

Т.П. Князева

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Представлен литературный обзор об этиологии и факторах риска преждевременного разрыва плодных оболочек. В статье рассматриваются факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при доношенном и недоношенном сроке беременности. Представлены данные о полиморфизме некоторых генов, связанных с преждевременным разрывом плодных оболочек. Для прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод и проведения мер его профилактики необходимо учитывать факторы риска данной патологии.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, беременность, генитальная инфекция.

Т.Р. Knyazeva

CAUSES AND RISK FACTORS OF PREMATURE RUPTURE MEMBRANES

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The literature review on the etiology and risk factors of premature rupture of membranes is presented. This article discusses the risk factors of premature rupture of membranes at term and preterm gestation. The data on polymorphism of some genes associated with premature rupture of membranes are analyzed. Risk factors of this disease must be considered to predict and to prevent premature rupture of membranes.

Key words: premature rupture of membranes, pregnancy, genital infection.

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) представляет собой одну из наиболее важных проблем в акушерской практике. Актуальность ее неоспорима ввиду увеличения материнской заболеваемости, неонатальной заболеваемости и смертности.

Преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) называется спонтанный разрыв плодного пузыря до начала регулярных схваток. Ряд авторов называют это состояние «преждевременный разрыв плодных оболочек», что соответствует европейскому термину «premature rupture of membranes».

Роды, осложненные преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности, составляют по разным данным от 8,2 % до 19,6 %, при преждевременных родах (до 37 недель гестации) – от 5 до 35 % и не имеют тенденции к снижению. Следует также отметить, что ПИОВ имеет тенденцию к повторному развитию в последующих родах с частотой до 20-32 % [1]. По данным американской коллегии акушеров-гинекологов, разрыв плодных оболочек при беременности до 37 недель осложняет 2-4 % беременностей одним плодом и 7-20 % при многоплодии [11].

Несмотря на объем накопленных знаний о причинах ПРПО, до настоящего времени остается открытым вопрос об этиологии и группе риска данного осложнения беременности [1, 15].

Околоплодные воды, или амниотическая жидкость, являются биологически активной средой, окружающей плод. На протяжении всей беременности околоплодные воды выполняют самые разнообразные функции, обеспечивая нормальное функционирование системы мать—плацента—плод.

ПРПО происходит, если устойчивость амниона к давлению снижается, что может иметь разные причины. Неповрежденный амнион с достаточным количеством амниотической жидкости необходим не только для развития плода (легких, движений), а также защищает плод от восходящей инфекции. Конечно, это может быть следствием механического напряжения мембраны. Например, во время родов, при многоплодной беременности или многоводии. Однако возможной причиной может явиться уменьшение сопротивления амниона. Начиная с 20 недели беременности, уменьшается синтез коллагена (уменьшение коллагена-мРНК) и снижается выработка коллаген-стабилизирующих ферментов, таких как лизилоксидаза. Другим механизмом является увеличение разрушения коллагена конкретными матричными металлопротеиназами (ММП), в основном ММП-1, -8 и -9 (специфические ингибиторы роста ткани). Роды при хориоамнионите приводят к дисбалансу уровня матричных металлопротеиназ. Повышенная способность коллагена к растворению приводит к разрушению амниона и, следовательно, к снижению сопротивления мембраны [10, 40].

До настоящего момента существуют различные концепции относительно этиологии и факторов риска развития преждевременного разрыва плодных оболочек, согласно которым наиболее часто инициирующими механизмами развития указанной патологии являются внутриутробное инфицирование плода, нейроэндокринная патология, аутоиммунные процессы в системе мать—плацента—плод, различные формы экстрагенитальной патологии матери и др. Однако, как известно, одной из закономерностей развития пато-

логических состояний и болезней различного генеза является динамическая смена причинно-следственных отношений, когда вслед за пусковыми механизмами развития патологии включаются типовые патологические процессы и реакции, обеспечивающие реализацию эфферентных звеньев развития патологии.

