingemarsson // J Perinat Med. — 1996. — Vol. 24, № 6. — P. 573–579.
211. Irión O. Cervical oncofetal fibronectin as a predictor of preterm delivery / O. Irión, S. Matute, P. Bischof // Am J Obstet Gynecol. — 1994. — Vol. 394. — P. 384.
212. Itabashi K. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005 / K. Itabashi, et al. // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123, № 2. — P. 445–450.
213. Jacobsson B. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes / B. Jacobsson, I. Mattsby-Baltzer, B. Andersch // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2003. — Vol. 82, № 5. — P. 423–431.
214. Jacobsson B. Monocyte chemotactic protein-1 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery / B. Jacobsson, R.M. Holst, U.B. Wennerholm, B. Andersson // Am J Obstet Gynecol. — 2003. — Vol. 189, № 4. — P. 1161–1167.
215. Jeferson H. Trends in cervical ripening and labor induction / H. Jeferson, J. Harmann, R. Current // Am Family Physician. — 1999. — Vol. 60. — P. 22–29.

216. Jenkins D.M. Degenerative changes and detection of plasminogen in fetal membranes that rupture prematurely / D.M. Jenkins, M. O'Neill, M. Mattar, et al. // *Br J Obstet Gynaecol.* — 1983. — Vol. 90. — P. 841.
217. Jiang X. Determination of fetal umbilical artery flow velocity during induction of term labor by mifepristone / X. Jiang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 1997. — Vol. 32, № 12. — P. 830-837.
218. Johnston M.M., et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes: a randomized, prospective, double-blind trial // *Am J Obstet Gynecol.* — 1990. — Vol. 163, № 3. — P. 743-747.
219. Jung S. Plasma fibronectin changes in various cancers / S. Jung, G. Jung, A. Tranzer, R. Dorr // *La press medicale.* — 1986. — Vol. 15. — P. 197-204.
220. Kappy K.A. Premature rupture of the membranes at term. A comparison of induced and spontaneous labors / K.A. Kappy, C.L. Cetrulo, R.A. Knuppel, et al. // *J Reprod Med.* — 1982. — Vol. 27, № 1. — P. 29-33.
221. Kayem G. Detection of interleukin-6 in vaginal secretions of women with preterm premature rupture of membranes and its association with neonatal infection: a rapid immunochromatographic test / G. Kayem, F. Goffinet, F. Batteux // *Am J Obstet Gynecol.* — 2005. — Vol. 192, № 1. — P. 140-145.
222. Keelan J.A. Cytokines, prostaglandins and parturition / J.A. Keelan, M. Blumenstein, R.J. Helliwell // *Placenta.* — 2003. — Vol. 24, suppl. A. — P. S33-46.
223. Keirse M.J. Controversies: prelabor rupture of the membranes at term: the case for expectant management / M.J. Keirse, H.P. Ottervanger, W. Smit // *J Perinat Med.* — 1996. — Vol. 24, № 6. — P. 563-572.
224. Kelly A.J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2 α) for induction of labor at term / A.J. Kelly, J. Kavanagh, J. Thomas / *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — Vol. 2. — P. 33-40.
225. Kenyon S., Boulvain M. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review // *Obstet Gynecol.* — 2004. — Vol. 104. — P. 1051-1057.
226. Kiilholma P. The role of calcium, copper, iron and zinc in preterm delivery and premature rupture of fetal membranes / P. Kiilholma, M. Gronroos, R. Erkkola, et al. // *Gynecol Obstet Invest.* — 1984. — Vol. 17. — P. 194.
227. Kilpatrick S.J. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study / S.J. Kilpatrick, R. Patil, J. Connell, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 2006. — Vol. 194, № 4. — P. 1168-1174.
228. Kimber R.C. Managing rupture of membranes at term / R.C. Kimber // *J Fam Pract.* — 1996. — Vol. 43, № 1. — P. 28.

229. Knudtson E.J. Serum homocysteine levels after preterm premature rupture of the membranes / E.J. Knudtson, K. Smith // *Am J Obstet Gynecol.* — 2004. — Vol. 191, № 2. — P. 537–541.
230. Koninckx P.R. Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes / P.R. Koninckx, H. Trappeniers, F.A. Van Assche // *Br J Obstet Gynaecol.* — 1981. — Vol. 88. — P. 607.
231. Kotze I.R. Do vaginal lactobacilli prevent preterm labour? / I.R. Kotze, H.J. Odendaal, J.J. Joubert // *S Afr Med J.* — 1997. — Vol. 87, № 8. — P. 1011–1013.
232. Kramer M.S. Etiologic determinants of abruption placentae / M.S. Kramer, R.H. Usher, R. Pollak // *Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 89. — P. 221–226.
233. Kundsın R.B. Ureaplasma urealyticum infection of the placenta in pregnancy that ended prematurely / R.B. Kundsın, A. Leviton // *Obstet Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 122–127.
234. Kurki T. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome / T. Kurki, A. Sivonen, O. Renkonen // *Obstet Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 173.
235. Ladfors L. Prelabor rupture of the membranes at or near term. Clinical and epidemiological studies. — Goteborg, 1999. — 78 p.
236. Ladfors L. Risk factors for neonatal sepsis in offspring of women with prelabor rupture of the membranes at 34–42 weeks / L. Ladfors, I. Tessin, L.A. Mattsson // *J Perinat Med.* — 1998. — Vol. 26, № 2. — P. 94–101.
237. Ladfors L. A randomised trial of two expectant managements of prelabour rupture of the membranes at 34 to 42 weeks / L. Ladfors, L.A. Mattsson, M. Eriksson // *Br J Obstet Gynaecol.* — 1996. — Vol. 103, № 8. — P. 755–762.
238. Lange A.P. Stimulation of labor in cases of premature rupture of the membranes at or near term. A consecutive randomized study of prostaglandin E₂-tablets and intravenous oxytocin / A.P. Lange, N.J. Secher, F.H. Nielsen // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1989. — Vol. 160, № 2. — P. 207–210.
239. Lanser M.E. Opsonic fibronectin deficiency and sepsis. Cause or effect? / M.E. Lanser, T.M. Saba // *Ann Surg.* — 1982. — Vol. 195. — P. 340–345.
240. Lapido O. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements / O. Lapido // *Am J Clin Nutr.* — 2000. — Vol. 72, suppl. 1. — P. 280–290.
241. Larsen J., Goldkrand J. Intrauterine infection on an obstetric service. — *Obstet Gynecol.* — 1974. — Vol. 43. — P. 838–845.
242. Lawn J.E., Cousens S. 4 million neonatal death: when? Where? Why? // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9462. — P. 891–900.

