

Астафьев В.В.¹, Назарова С.В.¹, Ли А.Д.², Подзолкова Н.М.¹

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д 2/1, стр. 1;

²Родильный дом ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Для корреспонденции: Астафьев Вадим Вадимович, аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, e-mail: dustangel@mail.ru

Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) при доношенном сроке беременности является распространённым акушерским осложнением. Роды на фоне ПИОВ сопровождаются увеличением частоты оперативного родоразрешения, а также различных акушерских осложнений. Однако при всем многообразии тактик, методик, клинических рекомендаций, посвящённых действиям врача при ведении пациенток с ПИОВ, вопрос их выбора зависит от многих факторов. За более чем 20 лет изучения проблемы ПИОВ не разработана методика подготовки шейки матки, дающая 100% результат. При всем многообразии выбора методов ни один из них не лишён недостатков (противопоказания к применению, экономическая эффективность, комплаентность пациента и др.). В связи с этим оптимальный выбор тактики ведения родов при ПИОВ является залогом сохранения здоровья будущего поколения.

Ключевые слова: преждевременное излитие околоплодных вод; мифепристон; мизопропрост; катетер Фолея; Дилапан-S; исходы беременности; обзор.

Для цитирования: Астафьев В.В., Назарова С.В., Ли А.Д., Подзолкова Н.М. Современное состояние проблемы преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2017; 4(4): 187—193. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-187-193>

Astafev V.V.¹, Nazarova S.V.¹, Li A.D.², Podzolkova N.M.¹

MODERN CONDITION OF THE PROBLEM OF THE PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES DURING FULL-TERM PREGNANCY (REVIEW OF LITERATURE)

¹Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Moscow, 125993, Russian Federation;

²D.D. Pletnev Maternity Hospital, Moscow, 105077, Russian Federation

Premature rupture of membranes (PRM) during full-term pregnancy is a common obstetric complication. Childbirths on the background of PRM are accompanied by an increase in the frequency of the operative deliveries, as well as various obstetric complications. However, for all the diversity of tactics, techniques, clinical recommendations devoted to actions of a doctor in the management of PRM patients, the question of their choice depends on many factors. For more than 20 years of studying the PRM problem, a technique for preparing the cervix, providing 100% result has not been developed. With all the variety of choice of methods, none of them is devoid of shortcomings (contraindications to the use, cost-effectiveness, compliance of the patient, etc.). In this regard, the optimal choice of the tactics of labor in PRM cases is the insurance of the preservation of the health of the future generation.

Keywords: premature rupture of membranes; mifepristone; misoprostol; Foley's catheter; Dilapan-S; pregnancy outcomes; overview.

For citation: Astafev V.V., Nazarova S.V., Li A.D., Podzolkova N.M. Modern condition of the problem of the premature rupture of membranes during full-term pregnancy (Review of literature). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(4): 187—193. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-187-193>

For correspondence: Vadim V. Astafev, MD, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Moscow, 125993, Russian Federation; e-mail: dustangel@mail.ru

Information about authors:

Astafev V.V., <http://orcid.org/0000-0003-0948-696X>

Nazarova S.V., <http://orcid.org/0000-0025876-4041>

Lee A.D., <http://orcid.org/0000-0003-1643-4201>

Podzolkova N.M., <http://orcid.org/0000-0001-8991-1369>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 29.10.2017

Accepted 07.11.2017

Преждевременное (дородовое) излитие околоплодных вод (ПИОВ) — распространённая акушерская патология, встречающаяся в 10—19% случаев при своевременных и в 25—54% — при преждевременных родах [1].

Диагноз ПИОВ устанавливают на основании жалоб пациентки на водянистые выделения из половых путей, данных объективного осмотра шейки матки в зеркалах. Возможно исследование мазков отделяемого из влага-

лица на арборизацию, определение рН влажалищного содержимого (нитразиновый тест), а также использование различных иммунологических экспресс-тестов, основанных на определении протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (Actim™Prom), или плацентарного α -микроглобулина-1 (AmniSure® ROM-тест) [1, 2].

Роды при ПИОВ часто сопровождаются различными аномалиями сократительной деятельности матки, в частности слабостью (4,9—23%) или дискоординацией (8,3—41,8%) родовой деятельности [3, 4]. Некоторые авторы отмечают более высокую частоту быстрых или стремительных родов на фоне ПИОВ [5].

В практическом акушерстве при ПИОВ возможно прогнозирование развития аномалий родовой деятельности на основании оценки состояния шейки матки [6—8]. Существует мнение, что пациенток с ПИОВ следует относить в группу риска по развитию гипотонических кровотечений. По данным французских авторов, фактором риска акушерских кровотечений в послеродовом периоде вследствие атонии матки являлось введение окситоцина в родах, как при родовозбуждении, так и при активации родовой деятельности [1, 9].