Изучение механизма разрыва плодных оболочек на тканевом и клеточном уровне позволило выявить в области разрыва оболочек измененную зону, которая морфологически характеризовалась утолщением соединительнотканного компонента, истончением слоя цитотрофобласта и децидуальной оболочки, а также разрушением связи между амнионом и хорионом. На клеточном уровне в области разрыва оболочек обнаружены ферменты (фосфолипазы, эластазы, матрицы металлопротеиназы и/или других протеаз) и биологически активные вещества (эйкозаноиды, особенно простагландин класса E₂, цитокины). Указанные изменения аналогичны физиологическим, происходящим при разрыве оболочек в процессе своевременных родов, однако стимулы, провоцирующие разрыв оболочек при недоношенной и доношенной беременности, вероятнее всего, различны. Кроме того, причиной досрочного разрыва плодных оболочек следует считать влияние сосудистого эндотелиального фактора, тогда как местное воспаление возникает вторично после ПРПО [44].

Причинами ПРПО могут быть бактериальный вагиноз, многоплодная беременность, многоводие, преждевременное сокращение миометрия, кровотечение в I триместре беременности, никотиновая зависимость, преждевременные роды (ПР) или ПРПО в анамнезе. ПРПО происходит вследствие снижения устойчивости амниона к давлению.

Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) [32, 35] указывает на следующие **факторы риска**, приводящие к данному осложнению гестации: наличие в прошлом беременности (беременностей), окончившихся преждевременно с ПРПО; воспалительные заболевания половых органов матери и интраамниотическая инфекция; истмико-цервикальная недостаточность; инструментальное медицинское вмешательство; вредные привычки и заболевания матери; аномалии развития матки и многоплодная беременность; некоторые заболевания матери; травмы.

Факторами риска преждевременного излития околоплодных вод **при доношенном сроке** являются [13, 15, 20, 21, 33, 34, 35, 42]:

а) особенности акушерско-гинекологического анамнеза: аномалия развития матки, два искусственных аборта и более в анамнезе, два самопроизвольных аборта и более в анамнезе;

б) осложнения беременности: многоплодная беременность, угроза прерывания беременности на разных сроках, анемия беременных, тазовое предлежание плода, плацентарная недостаточность, перенесенная ОРВИ в разные сроки беременности, преэклампсия;

в) сопутствующие экстрагенитальные заболевания: сахарный диабет различных типов, воспалительные заболевания мочевыделительной системы.

В блоке факторов, отражающих акушерско-гинекологический анамнез, шанс ПРПО достоверно увеличивали самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности, предшествующие данному гестационному процессу, родовое излитие околоплодных вод в предыдущую беременность и аномалии развития матки.

У рожениц с многоплодием чаще встречается преждевременный разрыв плодных оболочек – в 44,4 %, тогда как в группе с одноплодной беременностью данное осложнение встречалось в 15,7 % случаях [39]. ПРПО достоверно чаще предшествуют клинически значимая угроза прерывания в I триместре беременности. Плацентарная недостаточность в группе с ПРПО, по сравнению с группой со своевременным излитием вод, встречается достоверно чаще в шесть раз. Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) также является достоверным предиктором ПРПО, увеличивая шанс последнего в 5 раз [13, 15, 20].

Тесно связаны с ПРПО воспалительные заболевания генитального тракта. Определено, что наличие бактериальной инфекции увеличивает шанс ПРПО в 3,2 раза. В исследованиях выявлено, что при ПРПО бактериальный вагиноз диагностирован в 58,8 % случаях, неспецифический бактериальный вагинит в 41,2 % наблюдениях. По данным литературы, в составе микрофлоры влагалища у беременных с ПРПО выявляют уреоплазмы, трихомонады, вирус простого герпеса, цитомегаловирус. Одной из основных причин ПРПО является восходящая вагинальная инфекция. Патологически инфекция приводит к усилению производства цитокинов и простагландинов (E₂ и F₂) и через каскад — к развитию родовой деятельности. Основными инфекционными агентами при ПРПО Т. Mohr называет: Streptococci группы В, E. coli, Fusobacteria, Peptostreptococci, Bacterioides, Ureaplasma urealyticum. Дисбиоз влагалища может предрасполагать к развитию ПРПО. Также можно с достаточной уверенностью утверждать, что одним из вариантов профилактики ПРПО, является нормализация микрофлоры при беременности, особенно в третьем триместре [4, 17, 23, 30].

Кишечный дисбиоз, сопутствующий длительным запорам, является одним из факторов развития или рецидивирования бактериального вагиноза и повышает риск развития осложнений беременности, родов, в том числе и преждевременного разрыва плодных оболочек [2]. При изучении особенностей течения родов выявлено, что ПРПО встречается чаще у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С [16].