243. Lee T., Carpenter M., Heber W.W., et al. Preterm premature rupture of membranes: risk of recurrent complication in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women // *Am J Obstet Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — P. 209-213.
244. Lelaidier C. Mifepristone for labour induction after previous caesarean section / C. Lelaidier, C. Baton, J.L. Benifla // *Br J Obstet Gynaecol.* — 1994. — Vol. 101, № 6. — P. 501-503.
245. Lelaidier C. The value of RU-486 (mifepristone) in medical indications of the induction of labor at term. Results of a double-blind randomized prospective study (RU-486 versus placebo) / C. Lelaidier, J.L. Benifla, H. Fernandez // *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* — 1993. — Vol. 22, № 1. — P. 91-100.
246. Levinson M.E. Quantitative microflora of vagina / M.E. Levinson, L.C. Corman, E.R. Carrington, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1977. — Vol. 127, № 1. — P. 80-85.
247. Lin M.G. Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis / M.G. Lin, F.S. Nuthalapaty, A.R. Carver // *Obstet Gynecol.* — 2005. — Vol. 106, № 3. — P. 593-601.
248. Lin M.G. Transcervical Foley catheter with and without extraamniotic saline infusion for labor induction: a randomized controlled trial / M.G. Lin, K.J. Reid, M.R. Treaster, F.S. Nuthalapaty // *Obstet Gynecol.* — 2007. — Vol. 110, № 3. — P. 558-565.
249. Liu Y. CAD modeling of the birth process. Part II / Y. Liu, M. Scudder, M.L. Gimovsky // *Stud Helth Technol Inform.* — 1998. — Vol. 29. — P. 652-666.
250. Lo J.Y. Ruptured membranes at term: randomized, double-blind trial of oral misoprostol for labor induction / J.Y. Lo, J.M. Alexander, D.D. McIntire // *Obstet Gynecol.* — 2003. — Vol. 101, № 4. — P. 685-689.
251. Lockwood C. A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes // *Am J Obstet Gynecol.* — 1995. — Vol. 181. — P. 148-149.
252. Lockwood C. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery / C. Lockwood, I. Senyei, M. Duche, et al. // *N Engl J Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 669.
253. Loukovaara M.J. Serum highly sensitive C-reactive protein in preterm premature rupture of membranes / M.J. Loukovaara, H.V. Alftan, M.T. Kurki // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2003. — Vol. 110, № 1. — P. 26-28.
254. Lockett W.P. Amniogenesis in the early human and rhesus monkey embryos / W.P. Lockett // *Anat Rec.* — 1973. — Vol. 175. — P. 375.