Этиология, патогенез и факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности

До настоящего времени вопросы этиологии и патогенеза ПИОВ окончательно не выяснены. Существуют различные концепции, рассматривающие этиологию и факторы риска развития преждевременного излития околоплодных вод, согласно которым наиболее часто механизмами, инициирующими развитие ПИОВ, являются нейроэндокринные нарушения, внутриутробное инфицирование плода, аутоиммунные процессы в системе мать—плацента—плод, различные формы экстрагенитальной патологии матери и другие [10]. Излитие околоплодных вод происходит в результате сложного запрограммированного процесса истончения плодных оболочек вследствие ремоделирования коллагена, активации матричных металлопротеиназ и апоптоза [11—13].

Преждевременное излитие околоплодных вод может быть связано с бактериальным вагинозом, многоплодной беременностью, многоводием, преждевременным сокращением миометрия, кровотечением из половых путей в I триместре беременности, никотиновой зависимостью, преждевременными родами (ПР) или ПИОВ в анамнезе. ПИОВ происходит вследствие снижения устойчивости амниона к давлению [10].

Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) указывает на следующие факторы риска, приводящие к данному осложнению гестации: наличие в прошлом беременности (беременностей), окончившейся преждевременно с ПИОВ; воспалительные заболевания половых органов матери и интраамниотическая инфекция; истмико-цервикальная недостаточность; инструментальное медицинское вмешательство; вред-

ные привычки и заболевания матери; аномалии развития матки и многоплодная беременность; некоторые заболевания матери; травмы [14].

Достоверно чаще ПИОВ предшествует клинически значимая угроза прерывания в I триместре беременности, в шесть раз чаще в группе пациенток с ПИОВ встречается плацентарная недостаточность. Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) также относится к достоверным предикторам ПИОВ, увеличивая частоту последнего в 5 раз [15—17].

Биологическая неготовность организма к родам способствует преждевременному разрыву плодных оболочек в 75,6% случаев, установлена роль воспалительных изменений шейки матки как возможного триггера ПИОВ на сроке беременности до 21-й нед [17]. Ключевое значение в патогенезе преждевременного излития околоплодных вод имеют следующие факторы: функционально-морфологические — повышение в плодных оболочках экспрессии матричной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и снижение экспрессии ингибитора ММП-1; иммунологические — повышение в сыворотке крови и околоплодных водах уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и фактора некроза опухолей TNF [18].

Показатели экспрессии коллагена-VI в плодных оболочках при преждевременном излитии околоплодных вод в сравнении с таковыми у женщин со своевременным излитием вод достоверно не отличались. Выявлена корреляционная зависимость показателей уровня экспрессии ММП-1 в плодных оболочках и TNF в сыворотке периферической крови у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод [19].

Высокая степень ассоциации ПИОВ с нейроциркуляторной дистонией по гипотоническому типу и недифференцированной дисплазией соединительной ткани обосновывают необходимость и актуальность исследований, направленных на дальнейший поиск генетических предикторов ПИОВ. Проведенный анализ свидетельствует о том, что при доношенной беременности преждевременный разрыв плодных оболочек (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 -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 [19].

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

Влияние длительности безводного промежутка на тактику ведения родов при ПИОВ

Одним из основных факторов, влияющих на тактику ведения своевременных родов при ПИОВ, является дли-

тельность безводного промежутка (БВП), которая определяется как время от момента разрыва плодных оболочек до рождения ребенка [19]. Многие исследователи отмечают значительный рост материнской и неонатальной гнойно-септической заболеваемости и смертности на фоне увеличения продолжительности БВП [13].

В нашей стране традиционным является представление о допустимой продолжительности БВП до 12 ч. В связи со стремлением ограничить длительность БВП, в прошлом столетии, по данным отечественных и зарубежных авторов, отдавали предпочтение активной тактике ведения своевременных родов с ПИОВ, заключающейся в проведении раннего родовозбуждения в первые часы после излития вод [20].

В настоящее время в некоторых работах отечественных авторов описаны принципы ведения родов, сформулированные ещё более 50 лет назад. О.Р. Баев и соавт. при наличии зрелой шейки матки и отсутствии регулярной родовой деятельности рекомендовали приступить к родовозбуждению окситоцином в течение 4—6 ч после ПИОВ [19].

По данным R. Hjertberg и соавт., спонтанная родовая деятельность при доношенной беременности начинает развиваться в первые 24 часа после ПИОВ у 80—86% пациенток; в течение 24—47 часов — у 91% женщин; в течение 48—95 часов — у 94%. У 6% пациенток родовая деятельность не начинается и через 96 часов после излития вод [21].