Риск развития ПИОВ достоверно выше у повторно-беременных и повторнородящих пациенток, в то время как при перенашивании – достоверно снижен [5]. Биологическая неготовность организма к родам способствует преждевременному разрыву плодных оболочек в 75,6 % [20]. Установлена роль эктопии шейки матки в ПРПО в сроке беременности до 21-й недели [20].

Как известно, основными свойствами оксида азота является вазодилатация и обеспечение дезагрегирующего эффекта в отношении тромбоцитов, а также антиоксидантные и мембранопротекторные эффек-

ты. В связи с этим выявленное снижение уровня метаболитов оксида азота в крови беременных с ПРПО является одним из факторов риска развития вазоконстрикции и тромбофилии. Выявлена патогенетическая взаимосвязь между активацией процессов липопероксидации, проявляющейся избыточным накоплением в крови и околоплодных водах малонового диальдегида, диеновых конъюгатов на фоне относительной недостаточности антиоксидантной системы, и развитием дегенеративных процессов в амниотической и хориальной оболочках плода в условиях пролонгации беременности у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек [6, 7].

Было установлено, что чаще всего преждевременный разрыв амниотических оболочек у женщин с доношенной беременностью происходит при снижении уровня атмосферного давления от 722 мм рт. ст. до 711 мм рт. ст. [27].

В генезе родового разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности принимают участие множество факторов. Среди факторов риска спонтанного разрыва оболочек *при недоношенной беременности* условно выделены 3 группы: материнские, маточно-плацентарные и плодовые [2, 24, 29, 38, 42, 43].

К числу материнских факторов отнесены внебрачная беременность, низкий социально-экономический статус, вредные привычки (табак, наркотики), индекс массы тела менее 20 кг/м², дефицит получения с пищей меди и аскорбиновой кислоты, анемия, длительное лечение стероидами, начавшиеся преждевременные роды, нарушение содержания сосудистого коллагена. Большое значение придается преждевременному разрыву оболочек при недоношенной беременности в анамнезе. Повторение риска достигает 16-32 % по сравнению с 4 % в группе женщин с предшествующими неосложненными своевременными родами.

Из числа маточно-плацентарных факторов наибольшее значение придается аномалиям развития матки (перегородка в полости), преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (10-15 %), укорочению шейки матки во II триместре до 2,5 см вследствие прогрессирующей истмико-цервикальной недостаточности или предшествующей конизации шейки матки, растяжению матки, обусловленному многоводием или многоплодием, хориоамниониту, многократным влагалищным бимануальным или трансвагинальным ультразвуковым исследованиям.

Плодовые факторы риска связаны также с многоплодием.

Ятрогенные причины преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности встречаются редко и преимущественно в процессе инвазивных внутриматочных вмешательств.

В группу риска механического повреждения плодных оболочек во время выполнения диагностической или лечебной процедуры входят беременные, которым проводится амниоцентез, биопсия хориона, наложение швов на шейку матки при истмико-цервикальной недостаточности.

ПРПО при сроке гестации 22-37 недель является следствием действия множества причин, действующими по различным, но часто перекрывающимся пато-

физиологическим путям, и выделить доминирующий этиологический фактор не представляется возможным.

Как показали результаты исследований, преждевременное излитие околоплодных вод в сроки гестации 22-34-й недели закономерно сопровождается системной активацией процессов липопероксидации и чрезмерным накоплением в крови матери и околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, возрастанием показателя Oxystat, отражающего суммарное возрастание перекисей.

В патогенезе преждевременного излития околоплодных вод ключевое значение имеют следующие факторы: иммунологические: повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF в сыворотке крови и околоплодных водах; функционально-морфологические: повышение экспрессии матриксной металлопротеиназы-1 и снижение экспрессии ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в плодных оболочках [8, 25].

В течение последних 10 лет появились работы, в которых изучались полиморфизмы некоторых генов, связанных с ПРПО [3, 12, 14, 19].

Возможно выявить группу риска по развитию ПРПО в сроке гестации 30-36 недель в сочетании с наличием гетерозиготного аллельного варианта генов IL1Ra и гомозиготного аллельного варианта генов IL-4 и TNFα. Факторами риска преждевременного излития околоплодных вод служат снижение концентрации в материнской крови RA-IL-1β и повышение IL-1β, приводящие к повышению синтеза белков с провоспалительным действием, повышению концентрации в амниотической жидкости лактоферрина и IL-1β. Одновременно снижается уровень противовоспалительных протективных молекул γ-IF и RA-IL-1β в околоплодных водах [9, 25, 30, 37, 44].