255. Lukaszewski T. Polymorphism in the genes of Toll-like receptors type 2 and type 4 (TLR-2 and TLR-4) and the risk of premature rupture of the membranes-preliminary study / T. Lukaszewski, M. Barlik // *Ginekol Pol.* — 2009. — Vol. 80, № 12. — P. 914-919.
256. Mackenzie A.P. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression / A.P. Mackenzie, F. Schatz, G. Krikun // *Am J Obstet Gynecol.* — 2004. — Vol. 191, № 6. — P. 1996-2001.
257. Maclean M.A. Shoulder dystocia / M.A. Maclean // *Br J Obstet Gynecol.* — 1999. — Vol. 2. — P. 182-186.
258. Magwali T.E. Prophylactic augmentin in prelabor preterm rupture of the membranes / T.E. Magwali, T. Chipato, P. Majoko // *Int J Gynaecol Obstet.* — 1999. — Vol. 65. — P. 261-265.
259. Mahmood T.A. A randomized trial of management of pre-labor rupture of membranes at term in multiparous women using vaginal prostaglandin gel / T.A. Mahmood, M.J. Dick // *Obstet Gynecol.* — 1995. — Vol. 85, № 1. — P. 71-74.
260. Mahmood T.A. Role of prostaglandin in the management of prelabour rupture of the membranes at term / T.A. Mahmood, M.J. Dick, N.C. Smith // *Br J Obstet Gynaecol.* — 1992. — Vol. 99, № 2. — P. 112-117.
261. Malak T. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site / T. Malak, S. Bell // *Br J Obstet Gynaecol.* — 1994. — Vol. 101. — P. 375.
262. Massil H.Y. A comparison of oral prostaglandin E₂ tablets with intravenous oxytocin for stimulation of labor after premature rupture of membranes at term / H.Y. Massil, A.C. Baker, P.M. O'Brien // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1988. — Vol. 67, № 8. — P. 703-709.
263. Mathews F. Antioxidants and preterm prelabour rupture of the membranes / F. Mathews, A. Neil // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112. — P. 588-594.
264. Matsuda Y. Effects of antibiotic treatment on the concentrations of interleukin-6 and interleukin-8 in cervicovaginal fluid / F. Mathews, A. Neil, H. Nakano // *Fetal Diagn Ther.* — 2002. — Vol. 17, № 4. — P. 228-232.
265. Mazha S.B. Trial of extra amniotic saline infusion with oxytocin versus prostaglandin E₂ pessary for induction of labor / S.B. Mazhar, R. Imran, K. Alam // *J Coll Physicians Surg Pak.* — 2003. — Vol. 13. — P. 317-20.
266. Mc Caul J.F. Premature rupture of membranes at term with an unfavorable cervix: comparison of expectant management, vaginal prostaglandin, and oxytocin induction / J.F. Mc Caul, L.W. Rogers, K.G. Perry // *South Med J.* — 1997. — Vol. 90. — P. 1229-1233.

267. Mc Gill J. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term / J. Mc Gill, A. Shetty // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2007. — Vol. 96. — P. 80–84.
268. Mc Gregor J. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity / J. Mc Gregor, J.L. French, D. Lawellin, et al. // *Obstet Gynecol.* — 1987. — Vol. 69. — P. 167.
269. Medina T.M., Hill D.A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Florida Hospital // *Am Family Phys.* — 2006. — Vol. 73, № 4. — P. 659–664.
270. Meis P.J. The preterm prediction study: significance of vaginal infections / P.J. Meis, R.L. Goldenberg // *Am J Obstet Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1231–1235.
271. Melingos S., Messinis I. Influence of meteorological factors on premature rupture of fetal membranes // *Lancet.* — 1978. — Vol. 2. — P. 435.
272. Menon R, Mc Intyre 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. — P. 1609–1615.
273. Mercer B.M. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial / B.M. Mercer, M. Miodovnic // *JAMA.* — 1997. — Vol. 2. — P. 989–995.
274. Mercer B.M. Management of preterm premature rupture of the membranes / B.M. Mercer // *Clin Obstet Gynecol.* — 1998. — Vol. 41. — P. 870–882.
275. Mercer B.M. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial / B.M. Mercer, L.G. Crocker, N.M. Boe, B.M. Sibai // *Am J Obstet Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 775–782.
276. Mercer B.M., Goldenberg R.L., et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing // *Am J Obstet Gynecol.* — 2000. — Vol. 183. — P. 738–745.
277. Michaelis S.A. The transcription factor Ets-1 is expressed in human amniochorionic membranes and is up-regulated in term and preterm premature rupture of membranes / S.A. Michaelis, A.F. Okuducu, N.M. Sarioglu, et al. // *J Perinat Med.* — 2005. — Vol. 33. — P. 314–319.
278. Milasinović L. Premature rupture of the fetal membranes — an active or expectant approach in management of this obstetrical problem / L. Milasinović, G. Radeka, D. Petrović // *Med Pregl.* — 1998. — Vol. 51. — P. 346–349.
279. Milasinović L. Prostaglandins in the induction of labor at term with premature rupture of fetal membranes / L. Milasinović, P. Vuleta, G. Radeka // *Med Pregl.* — 1997. — Vol. 50. — P. 175–180.