Среди зарубежных акушеров все большее распространение получало позднее или отсроченное родовозбуждение после ПИОВ, которое начинают через 24—48 ч после ПИОВ [22, 23].

A. Pintucci и соавт. на основании анализа течения родов у 6032 пациенток с доношенной беременностью и ПИОВ пришли к выводу, что именно 48-часовой период выжидания начала самопроизвольной родовой деятельности после излития вод является оптимальным и повышает вероятность самопроизвольных родов через естественные родовые пути [24].

В.М. Болотских и соавт. на основании многочисленных исследований предлагают проводить родовозбуждение после ПИОВ при отсутствии родовой деятельности и длительности БВП 72 ч или при появлении признаков восходящей инфекции. По данным авторов, подобная активно-выжидательная тактика способствует снижению частоты операции кесарева сечения в 4 раза, дискоординации родовой деятельности — в 10 раз, гипоксии плода — в 1,5 раза, асфиксии новорождённых — в 7 раз [25].

Родоразрешение у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности

В.Е. Радзинский и соавт. подчёркивали, что подготовленные родовые пути — это основной благоприятный прогностический фактор в отношении исхода родов, особенно при ПИОВ [26]. В связи с развитием раз-

личных аномалий родовой деятельности при ПИОВ на фоне недостаточно выраженной зрелости шейки матки, актуальное значение имеют способы подготовки шейки матки к родам. Долгое время в нашей стране общепризнанным методом подготовки шейки матки к родам являлось комплексное использование эстрогенов, спазмолитиков, раствора глюкозы, витаминов, препаратов кальция — так называемый глюкозо-витаминно-гормонально-кальциевый фон (ГВГК-фон), что способствовало улучшению функционального состояния шейки матки и сократительной способности миометрия, после чего проводили родовозбуждение [27, 28].

За рубежом при доношенной беременности и ПИОВ широко распространено применение препаратов ПГЕ₂ (динопростон-гель), которые вводят в задний свод влагалища или в цервикальный канал [29—32]. В отечественной литературе встречаются единичные работы по использованию ПГЕ₂ у пациенток с доношенной беременностью и ПИОВ.

Простагландин Е₁ (ПГЕ₁) (мизопропрост) применяли для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения при доношенной беременности, осложненной ПИОВ [33—35]. К преимуществу использования мизопростола относится возможность назначения его пациенткам с бронхиальной астмой и другой бронхолегочной патологией, так как ПГЕ₂ при данной экстрагениальной патологии противопоказан [36].

В нашей стране применение ПГЕ₁ в качестве средства для подготовки шейки матки и родовозбуждения у пациенток с доношенной беременностью официально не разрешено, хотя единичные исследования по использованию данного препарата проводились [25].

В последнее время в литературе появились сведения об использовании антигестагенов (мифепристона) с целью подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения у пациенток с ПИОВ [5, 17, 37—39]. Механизм действия антигестагенов заключается в блокировании рецепторов к прогестерону, что приводит к устранению тормозящего влияния прогестерона на экспрессию гена проколлагеназы и стимулирует высвобождение металлопротеиназы и коллагеназы. Это в свою очередь способствует созреванию шейки матки и повышению чувствительности миометрия к окситоцину [38, 40, 41].

В.М. Болотских и соавт. показали, что использование антигестагенов при ПИОВ и отсутствии биологической готовности к родам у беременных доношенного срока приводило к снижению частоты операции кесарева сечения и слабости родовой деятельности по сравнению с использованием окситоцина через 3 ч после излития вод. Авторы также не выявили отрицательного влияния применения мифепристона на состояние здоровья детей при рождении [25].

Для подготовки незрелой шейки матки к родам в акушерской практике широко распространены механические методы подготовки родовых путей [8, 11, 42, 43]. Отмечено, что кроме механического расширения цервикального канала при раздражении шейки матки по-

вышается уровень эндогенных простагландинов, способствующих её созреванию [19, 44, 45].

Одним из наиболее известных и простых механических методов является использование естественных палочек ламинарий, которые состоят из морских водорослей (*Laminaria japonica*, *Laminaria digitata*) [46] и их синтетических аналогов, в частности, изготовленных из гидрогелевого полимера (Дилапан-S), а также силиконизированного двухходового катетера Фолея [11, 47].

Дилапан — это тонкий пластиковый стержень, покрытый гидрофильным полимером полиакрилонитрила. Его набухание происходит быстрее, что позволяет расширить шейку матки более эффективно (с 5 до 12 мм в течение 2—4 ч), чем с применением других гидрофильных расширителей. Дилапан-S действует главным образом механическим путём, его легко вводить и легко удалять. Для ускоренного созревания шейки матки представляет интерес и использование катетера Фолея. Созревание шейки матки обусловливается выделением простагландинов, а также окситоцина, которые усиливают сократительную активность матки [46].