Более 40 лет назад было высказано предположение, что потребление витамин С в составе пищевых добавок или витаминных препаратов может играть определенную роль в преждевременном разрыве плодных оболочек при сроке беременности менее 37 недель и являться ведущей причиной неонатальной смертности и заболеваемости новорожденных. Позднее это предположение получило экспериментальное подтверждение: выяснилось, что употребление витамин С в составе пищевых добавок и витаминных препаратов беременными женщинами напрямую связано с преждевременными родами вследствие разрыва плодных оболочек. В ходе исследований было установлено, что спонтанные преждевременные роды при употреблении пищевых добавок и витаминных препаратов с витамином С, более вероятны и часты у женщин, являющихся носителем гена SLC23A2 [19].

При преждевременном излитии околоплодных вод показатели экспрессии коллагена-VI в плодных оболочках по сравнению с группой со своевременным излитием вод достоверно не отличались. Выявлена корреляционная зависимость показателей уровня экспрессии MMP-1 в плодных оболочках и TNF в сыворотке периферической крови у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод [3, 36].

Это полиморфизмы генов основного комплекса гистосовместимости, полиморфизм коллагена 1 α 2, полиморфизм эндотелина и ингибитора серпин-пептидазы [14, 18, 22, 31, 36, 41].

Определена связь ПРПО с наличием полиморфизмов в генах системы гемостаза и обмена фолатов. Исследование показало, что полиморфизм в гене (PAI-I) (-675 5G/4G) является значимым фактором риска ПРПО при доношенной беременности: гетерозиготное носительство полиморфизма PAI-I увеличивает шанс ПРПО в 3,6 раза, гомозиготное в 1,7 раза. Выявлена высокая степень ассоциации гетерозиготного носительства PAI-I [-675 5G/4G] с ПРПО при сроке гестации менее 37 недель [18, 22].

Проведено генотипирование матерей и их новорожденных по двум полиморфным локусам гена эстрагенового рецептора. Наличие гаплотипа CG у плода следует рассматривать как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек. Маркером протективного гаплотипа у плода является генотип -351A/A. Полученные данные свидетельствуют о важной роли генотипа плода в формировании генетически обусловленной предрасположенности к преждевременному разрыву плодных оболочек [14].

Высокая степень ассоциации ПРПО с НЦД по гипотоническому типу и НДСТ обосновывают необходимость и актуальность исследований, направленных на дальнейший поиск генетических предикторов ПРПО [28]. Проведенный анализ свидетельствует о том, что при доношенной беременности ПРПО – это генетически детерминированное осложнение, характерное для первобеременных женщин, в связи с чем, методы его профилактики весьма затруднительны.

Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенном сроке ассоциировано с делецией гена GSTT1. Носительство генотипа GSTT1 0/0 увеличивает риск развития ПРПО в 2,2 раза. Носительство аллеля

ля -308A гена TNFA1 снижает риск развития ПРПО в 2,1 раза. Полиморфизм генов MMP1, MMP3 не ассоциирован с развитием ПРПО у беременных при доношенном сроке [3, 18, 22, 40].

Однако для создания полноценной бальной шкалы прогноза ПИОВ необходим дальнейший поиск генов, ассоциированных с ПИОВ и анализ их полиморфизма.

Таким образом, прогнозирование ПРПО рекомендовано до наступления беременности при наличии следующих факторов риска развития преждевременных родов: низкий социально-экономический статус женщины, индекс массы тела менее 19,0, курение, преждевременные роды в анамнезе, истмико-цервикальная недостаточность, аномалии развития матки, акушерские осложнения (гипертензия, кровотечение во время беременности, инфекция, многоводие), инфекция генитального тракта, наследственные генетические расстройства, антифосфолипидный синдром.

Для прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод и проведения мер его профилактики необходимо учитывать факторы риска данной патологии: два аборта и более в анамнезе, два выкидыша и более в анамнезе, многоплодная беременность, аномалия развития матки, угроза прерывания беременности на разных сроках, воспалительные заболевания мочевыделительной системы, сахарный диабет различных типов, преэклампсия, анемия беременных, тазовое предлежание плода, угроза прерывания беременности, перенесенные ОРВИ в разные сроки беременности, плацентарная недостаточность.