280. Miller J.M. The microbiology of premature rupture of the membranes / J.M. Miller, J.G. Pastorek // *Clin Obstet Gynecol.* — 1996. — Vol. 29. — P. 739–757.
281. Møller M. Oxytocin- or low-dose prostaglandin F₂ alpha-infusion for stimulation of labor after primary rupture of membranes. A prospective, randomized trial / M. Møller, A.C. Thomsen, J. Sørensen // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1987. — Vol. 66. — P. 103–106.
282. Morales W.J. Expectant management of rupture of membranes at term / W.J. Morales, A.J. Lazar // *South Med J.* — 1986. — Vol. 79. — P. 955–958.
283. Morgan Ortiz F Misoprostol and oxytocin for induction of cervical ripening and labor in patients with term pregnancy and premature membrane rupture / F. Morgan Ortiz, J. Báez Barraza, E. Quevedo Castro, et al. // *Ginecol Obstet Mex.* — 2002. — Vol. 70. — P. 469–476.
284. Morrison J. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery / J. Morrison, J. Albert, B. McLaughlin, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1993. — Vol. 168. — P. 538.
285. Mosher D.F. Changes in plasma cold-insoluble globulin concentration during experimental Rocky Mountain spotted fever infection in rhesus monkeys / D.F. Mosher // *Thrombos Res.* — 1976. — Vol. 9. — P. 37–45.
286. Mozurkewich E. Management of premature rupture of membranes at term: an evidence-based approach / E. Mozurkewich // *Clin Obstet Gynecol.* — 1999. — Vol. 42. — P. 749–756.
287. Mozurkewich E. Prelabor rupture of membranes at term: induction techniques / E. Mozurkewich // *Clin Obstet Gynecol.* — 2006. — Vol. 49. — P. 672–683.
288. Mozurkewich E.L. Premature rupture of membranes at term: a meta-analysis of three management schemes / E.L. Mozurkewich, F.M. Wolf // *Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 89. — P. 1035–1043.
289. Mursch-Edlmayr G. Obstetric management in premature rupture of the fetal membranes at the Linz Regional Gynecologic Clinic / G. Mursch-Edlmayr, P. Hintermüller, T. Bohaumilitzky, H. Fröhlich // *Gynakol Rundsch.* — 1989. — Vol. 29, suppl. 2. — P. 166–168.
290. Murtha A.P. Maternal serum cytokines in preterm premature rupture of membranes / A.P. Murtha, T. Sinclair, E.R. Hauser, et al. // *Obstet Gynecol.* — 2007. — Vol. 195. — P. 510–515.
291. Naef R.W. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management / R.W. Naef, J.R. Allbert, E.L. Ross // *Am J Obstet Gynecol.* — 1998. — Vol. 178, № 1, pt. 1. — P. 126–130.
292. Naeye R., Dellinger W. Fetal and maternal features of antenatal bacterial infections // *Pediatrics.* — 1971. — Vol. 48. — P. 733–739.

293. Naeye R.E. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes / R.E. Naeye // *Obstet Gynecol.* — 1982. — Vol. 60. — P. 93.
294. Natale R. Management of premature rupture of membranes at term: randomized trial / R. Natale, J.K. Milne, M.K. Campbell, P.G. Potts // *Am J Obstet Gynecol.* — 1994. — Vol. 171, № 4. — P. 936-939.
295. Neil A. Matrix metalloproteinases-9 in preterm and term human parturition / A. Neil, R. Roberto // *J Maternal-Fetal Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 213-219.
296. Neilson J.P. Mifepristone for induction of labor // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2000. — Vol. 4. — P. 28-65.
297. Newton E.R. Bacterial vaginosis and intraamniotic infection / E.R. Newton, J. Piper, W. Peairs // *Am J Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 672-677.
298. Newton E.R. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes / E.R. Newton, M. Clark // *Obstet Gynecol.* — 1988. — Vol. 71, № 2. — P. 198-202.
299. Nuthalapaty F.S. The relationship between practice setting and management of preterm premature rupture of membranes / F.S. Nuthalapaty, K.D. Ramin, G. Lu, et al. // *Matern Fetal Neonatal Med.* — 2005. — Vol. 18, № 1. — P. 53-57.
300. Oger S. Evidence for a role of phosphodiesterase 4 in lipopolysaccharide-stimulated prostaglandin E₂ production and matrix metalloproteinase-9 activity in human amniochorionic membranes / S. Oger, C. Mehats, E. Dallot, et al. // *J Immunol.* — 2005. — Vol. 174, № 12. — P. 8082-8089.
301. Ogino M. Establishment of a prediction method for premature rupture of membranes in term pregnancy using active ceruloplasmin in cervicovaginal secretion as a clinical marker / M. Ogino, S. Hiyamuta, M. Takatsuji-Okawa // *J Obstet Gynaecol Res.* — 2005. — Vol. 31, № 5. — P. 421-426.
302. Ohke M. The role of fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic patients / M. Ohke, et al. // *Acta Med Okayama.* — 2001. — Vol. 55, № 2. — P. 83-89.
303. Olofsson P. How Swedish obstetricians manage premature rupture of the membranes in preterm gestations // *Am J Obstet Gynecol.* — 1988. — Vol. 159, № 5. — P. 1028-1034.
304. Oppenheim J.J. Alarmins: chemotactic activators of immune responses / J.J. Oppenheim, D. Yang // *Curr Opin Immunol.* — 2005. — Vol. 17, № 4. — P. 359-365.
305. Ota A. Changes in matrix metalloproteinase 2 activities in amniochorions during premature rupture of membranes / A. Ota, H. Yonemoto, A. Someya, et al. // *Gynecol Invest.* — 2006. — Vol. 13, № 8. — P. 592-597.