A.D. Maskeen и соавт., проведя анализ своевременных родов при ПИОВ, выявили снижение общей продолжительности родов, а также уменьшение частоты хирургического родоразрешения при использовании катетера Фолея [10].

Общим недостатком всех механических методов является длительное пребывание инородного предмета в цервикальном канале, что может увеличивать риск восходящей инфекции, особенно на фоне ПИОВ [46].

Вместе с тем некоторыми исследователями доказано, что механические методы подготовки шейки матки (катетер Фолея) при ПИОВ не приводят к повышению частоты гнойно-септических заболеваний у рожениц и новорождённых [11].

При ПИОВ создаются условия для восходящего инфицирования полости матки микроорганизмами родовых путей матери. По мнению различных авторов, частота обнаружения воспалительных изменений после зависит от методов диагностики (клинические и гистологические признаки, результаты культуральных исследований), срока гестации, а также от контингента обследованных женщин [48, 49].

Частота хориоамнионита, по данным литературы, находится в широких пределах: при преждевременном излитии светлых околоплодных вод при своевременных родах частота хориоамнионита колеблется около 2—10%; при окрашивании околоплодных вод меконием достигает 22% [50].

Ряд авторов с целью изучения выраженности воспалительных изменений в последе при ПИОВ проводили анализ частоты нейтрофильной инфильтрации плодных оболочек [5]. Э.К. Айламазян и соавт. отметили, что у пациенток с ПИОВ имеется достоверное увеличение частоты инфильтрации плодных оболочек клетками воспалительного ряда по сравнению с пациентками со своевременным излитием вод [51].

Многие авторы наряду с ПИОВ и длительностью БВП 12 ч традиционно рассматривают хориоамнионит как прогностический фактор риска развития послеродового эндометрита [52, 53]. Частота встречаемости эндометрита после самопроизвольных физиологических родов составляет 1—5%, после патологических — 4—6%, после кесарева сечения — свыше 12% [19].

В последние десятилетия для лабораторной диагностики септических осложнений активно используются биологические лабораторные маркеры (биомаркеры), начиная от подсчёта общего количества лейкоцитов, определения уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, до более современных, таких как пресепсин, различные цитокины и показатели системы гемостаза. Важно отметить, что все эти маркеры являются более информативными для исключения инфекционного процесса, чем для его подтверждения.

A.M. Wojcieszek и соавт., используя материалы Кокрановской базы данных, предприняли попытку изучения эффективности рутинного использования антибиотиков с профилактической целью в родах при ПИОВ. Для этого авторы провели анализ нескольких крупных рандомизированных исследований, в которые вошли 2639 пациенток с ПИОВ при доношенной беременности. Эффективность антибактериальной терапии оценивали по уровню инфекционных осложнений со стороны матери (хориоамнионит и послеродовый эндометрит) и новорождённого (сепсис, менингит, пневмония) [8].

Отечественные авторы предлагали назначать антибактериальную терапию при самопроизвольных родах с ПИОВ при доношенной беременности с целью профилактики гнойно-септических осложнений при длительности безводного промежутка 12 ч и более, а при наличии сахарного диабета у матери — сразу после излития околоплодных вод [27, 44].

Особого внимания заслуживает вопрос о назначении антибактериальной терапии в родах у пациенток с риском развития инфекции, обусловленной стрептококком группы В — *Streptococcus agalactiae* (СГВ). Во всём мире доказано, что СГВ является основной причиной инфекционной заболеваемости и смертности, вызванной развитием сепсиса, пневмонии и менингита у доношенных новорождённых [19, 24, 49, 54, 55].

Перинатальные и материнские исходы доношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод

Вопрос о влиянии ПИОВ на состояние новорождённого в основном ограничивается возможным риском инфекционно-воспалительных заболеваний, уровень которых, по сложившемуся мнению исследователей, напрямую зависит от длительности БВП [6, 15, 16, 23, 35, 56, 57].

Частота инфекционной заболеваемости у доношенных новорождённых, родившихся у матерей с ПИОВ, составляет в среднем 2,6—2,8% [57]. По данным зару-

бежной литературы, риск развития сепсиса у доношенных новорождённых возрастал при длительности БВП, превышающей 36 ч [57].

Микробная инвазия амниотической полости при доношенной беременности вызывает немедленную инициацию родовой деятельности независимо от целостности плодных оболочек [32]. Хориоамнионит выступает фактором риска церебральных поражений у доношенных новорождённых [28, 33, 39].