И если некоторые факторы риска (социально-экономический статус, наследственность, аномалии развития половых органов и т. д.) являются немодифицируемыми, то инфекция, дисгормональные нарушения или приобретенная патология системы гемостаза могут быть прогнозируемы и предотвратимы.

Литература

1. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е., Клименченко Н.И., Митрохин С.Д., Тетруашвили Н.К., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н., Тютюнник В.Л., Адамян Л.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод) // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 123-134.
2. Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К., Кулбаева С.Н. Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 3. – С. 17-28.
3. Болотских В.М., Милютин Ю.П. Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 4. – С. 104-116.
4. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П., Цехмистренко И.С. Преждевременный разрыв плодных оболочек – инфекционный фактор // Здоровье женщины. – 2013. – № 5 (81). – С. 57.
5. Глухова Т.Н., Салов И.А., Аржаева И.А. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (Часть 1). – С. 30-32.
6. Громова А.М., Митюнина Н.И., Крутикова Э.И. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы плодных оболочек при их преждевременном разрыве // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 123-126.
7. Дятлова Л.И., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. и др. Системная активация процессов липопероксидации как фактор риска преждевременного отхождения околоплодных вод и угрозы прерывания беременности // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (1). – С. 28-31.
8. Дятлова Л.И., Ермолаева Е.И., Глухова Т.Н. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности // Инновационная наука. – 2015. – № 11-3. – С. 218-221.
9. Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Закономерности изменений коагуляционного потенциала крови при недоношенной беременности, осложненной преждев-

ременным разрывом плодных оболочек // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 50.

10. Дятлова Л.И. Стереоультраструктура плодных оболочек при нормальной беременности и при беременности, осложненной длительным безводным промежутком // INTERNATIONAL JOURNAL OF EXPERIMENTAL EDUCATION. – 2014. – № 5. – С. 76-77.

11. Егорова А.Т., Руппель Н.И., Маисеенко Д.А., Базина М.И. Течение беременности и родов при спонтанном многоплодии и одноплодной беременности // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 30, № 10 (207). – С. 75-80.

12. Кан Н.Е., Санникова М.В., Донников А.Е., Климанцев И.В., Амирасланов Э.Ю., Ломова Н.А., Кесова М.И., Костин П.А., Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 14-18.

13. Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 12-18.

14. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Донников А.Е., Санникова М.В., Сухих Г.Т. Ассоциация полиморфизма гена ESR1 с преждевременным разрывом плодных оболочек // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 12. – С. 811-814.

15. Каримова У.А., Олимова Л.И. Современное представление об этиопатогенезе и ведении женщин с родовым разрывом плодных оболочек // Вестник Педагогического университета. – 2014. – № 5 (60). – С. 134-141.

16. Ковалева Т.А., Чуйкова К.И., Евтушенко И.Д., Мухачева О.Г. Тактика ведения беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1 (2). – С. 31-38.

17. Козловская И.А., Самчук П.М. Микрофлора влагалища у женщин с родовым излитием околоплодных вод // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 120.

18. Корбут И.А., Барановская Е.И., Воропаев Е.В., Барри Л.Г., Голубых Н.М. Маркеры воспаления при преждевременном разрыве амниотических мембран // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1 (19). – С. 78-83.

19. Кунакова Р.В., Зайнуллин Р.А., Джемилева Л.У., Егорова Е.Ю. Аскорбиновая кислота и экспрессия генов // Вестник академии наук Республики Башкортостан. – 2015. – Т. 20, № 2 (78). – С. 5-13.

20. Макаров О.В., Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А., Багаева И.И. Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 42-48.

21. Мустафаева А.Г., Кузьмин В.Н. Ретроспективный анализ анамнеза беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек // Естественные и технические науки. – 2015. – № 2 (80). – С. 32-36.

22. Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е. Роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 43-47.

23. Новикова В.А., Пенжоян Г.А., Рыбалказ Е.В., Аутлева С.Р., Сикальчук О.И., Асеева Е.В. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 6. – С. 35-39.

24. Орлова В.С., Калашникова И.В., Набережнев Ю.И., Лысый Н.И. Современный взгляд на проблему преждевременного излития вод при недоношенной беременности (факторы риска, диагностика, акушерская тактика) // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 17-23.

25. Павлов А.В., Крошкина Н.В., Панова И.А. Особенности продукции дефензинов, протеолитических ферментов и провоспалительных цитокинов нейтрофиламита периферической крови при преждевременном разрыве плодных оболочек // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2-1 (35). – С. 57-58.