306. Oyen M.L. Premature rupture of the fetal membranes: is the amnion the major determinant? / M.L. Oyen, S.E. Calvin, D.V. Landers // *Am J Obstet Gynecol.* — 2006. — Vol. 195, № 2. — P. 510–515.
307. Ozden S. Intravaginal misoprostol vs. expectant management in premature rupture of membranes with low Bishop score at term / S. Ozden, M.N. Delikara, et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2002. — Vol. 77, № 2. — P. 109–115.
308. Pankov R. Fibronectin at a glance / R. Pankov, K.M. Yamada // *J Cell Sci.* — 2002. — Vol. 115. — P. 3861–3863
309. Papanikolaou E.G. Comparison of misoprostol and dinoprostone for elective induction of labour in nulliparous women at full term: a randomized prospective study / E.G. Papanikolaou, N. Plachouras, A. Drougia // *Reprod Biol Endocrinol.* — 2004. — Vol. 27, № 2. — P. 70.
310. Park J.S., et al. The relationship preterm premature rupture of membranes // *Am J Obstet Gynecol.* — 2001. — Vol. 184. — P. 459–462.
311. Park J.S. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes / J.S. Park, B.H. Yoon, R. Romero // *Am J Obstet Gynecol.* — 2001. — Vol. 184. — P. 459–462.
312. Park K.H. Comparative study of induction of labor in nulliparous women with premature rupture of membranes at term compared to those with intact membranes: duration of labor and mode of delivery / K.H. Park, J.S. Hong, J.K. Ko // *Obstet Gynaecol Res.* — 2006. — Vol. 32, № 5. — P. 482–488.
313. Park S.H. Neonatal brain damage following prolonged latency after preterm premature rupture of membranes / S.H. Park, H.J. Kim, J.H. Yang, et al. // *J Korean Med. Sci.* — 2006. — Vol. 21, № 3. — P. 485–489.
314. Parry-Jones E., Priya S. A study of the elasticity and tension of fetal membranes and of the relation of the gestational sac to the area of the uterine cavity // *Br J Obstet Gynecol.* — 1976. Vol. 83. — P. 205–212.
315. Parry S. Premature rupture of the fetal membranes / S. Parry, J.F. Strauss // *New England J Med.* — 1998. — Vol. 338, № 10. — P. 663–670.
316. Perkins R.P. Histologic chorioamnionitis in pregnancies of various gestational ages: implications in preterm rupture of membranes / R.P. Perkins, S.M. Zhou, C. Butler, B.J. Skipper // *Obstet Gynecol.* — 1987. — Vol. 70, № 6. — P. 856–860.
317. Perni S.C. Clara cell protein 16 concentration in mid-trimester amniotic fluid: association with fetal gender, fetal G>A +38 CC16 gene polymorphism and pregnancy outcome / S.C. Perni, S. Vardhana // *J Reprod Immunol.* — 2005. — Vol. 68. — P. 85–90.
318. Phan T.M. Role of fibronectin and fibrinogen in healing of corneal epithelial scrape wounds / T.M. Phan, et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 1989. — Vol. 30, № 3. — P. 377–385.

319. Polishuk W., Kohane S. The physical properties of fetal membranes // *Obstet Gynecol.* — 1962. — Vol. 20. — P. 204–210.
320. Price C.P. Development of a New Microparticle-Enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein / C.P. Price, A.K. Trull, D. Berry E.G. Gorman // *J Immunol Methods.* — 1987. — Vol. 99. — P. 205–211.
321. Przybylowska K. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 gene promoter in colorectal cancer / K. Przybylowska, J. Blasiak // *Experimental Oncology.* — 2002. — Vol. 24. — P. 25–27.
322. Rabl M., Joura E.A., Yucel Y., Egarter C. Randomized trial of vaginal prostaglandin E₂ for induction of labor. Insert vs. tablet // *J Reprod Med.* — 2002 Feb. — Vol. 47, № 2. — P. 15–9.
323. Ray D.A. Prostaglandin E₂ for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term / D.A. Ray, T.J. Garite // *Am J Obstet Gynecol.* — 1992. — Vol. 166. — P. 836–843.
324. Regan J.A. Colonization with group b streptococci in pregnancy and adverse outcome, vip study group / J.A. Regan, M.A. Klebanoff, R.P. Nugent // *Am J Obstet Gynecol.* — 1996. — Vol. 174, № 4. — P. 1354–1360.
325. Reichler A. Induction of labor / A. Reichler, Y. Romem, M.Y. Divon // *Curr Opin Obstet Gynecol.* — 1995. — Vol. 7, № 6. — P. 432–436.
326. Rey G. Toll-receptor 4 Asp299Gly polymorphism and its association with preterm birth and premature rupture of membranes in a South American population / G. Rey, F. Skowronek // *Mol Hum Reprod.* — 2008. — Vol. 14. — P. 555–559.
327. Richter J., Henry A., Ryan G. Amniopatch procedure after previable iatrogenic rupture of the membranes: a two-center review // *Prenat Diagn.* — 2013. — Vol. 4, № 33. — P. 391–396.
328. Romanik M. Frequency, diagnostic criteria and consequences of bacterial vaginosis in pregnant women / M. Romanik, G. Martirosian // *Przegl Epidemiol.* — 2004. — Vol. 58, № 3. — P. 547–553.
329. Romero R. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes / R. Romero, T. Chaiworapongsa, J. Espinoza // *Am J Obstet Gynecol.* — 2002. — Vol. 187. — P. 1125–1130.
330. Romero R. Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestation with preterm labor / R. Romero, U.F. Shamma, C. Avila, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1990. — Vol. 163. — P. 757–761.
331. Romero R. Premature Rupture of the Membrane / R. Romero, N. Athaude // *Med Fet Mother.* — 2nd ed. — Philadelphia, 1999. — P. 1581–1616.
332. Romero R. A comparative study of the diagnostic performances of amniotic fluid glucose, WBC count, interleukin-6, and Gram stain in detec-