За последние 10 лет в нашей стране проводились единичные работы по изучению перинатальных исходов своевременных родов, осложнённых ПИОВ [3, 5]. По данным В.М. Болотских, применение активно-выжидательной тактики ведения родов при доношенной беременности и ПИОВ позволяет снизить частоту асфиксии у новорождённых в 7 раз по сравнению с группой, в которой проводилось раннее родовозбуждение окситоцином через 3 ч после ПИОВ. Кроме того, по данным автора, применение антигестагенов на фоне неподготовленности родовых путей при ведении своевременных родов, осложнённых ПИОВ, позволило улучшить перинатальные исходы [25].

Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии различных аномалий родовой деятельности на состояние плода и новорождённого. Известно, что координированная сократительная деятельность матки обеспечивает устойчивость плода к родовому стрессу, оптимальную интенсивность метаболизма в фетоплацентарной системе, поддерживает маточно-плацентарно-плодовый кровоток на должном уровне [37, 44, 58].

Таким образом, взгляды отечественных и зарубежных авторов на перинатальные исходы при своевременных родах, осложнённых ПИОВ, противоречивы. Отсутствуют чёткие данные об истинном влиянии ПИОВ, длительности БВП и тактики ведения родов на плод, состояние новорождённого в раннем неонатальном периоде и отдалённые результаты развития детей. Известно, что асфиксия, перенесённая в родах и в периоде новорождённости, не проходит бесследно и оказывает негативное воздействие на развивающийся мозг [35, 59]. Исходы гипоксических повреждений ЦНС носят весьма разнообразный характер: от минимальных мозговых дисфункций до грубых двигательных и интеллектуальных расстройств, что оборачивается трагедией для семьи ребёнка с церебральной патологией.

По мнению В.Е. Радзинского, важнейшим резервом, позволяющим улучшить перинатальные показатели, следует считать совершенствование тактики ведения родов [26]. За более чем 20 лет изучения проблемы ПИОВ не изобретена методика подготовки шейки матки, дающая 100% результат. При всём многообразии тактик, методик, клинических рекомендаций, посвящённых действиям врача при ведении пациенток с ПИОВ, вопрос выбора зависит от многих факторов — собственного опыта, приверженности администрации стационара тому или иному методу, комплаентности пациентки. Большинство рекомендаций учитывают

только показания и противопоказания к применению того или иного метода, и за их рамками остаются возможные сочетания соматических и акушерско-гинекологических факторов. В связи с этим оптимальный выбор тактики ведения родов, в том числе при ПИОВ, является залогом сохранения здоровья будущего поколения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 6, 8—10, 13, 14, 21—24, 29—32, 34, 35, 38, 39, 41—43, 45—50, 55, 57 с.м. REFERENCES)