26. Подзолкова Н.М., Назарова С.В. Клиническое значение заповров в развитии осложнений беременности и послеродового периода // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 50-54.

27. Протопопова Н.В., Козловская И.А., Самчук П.М. Взаимосвязь показателей атмосферного давления с родовым излитием околоплодных вод // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – № 7. – С. 225-229.

28. Санникова М.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза: автореферат. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 22 с.

29. Селина Н.В., Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д., Томашевский Д.В. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 89-91.

30. Сорокина О.В., Шипицына Е.В., Болотских В.М., Мартикайнен З.М., Башмакова М.А., Савичева А.М., Зайнулина М.С. Оценка микробиоценоза влагалища у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод методом полимеразной цепной реакции в реальном времени // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 2. – С. 57-64.

31. Толкач Ю.И., Кабисашвили М.К. Оценка полиморфизма генов цитокинов при недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 15-16.

32. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 109. – P. 1007-1019.

33. Bellad M.B., Bellad R.M., Phupong V., Tank P., Kapadia M.V., Tank J.D. Handbook on preterm prelabor rupture of membranes in a low resource setting

(Asia&Oceania Federation of Obstetrics & Gynaecology) // Jaypee Brothers Medical: Publishers Ltd. – 2012. – № 102.

34. Carroll S., Knowles S. Clinical practice guideline: preterm prelabour rupture of the membranes // Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Care, Health Service Executive. – 2013. – Version 1.0. Guideline № 24:19.

35. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes // *Rev Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. (1). – P. 11-22.

36. Cho J.K., Kim Y.H., Park I.Y. Polymorphism of haptoglobin in patients with premature rupture of membrane // *Yonsei Med. J.* – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 132-136.

37. Curry A. Maternal plasma cytokines in early- and midgestation of normal human pregnancy and their association with maternal factors // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2008. – Vol. 77, № 2. – P. 152-160.

38. Hartling L. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 177-187.

39. Marcellin L. Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rup-

ture of membranes // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 40, № 7. – P. 651-656.

40. Palei A.C., Sandrim V.C., Cavalli R.C., Tanus-Santos J.E. Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41 (10-11). – P. 875-880.

41. Romero R., Friel L.A., Velez Edwards D.R., et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM) // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203 (4). – P. 330-361.

42. Tan P.C., Suguna S., Vallikkannu N., Hassan J. Predictors of newborn admission after labour induction at term: Bishop score, preinduction ultrasonography and clinical risk factors // *Singapore Med. Journal.* – 2008. – Vol. 49 (3). – P. 193-198.

43. Van der Ham D.P., Vijgen S.M.C., Nijhuis J.G., van Beek J.J., Opmeer B.C. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 Weeks // *A Randomized controlled trial.* – 2012. – *PLoS Med* 9: 4.

44. Yan. W.-H. Immunological aspects of human amniotic fluid cells: Implication for normal pregnancy // *Cell Biology International.* – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 93-99.

Literature

1. Baev O.P., Vasilchenko O.N., Kan N.E., Klimenchenko N.I., Mitrokhin S.D., Tetrushvili N.K., Hodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Degtyarev D.N., Tyutyunnik V.L., Adamyan L.V. Preterm rupture of the fetal membranes (Preterm rupture of water) // *Obstetrics and Gynecology.* – 2013. – № 9. – P. 123-134.

2. Bapayeva G.B., Dzhamaeva K.B., Chuvakova T.A., Kulbayeva S.N. Preterm rupture of membranes in incomplete pregnancy: literature review // *Science & Healthcare.* – 2015. – № 3. – P. 17-28.

3. Bolotskykh V.M., Milyutina Yu.P. Preterm rupture of membranes: immunologic and biochemical aspects of the problem, diagnostics and management tactics issues // *Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2011. – № 4. – P. 104-116.

4. Veropotvelyan P.N., Guzhevskaya I.V., Veropotvelyan N.P., Tsekhmistrenko I.S. Preterm rupture of membranes – infectious factor // *Woman's Health.* – 2013. – № 5 (81). – P. 57.

5. Glukhova T.N., Salov I.A., Arzhaeva I.A. Risk-factors for premature rupture of membranes in primigravidae // *Fundamental research.* – 2011. – № 11 (part 1). – P. 30-32.