- tion of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes / R. Romero, B. Yoon, M. Mazor, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1993. — Vol. 159. — P. 661.
333. Romero R. Amniotic fluid elastase and secretory leukocyte protease natural inhibitor during labor, rupture of membranes and intrauterine infection / R. Romero, R. Gornes, R. Helming, et al. // Forty first Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation: scientific abstr., March 22-26, 1994. — P. 193.
334. Romoff A. Shoulder dystocia: lessons from the past and emerging concept // *Clin Obstet Gynecol.* — 2000. — Vol. 43, № 2. — P. 226-235.
335. Rosenberg V.A., Buhimschi I.A., Dulay A.T., et al. Modulation of amniotic fluid activin-A and inhibin-A in women with preterm premature rupture of the membranes and infection-induced preterm birth // *Am J Reprod Immunol.* — 2012. — Vol. 67. — P. 122-131.
336. Ruiz G. Plasmatic concentrations of fibronectin as marker of clinical course among septic patients / G. Ruiz, et al. // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* — 2001. — Vol. 19, № 3. — P. 93-98.
337. Ruoslahti E. Molecular and biological interactions of fibronectin / E. Ruoslahti, et al. // *J Invest Dermatol.* — 1982. — Vol. 79, suppl. 1. — P. 65-68.
338. Saini S. C-reactive proteins as an indicator of sub-clinical infection in cases of premature rupture of membranes / S. Saini, N. Goel, M. Sharma, B. Arora // *Indian J Pathol Microbiol.* — 2003. — Vol. 46, № 3. — P. 515-516.
339. Salminen A. Genetic association of SP-C with duration of preterm premature rupture of fetal membranes and expression in gestational tissues / A. Salminen, R. Paananen, M.K. Karjalainen // *Ann Med.* — 2009. — Vol. 41, № 8. — P. 629-642.
340. Sanchez-Ramos L. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study / L. Sanchez-Ramos, A.H. Chen, A.M. Kaunitz, et al. // *Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 89. — P. 909-912.
341. Santhanam U. Cytokines in normal and abnormal parturition: elevated amniotic fluid interleukin-6 in women with premature rupture of membranes associated with intrauterine infection / U. Santhanam, C. Avila, R. Romero, et al. // *Cytokine.* — 1991. — Vol. 3. — P. 155.
342. Savasan Z.A., Romero R., Chaiworapongsa T. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes // *J Mater-Fetal Neonatal Med.* — 2010. — Vol. 23, № 8. — P. 828-841.
343. Savits D.A. Influens of gestation age on the time from spontaneous rupture of membranes to the onset of labor / D.A. Savits, C.V. Ananth,

E.R. Luther, J.M. Thorp // *Am J Perinatol.* — 1997. — Vol. 14. — P. 129–133.

344. Seaward P.G. International Multicentre Term Prelabor Rupture of Membranes Study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term / P.G. Seaward, M.E. Hannah, T.L. Myhr, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 177, № 5. — P. 1024–1029.
345. Sebire N. Choriondecidual inflammatory syndromic is the leading, and under recognised, cause of early preterm delivery and second trimester miscarriage // *J Med Hypotheses.* — 2001. — Vol. 4. — P. 497–500.
346. Seniu O. The quantitative determination of CRP by latex agglutination photometric assay / O. Seniu, Y. Takagi, K. Gomi, et al. // *Jap J Clin Lab Automation.* — 1983. — Vol. 8. — P. 161–165.
347. Seong H.S. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor / H.S. Seonge, S.E. Lee // *Obstet Gynecol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 375–379.
348. Shalev E. Comparison of 12- and 72-hour expectant management of premature rupture of membranes in term pregnancies / E. Shalev, D. Peleg, S. Eliyahu // *Obstet Gynecol.* — 1995. — Vol. 85, № 5, pt. 1. — P. 766–768.
349. Shenderov B.A. Antibiotics and probiotics are two sides of the same chemotherapy medal / B.A. Shenderov, M.A. Manvelova // 5 Scientific Meeting The European Society of Chemotherapy Infectious Diseases. — Saint Petersburg, 1997. — P. 47.
350. Shetty A. Active management of term prelabour rupture of membranes with oral misoprostol / A. Shetty, K. Stewart, G. Stewart // *BJOG.* — 2002. — Vol. 109, № 12. — P. 1354–1358.
351. Shim S.S. C-reactive protein concentration in vaginal fluid as a marker for intra-amniotic inflammation/infection in preterm premature rupture of membranes / S.S. Shim, R.Romero, J.K. Jun // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2005. — Vol. 18, № 6. — P. 417–422.
352. Shobokshi A. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intra-uterine infection / A. Shobokshi, M. Shaarawy // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2002. — Vol. 79, № 3. — P. 209–215.
353. Sikorski R. Zinc status in women with premature rupture of membranes at term / R. Sikorski, T. Juskiewicz, T. Paszkowski // *Obstet Gynecol.* — 1990. — Vol. 76. — P. 675.
354. Simpson J. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements / J. Simpson, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1742.