2. Могилевская Е.В., Васильева О.С. *Перинатальная психология: психология материнства и родительства*. Ростов-на-Дону: Феникс; 2015.
3. Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. *Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
4. Кунакова Р.В., Зайнуллин Р.А., Джемилева Л.У., Егорова Е.Ю. Аскорбиновая кислота и экспрессия генов. *Вестник академии наук Республики Башкортостан*. 2015; 20(2): 5—13.
5. Вересова А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Балущкина А.А. Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12(4): 30—7.
7. Меджидова М.К., Донников А.Е., Балущкина А.А., Тютюнник В.Л. Микробиоценоз влагалища у беременных перед родами. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(2): 34—42.
11. 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: 218—21.
12. Егорова А.Т., Руппель Н.И., Майсеенко Д.А., Базина М.И. Течение беременности и родов при спонтанном многоплодии и одноплодной беременности. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015; 30(10): 75—80.
15. 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; 156(12): 811—4.
16. Каримова У.А., Олимова Л.И. Современное представление об этиопатогенезе и ведении женщин с дородовым разрывом плодных оболочек. *Вестник педагогического университета*. 2014; 5: 134—41.
17. 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; 13(6): 42—8.
18. Дятлова Л.И. Стереоультраструктура плодных оболочек при нормальной беременности и при беременности, осложнённой длительным безводным промежутком. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014; 5-2: 76—7.
19. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е., Клименченко Н.И., Митрохин С.Д., Тетрашвили Н.К., Ходжаева З.С., Шамаков Р.Г., Дегтярев Д.Н., Тютюнник В.Л., Адамян Л.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод). *Акушерство и гинекология*. 2013; 9: 123—34.
20. Сорокина О.В. *Клинико-микробиологическое обоснование антибиотикопрофилактики при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности*: дисс.... канд. мед. наук. СПб.; 2013.
25. 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; 60(4): 104—16.
26. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., ред. *Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо*. М.: Медиабюро StatusPraesens; 2011: 38.
27. 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; 2(3): 123—6.
28. Шамаков Р.Г., Каримова Г.Н., Полушкина Е.С. Филиппович Г.В., Пырегов А.В., Тютюнник В.Л. Принципы диагностики и профилактики гнойно-воспалительных и тромбоэмболических осложнений у рожениц, основанные на доказательной медицине (результаты внедрения новых протоколов). *Акушерство и гинекология*. 2014; 6: 47—52.
 33. Толкач Ю.И., Кабисашвили М.К. Оценка полиморфизма генов цитокинов при недоношенной беременности, осложнённой преждевременным излитием околоплодных вод. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2015; 17(2): 15—6.
 36. Ковалев В.В., Цывьян П.Б., Миляева Н.М. Лукин О.Н., Проценко Ю.Л. Степень растяжения миометрия — важный регулятор сократительной активности матки. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 62—7.
 37. Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Ахвледиани К.Н., Капустина М.В., Магилевская Е.В. Опыт применения мифепристона с целью медикаментозной подготовки шейки матки к родам. *Медицинский совет*. 2013; 8: 44—7.
 40. Санникова М.В. *Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза*: дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2013.
 44. 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; 12(6): 43—7.
 51. Айламазян Э.К., Болотских В.М., Костюк И.Н., Кветной И.М. Особенности строения послета и экспрессии коллагена-6, матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора в плодных оболочках у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод. *Архив патологии*. 2012; 74(1): 42—7.
 52. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П., Цехмистренко И.С. Преждевременный разрыв плодных оболочек — инфекционный фактор. *Здоровье женщины*. 2013; 5: 57—64.
 53. Стрижаков А.Н., Бадма-Гарьев М.С., Давыдов А.И., Подтетнев А.Д., Проценко Д.Н., Буданов П.В. Акушерский перитонит после кесарева сечения: дифференцированный подход к выбору хирургической тактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12(6): 53—62.
 54. Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Закономерности изменений коагуляционного потенциала крови при недоношенной беременности, осложнённой преждевременным разрывом плодных оболочек. *Лечащий врач*. 2015; 3: 50—3.
 56. Власюк В.В. *Патология головного мозга у новорождённых и детей раннего возраста*. М.: Логосфера; 2014.
 58. Мустафаева А.Г., Кузьмин В.Н. Ретроспективный анализ анамнеза беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек. *Естественные и технические науки*. 2015; 2: 32—6.
- REFERENCES
1. Belghiti J., Kayem G., Dupont C. et al. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open*. 2011; 1(2): e000514. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000514.
 2. Mogilevskaya E.V., Vasil'yeva O.S. *Perinatal psychology: the psychology of motherhood and parenthood [Perinatal'naya psikhologiya: psikhologiya materinstva i roditel'stva]*. Rostov-na-Donu: Feniks; 2015. (in Russian)
 3. Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. *Obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. [Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskiye rekomendatsii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