6. Gromova A.M., Mityunina N.I., Krutikova E.I. The role of lipid peroxidation and antioxidant system of fetal membranes in their premature rupture // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 123-126.

7. Dyatlova L.I., Mikhailov A.V., Chesnokova N.P., et al. Systemic activation of lipid peroxidation processes as a risk-factor for premature rupture of fetal membranes and threatened miscarriage // *Fundamental research.* – 2013. – № 9 (part 1). – P. 28-31.

8. Dyatlova L.I., Ermolaeva E.I., Glukhova T.N. Changes in the cytokine profile of patient's blood with premature rupture of amniotic membranes and their pathogenic significance // *Innovation Science.* – 2015. – № 11-3. – P. 218-221.

9. Dyatlova L.I., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. Patterns of changes of blood coagulation potential during pregnancy complicated by premature rupture of membranes // *Lechaschiy vrach.* – 2015. – № 3. – P. 50.

10. Dyatlova L.I. Stereo ultrastructure of fetal membranes in normal pregnancy and in pregnancy complicated by prolonged lack of amniotic fluid // *International journal of experimental education.* – 2014. – № 5. – P. 76-77.

11. Egorova A.T., Ruppel N.I., Maiseenko D.A., Bazina M.I. Gestation and labor course in spontaneous multifetation and single fetation // *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy.* – 2015. – Vol. 30, № 10 (207). – P. 75-80.

12. Kan N.E., Sannikova M.V., Donnikov A.E., Klimantsev I.V., Amiraslanov E.Yu., Lomova N.A., Kesova M.I., Kostin P.A., Tyutyunnik V.L., Sukhikh G.T. Clinical and molecular genetic risk factors for premature rupture of membranes // *Obstetrics and Gynecology.* – 2013. – № 4. – P. 14-18.

13. Kan N.E., Sannikova M.V., Amiraslanov E.Yu., Tyutyunnik V.L., Clinical predictors in prognosis of premature rupture of membranes // *Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* – 2013. – Vol. 12, № 3. – P. 12-18.

14. Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Donnikov A.E., Sannikova M.V., Sukhikh G.T. Association of ESR1 gene polymorphism with preterm rupture of fetal membranes //

- Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 156. № 12. – P. 811-814.
15. Karimova U.A., Olimova L.I. A modern view on aetiopathogenesis and management of women with prelabor rupture of membranes // Bulletin of Pedagogical University. – 2014. – № 5 (60). – P. 134-141.
 16. Kovaleva T.A., Chuikova K.I., Evtushenko I.D., Muhacheva O.G. Management tactics of pregnant women with chronic viral hepatitis B and C // Treatment and Prevention. – 2012. – № 1 (2). – P. 31-38.
 17. Kozlovskaya I.A., Samchuk P.M. Vaginal flora at preterm prelabor rupture of membranes // Proceedings of the IV Congress of Obstetricians and Gynecologists of Russia. – M., 2008. – P. 120.
 18. Korbut I.A., Baranovskaya E.I., Voropaev E.V., Barri L.G., Golubyh N.M. Inflammation markers at premature rupture of amniotic membranes // Problems of Health and Ecology. – 2009. – № 1 (19). – P. 78-83.
 19. Kunakova R.V., Zaynullin R.A., Dzhemileva L.U., Egorova E.Yu. Ascobic acid and gene expression // Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan. – 2015. – Vol. 20. – № 2 (78). – P. 5-13.
 20. Makarov O.V., Kozlov P.V., Ivannikov N.Yu., Kuznetsov P.A., Bagaeva N.I. Premature rupture of membranes: etiology, perinatal pathology, suppurative-septic complications // Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. – 2014. – Vol. 13, № 6. – P. 42-48.
 21. Mustafaeva A.G., Kuzmin V.N. Retrospective study of pregnancies with premature rupture of membranes // Natural and Technical Sciences. – 2015. – № 2 (80). – P. 32-36.
 22. Nikolayeva M.G., Serdyuk G.V., Grigoriyeva Ye. Ye. The role of gene polymorphism of plasminogen activator inhibitor type 1 as a risk factor for premature rupture of membranes at term pregnancy // Bulletin of Siberian Medicine. – 2013. – Vol. 12, № 6. – P. 43-47.
 23. Novikova V.A., Penzhoyan G.A., Rybalka E.V., Autleva S.R., Sikalchuk O.I., Aseyeva E.V. The role of infection in premature rupture of membranes // Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. – 2012. – № 6. – P. 35-39.
 24. Orlova V.S., Kalashnikova I.V., Naberezhnev Yu.I., Lysiy N.I. Current view on the problem of early amniorrhea in preterm pregnancy: risk factors, diagnosis, obstetric tactics // Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. – 2010. – № 5. – P. 17-23.
 25. Pavlov A.V., Kroschkina N.V., Panova I.A. Production of defensins, proteolytic enzymes and antiinflammatory cytokines by peripheral blood neutrophils in premature rupture of membranes // Bulletin of the Ural Medical Academic Science. – 2011. – № 2-1 (35). – P. 57-58.
 26. Podzolkova N.M., Nazarova S.V. Clinical importance of constipation in the development of pregnancy and postpartum complications // Consilium Medicum. – 2010. – Vol. 12. – № 6. – P. 50-54.
 27. Protopopova N.V., Kozlovskaya I.A., Samchuk P.M. Interrelation of atmospheric pressure and preterm discharge of amniotic fluid // Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. – 2009. – № 7. – P. 225-229.
 28. Sannikova M.V. Premature rupture of membranes in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Molecular genetic aspects of pathogenesis: Synopsis of a thesis ... of a candidate of med. science. – M., 2013. – 22 p.
 29. Selina N.V., Karahalis L.Yu., Andreeva M.D., Tomashevskiy D.V. Preterm rupture of water in incomplete pregnancy // Human Reproduction. – 2012. – № 4. – P. 89-91.
 30. Sorokina O.V., Shipitsina E.V., Bolotskikh V.M., Martikainen Z.M., Bashmakova M.A., Savicheva A.M., Zainulina M.S. Evaluation of vaginal microbiota in women with premature rupture of membrane using real-time polymerase chain reaction // Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Vol. LXI, № 2. – P. 57-64.
 31. Tolkach Yu.I., Kabisashvili M.K. Evaluation of cytokine gene polymorphism in preterm pregnancy complicated by premature discharge of amniotic fluid // Health and Education in the XXI century. – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 15-16.
 32. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists // Obstet. Gynec. – 2007. – Vol. 109. – P. 1007-1019.
 33. Bellad M.B., Bellad R.M., Phupong V., Tank P., Kapadia M.V., Tank J.D. Handbook on preterm prelabor rupture of membranes in a low resource setting (Asia&Oceania Federation of Obstetrics & Gynaecology) // Jaypee Brothers Medical: Publisher Ltd 2012; 102.
 34. Carroll S., Knowles S. Clinical practice guideline: preterm prelabour rupture of the membranes // Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Care, Health Service Executive. – 2013. – Version 1.0. – Guideline № 24:19.
 35. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes // Rev Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 1. – P. 11-22.
 36. Cho J.K., Kim Y.H., Park I.Y. Polymorphism of haptoglobin in patients with premature rupture of membrane // Yonsei Med. J. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 132-136.
 37. Curry A. Maternal plasma cytokines in early- and midgestation of normal human pregnancy and their association with maternal factors // Journal of Reproductive Immunology. – 2008. – Vol. 77, № 2. – P. 152-160.
 38. Hartling L. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 177-187.
 39. Marcellin L. Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2011. – Vol. 40, № 7. – P. 651-656.
 40. Palei A.C., Sandrim V.C., Cavalli R.C., Tanus-Santos J.E. Comparative assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, and their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in preeclampsia and gestational hypertension // Clin. Biochem. – 2008. – Vol. 41 (10-11). – P. 875-880.
 41. Romero R., Friel L.A., Velez Edwards D.R., et al. A genetic association study of maternal and fetal candi-

date genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM) // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203 (4). – P. 330-361.

42. Tan P.C., Suguna S., Vallikkannu N., Hassan J. Predictors of newborn admission after labour induction at term: Bishop score, preinduction ultrasonography and clinical risk factors // Singapore Med. Journal. – 2008. – Vol. 49 (3). – P. 193-198.

43. Van der Ham D.P., Vijgen S.M.C., Nijhuis J.G., van Beek J.J., Opmeer B.C. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 Weeks // A Randomized controlled trial. – 2012. – PLoS Med 9:4.

44. Yan W.-H. Immunological aspects of human amniotic fluid cells: Implication for normal pregnancy // Cell Biology International. – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 93-99.

Координаты для связи с авторами: Князева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел. +7-962-223-03-14, e-mail: k_t_2002@mail.ru.