355. Skinner S.M. Glycosaminoglycans and collagen in human amnion from pregnancies with and without premature rupture of the membranes / S.M. Skinner, G.C. Liggins // J Dev Physiol. — 1981. — Vol. 3. — P. 111.
356. Smith B., Maloney A. Fetal lung maturation. The amniotic fluid cortisol/cortison ration in preterm human delivery and the risk of respiratory distress syndrome // Obstet Gynecol. — 1977. — Vol. 49. — P. 527–531.
357. Smith M. Management of PROM at term // J Fam Pract. — 1997. — Vol. 45, № 3. — P. 198–199.
358. Sperling L.S. Management of prelabor rupture of membranes at term. A randomized study / L.S. Sperling, A.L. Schantz, A. Wählin, et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. — 1993. — Vol. 72, № 8. — P. 627–632.
359. Spinillo A. Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes / A. Spinillo, S. Nicola, G. Piazzzi, et al. // Int J Obstet Gynecol. — 1994. — Vol. 47. — P. 7.
360. Srinivas S.K. Preterm premature rupture of the fetal membranes: current concepts / S.K. Srinivas, G.A. Macones // Minerva Ginecol. — 2005. — Vol. 57, № 4. — P. 389–396.
361. Steel J.H. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor / J.H. Steel, S. Malatos, N. Kennea, et al. // Pediatr Res. — 2005. — Vol. 57, № 3. — P. 404–411.
362. Steel J.H. Maternal origin of inflammatory leukocytes in preterm fetal membranes, shown by fluorescence *in situ* hybridisation / J.H. Steel, K. O'donoghue, N.L. Kennea, et al. // Placenta. — 2005. — Vol. 26. — P. 672–677.
363. Stenlund P.M. Induction of labor with mifepristone — a randomized, double-blind study versus placebo / P.M. Stenlund, G. Ekman, A.R. Aedo, M. Bygdeman // Acta Obstet Gynecol Scand. — 1999. — Vol. 78. — P. 793–798.
364. Stevens L. Fibronectin in severe sepsis / L. Stevens, T. Clemmer, R. Laub, et al. // Surg Gynecol Obstet. — 1986. — Vol. 162. — P. 222–228.
365. Stuart E.L. Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membrane rupture in women / E.L. Stuart, G.S. Evans, Y.S. Lin // Biol Reprod. — 2005. — Vol. 72, № 1. — P. 230–235.
366. Sturlese E. Early induction of labor with PGE2-intravaginal gel in premature rupture of membranes / E. Sturlese, A. Tripodi, G. Retto // Clin Exp Obstet Gynecol. — 2001. — Vol. 28, № 3. — P. 173–175.
367. Su H. Mifepristone for induction of labor / H. Su, E. Li, L. Weng // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 1996. — Vol. 31. — P. 676–680.
368. Tampakoudis P. Prophylactic administration of amoxicillin and clavulanic acid in pregnant women with premature rupture of the membranes / P. Tam-

- pakoudis, J. Kalachanis, G. Grimbizis, A. Andreu // *J Chemother.* — 1996. — Vol. 8, № 4. — P. 290–294.
369. Tamsen L. Premature rupture of the membranes — intervention or not / L. Tamsen, S. Lyrenäs, S. Cnattingius // *Gynecol Obstet Invest.* — 1990. — Vol. 29, № 2. — P. 128–131.
370. Tan B.P. Oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term / B.P. Tan, M.E. Hannah // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2007. — Vol. 18, № 2. — CD000157.
371. Tejero E. Collagen synthesis during pregnancy, vitamin C availability, and risk of premature rupture of fetal membranes / E. Tejero, O. Perichart, F. Pfeffer // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2003. — Vol. 81, № 1. — P. 29–34.
372. Thomas W., Speer Ch. P. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? // *Neonatology.* — 2011. — Vol. 99. — P. 177–187.
373. Trautmann M., Dudley D. Amnion cell biosynthesis of interleukin-8. Regulation by inflammatory cytokines // *J Cell Physiol.* — 1992. — Vol. 153. — P. 38.
374. Vadillo-Ortega F. 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase 9) activity in human chorion increases with labor / F. Vadillo-Ortega, G. Gonzalez-Avila, E. Furth // *Am J Pathol.* — 1995. — Vol. 146. — P. 148.
375. Vadillo-Ortega F. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes / F. Vadillo-Ortega, G. Gonzalez-Avila, S. Karchmer // *Obstet Gynecol.* — 1990. — Vol. 75, № 1. — P. 84–88.
376. Vadillo-Ortega F. Role of matrix metalloproteinases in preterm labour / F. Vadillo-Ortega, G. Estrada-Gutierrez // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112, suppl. 1. — P. 19–22.
377. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circulation Research.* — 2003. — Vol. 92. — P. 827–839.
378. Wagner M.V. A comparison of early and delayed induction of labor with spontaneous rupture of membranes at term / M.V. Wagner, V.P. Chin, C.J. Peters // *Obstet Gynecol.* — 1989. — Vol. 74, № 1. — P. 93–97.
379. Wall P.D. Preterm premature rupture of the membranes and antioxidants: the free radical connection / P.D. Wall, E.K. Pressman, J.R. Woods // *J Perinat Med.* — 2002. — Vol. 30, № 6. — P. 447–457.
380. Waller D.K. Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death / D.K. Waller, E.S. Lustig, G.C. Cunningham, et al. // *N Engl J Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 6–10.
381. Wang H. Functionally significant SNP MMP8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM) / H. Wang,