 4. Kunakova R.V., Zaynullin R.A., Dzhemileva L.U., Egorova E.Yu. Ascorbic acid and gene expression. *Vestnik akademii nauk Respubliki Bashkortostan*. 2015; 20(2): 5—13. (in Russian)
 5. Veresova A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Balushkina A.A. Modern ideas about the development of postpartum infectious-inflammatory complications. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12(4): 30—7. (in Russian)
 6. Annamraju H., Karnad R., Benson C. et al. Management and outcome of patients with pre-labour spontaneous rupture of membranes. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. 2014; 99(1): 122.
 7. Medzhidova M.K., Donnikov A.E., Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L. Vaginal microbiocenosis in pregnant women before delivery. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(2): 34—42. (in Russian)
 8. Wojcieszek A.M., Stock O.M., Flenady V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; (10): CD001807. doi: 10.1002/14651858.CD001807.pub2.
 9. Khireddine I., Le Ray C., Dupont C. et al. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54858. doi: 10.1371/journal.pone.0054858.
 10. Mackeen A.D., Walker L., Ruhstaller K. et al. Foley catheter vs prostaglandin as ripening agent in pregnant women with premature rupture of membranes. *J. Am. Osteopath. Assoc*. 2014; 114 (9): 686—92.
 11. Dyatlova L.I., Ermolayeva E.I., Glukhova T.N. The significance of changes in the cytokine profile in the pathogenesis of premature rupture of membranes in preterm pregnancy. *Innovatsionnaya nauka*. 2015; (11—3): 218—21. (in Russian)
 12. Egorova A.T., Ruppel' N.I., Maiseyenko D.A., Bazina M.I. The course of pregnancy and childbirth with spontaneous multiple pregnancy and single pregnancy. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2015; 30(10): 75—80. (in Russian)
 13. Nabhan A.F., Elhelaly A., Elkadi M. Antibiotic prophylaxis in prelabour spontaneous rupture of fetal membranes at or beyond 36 weeks of pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2014; 124(1): 59—62. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.07.018.
 14. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev. Obstet. Gynecol*. 2008; 1(1): 11—22.
 15. Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Donnikov A.E., Sannikova M.V., Sukhikh G.T. Association of polymorphism of the ESR1 gene with premature rupture of membranes. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2013; 156(12): 811—4. (in Russian)
 16. Karimova U.A., Olimova L.I. Modern understanding of etiopathogenesis and management of women with prenatal rupture of membranes. *Vestnik pedagogicheskogo universiteta*. 2014; (5): 134—41. (in Russian)
 17. Makarov O.V., Kozlov P.V., Ivannikov N.Yu., Kuznetsov P.A., Bagayeva I.I. Premature rupture of membranes: etiology, perinatal pathology, purulent-septic complications. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13(6): 42—8. (in Russian)
 18. Dyatlova L.I. Stereo-ultrastructure of fetal membranes in normal pregnancy and in pregnancy complicated by a long anhydrous interval. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2014; (5): 76—7. (in Russian)
 19. Bayev O.R., Vasil'chenko O.N., Kan N.E., Klimenchenko N.I., Mitrokhin S.D., Tetrushvili N.K., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Degtyarev D.N., Tyutyunnik V.L., Adamyan L.V. Premature rupture of membranes (premature discharge of water). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; (9): 123—34. (in Russian)
 20. Sorokina O.V. *Clinico-microbiological substantiation of antibiotic prophylaxis in premature discharge of amniotic fluid in term pregnancy*. Diss. St.-Petersburg; 2013. (in Russian)
 21. Hjertberg R., Hammarstrom M., Moberger B. et al. Premature rupture of the membranes (PROM) at term in nulliparous women with a ripe cervix. A randomized trial of 12 or 24 hours of expectant management. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1996; 75(1): 48—53.
 22. Mozurkewich E.L., Chilimigras J.L., Berman D.R. et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011; 27(11): 84. doi: 10.1186/1471-2393-11-84.
 23. Seince N., Biquard F., Sarfati R. et al. Management of premature rupture of the membranes at term: how long to delay? Results of a prospective multicentric study in 713 cases. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2001; 30(1): 42—50.
 24. Pintucci A., Meregalli V., Colombo P. et al. Premature rupture of membranes at term in low risk women: how long should we wait in the «latent phase»? *J. Perinat. Med*. 2014; 42(2): 189—96. doi: 10.1515/jpm-2013-0017.
 25. Bolotskikh V.M., Milyutina Yu.P. Premature outflow of amniotic fluid: immunological and biochemical aspects of the problem, diagnostics and management tactics. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011; 60(4): 104—16. (in Russian)
 26. Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M., eds. *Premature rupture of membranes. Information mail [Prezhdevremennyy razryv plodnykh obolochek. Informatsionnoye pis'mo]*. Moscow: StatusPraesens; 2011: 38. (in Russian)
 27. Gromova A.M., Mityunina N.I., Krutikova E.I. The role of peroxidation of lipids and antioxidant system of membranes at their premature rupture. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2014; 2(3): 123—6. (in Russian)

Обзоры литературы

28. Shmakov R.G., Karimova G.N., Polushkina E.S. et al. Principles of diagnosis and prevention of purulent-inflammatory and thromboembolic complications in puerperas, based on evidence-based medicine (the results of the introduction of new protocols). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; (6): 47—52. (in Russian)
29. Abraham C., Meiorowitz N., Kohn N. Labor induction for premature rupture of membranes using vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert. *Am. J. Perinatol.* 2014; 31(3): 181—6. doi: 10.1055/s-0033-1343768.
30. Bastek J.A., Weber A.L., McShea M.A. et al. Prenatal inflammation is associated with adverse neonatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210(5): 450—60. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.024.
31. Boyon C., Monsarrat N., Clouqueur E. et al. Cervical ripening: is there an advantage for a double-balloon device in labor induction? *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2014; 42(10): 674—80. doi: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.035.
32. Johnson C.T., Farzin A., Burd I. Current management and long-term outcomes following chorioamnionitis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2014; 41(4): 649—69.
33. Tolkach Yu.I., Kabisashvili M.K. Evaluation of polymorphism of cytokine genes in premature pregnancy complicated by premature discharge of amniotic fluid. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke*. 2015; 17(2): 15—6. (in Russian)
34. Chapman E., Reveiz L., Illanes E. et al. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD010976. doi: 10.1002/14651858.CD010976.pub2.
35. Mishanina E., Rogozinska E., Thatthi T. et al. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014; 186(9): 665—73.
36. Kovalev V.V., Tsyv'yan P.B., Milyayeva N.M., Lukin O.N., Protsenko Yu.K. The degree of stretching of the myometrium is an important regulator of the contractile activity of the uterus. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; (2): 62—7. (in Russian)
37. Petrukhin V.A., Kovalenko T.S., Akhvladiani K.N. Kapustina M.V., Magilevskaya E.V. Experience in the use of mifepristone for the purpose of drug preparation of the cervix for delivery. *Meditsinskiy sovet*. 2013; (8): 44—7. (in Russian)
38. Ismail A.Q., Lahiri S. Management of prelabour rupture of membranes (PROM) at term. *J. Perinat. Med.* 2013; 41(6): 647—9.
39. Yogev Y., Hirsch L., Yariv O. et al. Association and risk factors between induction of labor and cesarean section. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(17): 1733—6.
40. Sannikova M.V. *Premature rupture of membranes in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Molecular-genetic aspects of pathogenesis*. Diss. Moscow; 2013. (in Russian)
41. Yount S.M., Lassiter N. The pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *J. Midwifery Womens Health*. 2013; 58(2): 133—44.
42. Karsnitz D.B. Puerperal infections of the genital tract: a clinical review. *J. Midwifery Womens Health*. 2013. 58(6): 632—42. doi: 10.1111/jmwh.12119.
43. Zelli P., Boussat B., Reynaud J.C. et al. Premature rupture of membranes at term on unfavourable cervix: immediate or delayed induction? *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* (Paris). 2013; 42(7): 671—7.
44. Nikolayeva M.G., Serdyuk G.V., Grigor'yeva E.E. The role of polymorphism of the inhibitor gene of plasminogen activator type I as a risk factor for premature rupture of membranes in term pregnancy. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013; 12(6): 43—7. (in Russian)
45. Verani J.R., Spina N.L., Lynfield R. et al. Early-onset group B streptococcal disease in the United States: potential for further reduction. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123(4): 828—37. doi: 10.1097/AOG.000000000000163.
46. Leviton A. Why the term neonatal encephalopathy should be preferred over neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208(3): 176—80. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.020.
47. Malloy M.H. Chorioamnionitis: epidemiology of newborn management and outcome United States 2008. *J. Perinatol.* 2014; 34(8): 611—5. doi: 10.1038/jp.2014.81.
48. Mukhopadhyay S., Dukhovny D., Mao W. et al. 2010 perinatal GBS prevention guideline and resource utilization. *Pediatrics*. 2014. 133(2): 196—203. doi: 10.1542/peds.2013-1866.
49. Van Baaren G.J., Jozwiak M., Opmeer B.C. et al. Cost-effectiveness of induction of labour at term with a Foley catheter compared to vaginal prostaglandin E₂ gel (PROBAAT trial). *BJOG*. 2013; 120(8): 987—95. doi: 10.1111/1471-0528.12221.
50. Edwards R.K., Szychowski J.M., Berger J.L. et al. Foley catheter compared with the controlled-release dinoprostone insert: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123(6): 1280—7. doi: 10.1097/AOG.0000000000000238.
51. Aylamazyan E.K., Bolotskikh V.M., Kostyuchek I.N. et al. Features of the structure of the postpartum and expression of collagen-6, matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in fetal membranes in pregnant women with premature discharge of amniotic fluid. *Arkhiv patologii*. 2012; 74(1): 42—7. (in Russian)
52. Veropotvelyan P.N., Guzhevskaya I.V., Veropotvelyan N.P., Tsekhistrenko I.S. Premature rupture of membranes is an infectious factor. *Zdorov'ye zhenshchiny*. 2013; (5): 57. (in Russian)
53. Strizhakov A.N., Badma-Garyayev M.S., Davydov A.I., A.D., Protsenko D.N., Budanov P.V. Obstetric peritonitis after cesarean section: a differentiated approach to the choice of surgical tactics. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12(6): 53—62. (in Russian)
54. Dyatlova L.I., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. Patterns of changes in coagulation potential of blood in preterm pregnancy, complicated by premature rupture of membranes. *Lechashchiy vrach*. 2015; (3): 50. (in Russian)
55. Di Renzo G.C., Melin P., Berardi A. et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014; 27: 1—17. doi: 10.3109/14767058.2014.934804.
56. Vlasjuk V.V. *The pathology of the brain in newborns and young children [Patologiya golovnogo mozga u novorozhdennykh i detey rannego vozrasta]*. Moscow: Logosfera; 2014. (in Russian)
57. Turrentine M. Intrapartum antibiotic prophylaxis for Group B Streptococcus: has the time come to wait more than 4 hours? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211(1): 15—7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.010.
58. Mustafayeva A.G., Kuz'min V.N. Retrospective analysis of anamnesis of pregnant women with premature rupture of membranes. *Estestvennyye i tekhnicheskiye nauki*. 2015; (2): 32—6. (in Russian)
59. Jonsson M., Agren J., Nordén-Lindeberg S. et al. Neonatal encephalopathy and the association to asphyxia in labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211(6): 667. e1—8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.027.

Поступила 29.10.2017

Принята к печати 07.11.2017