- S. Parry // *Hum Mol Genet.* — 2004. — Vol. 13, № 21. — P. 2659–2669.
382. Wang H. Genetic and epigenetic mechanisms combine to control MMP1 expression and its association with preterm premature rupture of membranes / H. Wang, M. Ogawa // *Hum Mol Genet.* — 2008. — Vol. 17, № 8. — P. 1087–1096.
383. Watanabe T. Effect of daily vaginal disinfection on duration of gestation after premature rupture of the membranes and on infant outcome / T. Watanabe, H. Minakami, S. Matsubara, et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* — 1998. — Vol. 24, № 4. — P. 285–290.
384. Weiss A. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes / A. Weiss, S. Goldman // *Front Biosci.* — 2007. — Vol. 12. — P. 649–659.
385. Weng L. Histological study of uterine cervix during termination of early pregnancy by mifepristone and prostaglandins / L. Weng, L. Jiao, X. Tang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 1995. — Vol. 30, № 9. — P. 522–525.
386. Westergaard J.G. Use of oral oxytocin for stimulation of labor in cases of premature rupture of the membranes at term. A randomized comparative study of prostaglandin E₂ tablets and demoxytocin resoriblets / J.G. Westergaard, A.P. Lange, G.T. Pedersen // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1983. — Vol. 62, № 2. — P. 111–116.
387. Wigglesworth J.S. Fetal lung growth in congenital laryngeal atresia / J.S. Wigglesworth, R. Desai, A.A. Hyslop // *Pediatr Pathol.* — 1987. — Vol. 7. — P. 515.
388. Willecke K. Eiberger J., Degen J., et al. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome // *Biological chemistry.* — 2002. — Vol. 383, № 5. — P. 725–737.
389. Wing D.A. A comparison of orally administered misoprostol to intravenous oxytocin for labor induction in women with favorable cervical examinations / D.A. Wing, M.J. Fassett, C. Guberman // *Am J Obstet Gynecol.* — 2004. — Vol. 190, № 6. — P. 1689–1694.
390. Wing D.A. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction / D.A. Wing, M.R. Park, R.H. Paul // *Obstet Gynecol.* — 2000. — Vol. 95, № 6, pt. 1. — P. 905–908.
391. Wing D.A. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation / D.A. Wing, R.H. Paul // *Am J Obstet Gynecol.* — 1998. — Vol. 179, № 1. — P. 94–99.
392. Wing D.A. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial / D.A. Wing, M.J. Fassett, D.R. Mishell // *Obstet Gynecol.* — 2000. — Vol. 96, № 4. — P. 543–548.

393. Witt A. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity / A. Witt, A. Berger, C.J. Gruber, et al. // *J Perinat Med.* — 2005. — Vol. 33, № 1. — P. 22–26.
394. Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal // *Infect Dis Obstet Gynecol.* — 2005. — Vol. 1, № 3. — P. 179–181.
395. Woessner J.F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling // *FASEB J.* — 1991. — Vol. 5. — P. 2145–2154.
396. Wolff K. Balloon catheter for induction of labor in nulliparous women with prelabor rupture of the membranes at term. A preliminary report / K. Wolff, M.L. Swahn, M. Westgren // *Gynecol Obstet Invest.* — 1998. — Vol. 46, № 1. — P. 1–4.
397. Yancey M.K. Prelabor Rupture of Membranes at Term: Induce or Wait? / M.K. Yancey // *Medscape Womens Health.* — 1996. — Vol. 1, № 11. — P. 2.
398. Yancey M.K. Penpartum infection associated with vaginal group b streptococcal colonization / M.K. Yancey, P. Duff, P. Clark, et al. // *Obstet Gynecol.* — 1994. — Vol. 84, № 5. — P. 816–819.
399. Yonemoto H. Changes in matrix metalloproteinase MMP-2 and MMP-9 in the fetal amnion and chorion during gestation and at term and preterm labor / H. Yonemoto, C.B. Young, J.T. Ross, et al. // *Placenta.* — 2006. — Vol. 27. — P. 669–677.
400. Zamzami T.Y. Prelabor rupture of membranes at term in low-risk women: induce or wait? // *Arch Gynecol Obstet.* — 2006. — Vol. 273, № 5. — P. 278–282.
401. Zerlauth G. Plasma fibronectin as a marker for cancer and other diseases / G. Zerlauth, G. Wolf // *Am J Med.* — 1984. — Vol. 77, № 4. — P. 685–689.
402. Zeteroglu S. Induction of labor with misoprostol in pregnancies with advanced maternal age / S. Zeteroglu, G.H. Sahin, H.A. Sahin // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2006. — Vol. 129. — P. 140–144.
403. Zhang H.D. Study on the relationship between copper, lysyl oxidase and premature rupture of membranes / H.D. Zhang, H.C. Chen, L.F. Shan // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2006. — Vol. 41, № 1. — P. 7–11.
404. Zhestkov A.V. Immunological changes in dust-induced lung diseases // *Gig Sanit.* — 2000. — Vol. 6. — P. 30–33.
405. Ziaei S. Effect of bacterial vaginosis on premature rupture of membranes and related complications in pregnant women with a gestational age of 37–42 weeks / S. Ziaei, M. Sadrkhanlu // *Gynecol Obstet Invest.* — 2006. — Vol. 61, № 3. — P. 135–138.

406. Zlatnik F. Management of premature rupture of membranes at term // Obstet Gynecol Clin North Am. — 1992. — Vol. 19, № 2 — P. 353.
407. Zou L. The value of the soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in maternal serum for determination of occult chorioamnionitis in premature rupture of membranes / L. Zou, H. Zhang, J. Zhu // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. — 2004. — Vol. 24, № 2. — P. 154–157.

akusher-lib.ru