



© В. М. Болотских,
Ю. П. Милютин

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

УДК: 618.514.8-07

■ В статье представлен обзор современных взглядов на биохимические и иммунологические аспекты этиологии и патогенеза преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ). Проведен анализ различных методов диагностики данной патологии. Рассмотрены основные подходы к ведению беременности и родов, осложненных ПИОВ при доношенном сроке. Намечены дальнейшие пути решения проблем, связанных с преждевременным излитием околоплодных вод.

■ **Ключевые слова:** преждевременное излитие околоплодных вод; антиоксидантная система; С-реактивный белок; цитокины; инетерлейкины; плодовой фибронектин; плацентарный α -микроглобулин; активно-выжидательная тактика.

Роды, осложненные преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) при доношенной беременности составляют 8,5–18% и не имеют тенденции к снижению [74, 83]. Ведущие акушеры-гинекологи отмечают, что данная патология способствует росту осложнений в родах и в послеродовом периоде со стороны матери, плода и новорожденного [3, 7, 9, 59]. Факторы, приводящие к ПИОВ, остаются дискуссионными до настоящего момента [20, 66, 28, 89].

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что до настоящего времени окончательно не разработаны методы прогнозирования и профилактики этого серьезного осложнения беременности, что объясняется недостаточной изученностью этиопатогенеза ПИОВ и изменений в организме беременных в третьем триместре беременности, предшествующих или определяющих развитие этой патологии. Многие вопросы, касающиеся ведения беременности и родов при ПИОВ, допустимой длительности безводного промежутка, проблем, связанных с периодом новорожденности, остаются нерешенными.

Биохимические аспекты ПИОВ

Одной из наиболее частых причин ПИОВ, по мнению ряда авторов, является патология коллагена плодных оболочек. В частности Тежего Е. et al. в своих исследованиях 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. Тогда как по уровню содержания витамина С корреляций не выявлено. По полученным данным, сделан вывод о значимой роли нарушения метаболизма коллагена в патогенезе ПИОВ. Установлено, что причиной преждевременного излития вод могут быть локальные дефекты плодных оболочек (утолщение, дегенерация, потеря коллагена), которые обусловлены недостаточностью обмена витаминов, которые, являясь компонентом металлоэнзимов, играют роль регулятора в процессах биосинтеза коллагена и эластина оболочек [9, 26].

Также достаточно распространенным мнением о причине ПИОВ является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Усиление процессов ПОЛ, как доказали Romero R. et al., может 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 обо-

лочек [27]. Жилко А. Л. также считает, что ПИОВ сопровождается изменением показателей системы ПОЛ в фетоплацентарном комплексе, что является следствием выраженного дисбаланса основных микроэлементов и витаминов [11].

По мнению многих исследователей, оксидативный стресс и истощение антиокислительных систем приводят к снижению способности организма активировать ингибиторы протеаз и, следовательно, могут быть причиной разрушения коллагена [89]. Гипотезу о связи изменений в антиоксидантной системе с возникновением ПИОВ поддерживают результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Casanueva E. et al., в котором было установлено, что прием 100 мг витамина С ежедневно с 20 недель гестации достоверно снижает частоту ПИОВ [31].

Однако Mathews F. в своих исследованиях 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 [64].

Многими авторами указывается на зависимость частоты ПИОВ от аномалии строения коллагена и от повышения оксидативного стресса. Учитывая, что повышение уровня гомоцистеина может индуцировать оба этих патофизиологических процесса, Knudtson E. J. et al. попытались использовать этот факт в своих исследованиях для прогнозирования ПИОВ. Однако при сравнении уровня гомоцистеина в группах с ПИОВ и со своевременным излитием вод, достоверной разницы получено не было [55].

Исследования Jenkins D. M. et al. 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 активируется в плазмин, что приводит к истончению плодных оболочек и их разрыву [36]. Mackenzie A. P. et al. в своих исследованиях оценивали эффект влияния тромбина и прогестина на экспрессию металлопротеиназы-3 (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 [62].

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 [74]. Mc. Gregor J. A. et al. выявили, что добавление эритромицина или клиндамицина в инокулят микроорганизмов, продуцирующих протеазы, предотвращало ослабление хориоамниотической оболочки, вызванное бактериальными протеазами [29].

Многие авторы указывают на важную роль микронутриентной недостаточности в возникновении ПИОВ. Altai R. et al. 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 происходит замедленное созревание коллагена и эластина [42]. В тоже время Kiilholma P. et al. не обнаружили существенной разницы в уровне этого микроэлемента в сыворотке крови матери и пуповинной крови плода при ПИОВ [85]. Sikorsky et al. определяя уровень цинка в сыворотке крови, показали, что концентрация цинка была ниже у пациентов с ПИОВ при своевременных родах, чем без ПИОВ [80].

Для диагностики и прогнозирования развития инфекционных осложнений при ПИОВ рядом авторов предлагается использовать С-реактивный белок. В частности, Saini S. et al., изучая концентрацию С-реактивного белка у пациенток с ПИОВ, установили, что чувствительность и специфичность данного метода для прогнозирования хориоамнионита составила 80% [33]. Повышение уровня С-реактивного белка достаточно чувствительный признак для диагностики хориоамнионита и может быть использован для контроля эффективности лечения антибактериальными препаратами [86]. Loukovaara M. J. et al. установили, что методика определения С-реактивного белка является диагностически значимой только в том случае, когда используются высокочувствительные методы — иммунофлюорометрический и иммуноферментный [61]. Однако Wiwanitkit V. считает, что определение С-реактивного белка не является достаточно чувствительным методом для подтверждения наличия хориоамнионита [92].

Zou L. et al. в своих исследованиях для диагностики и прогнозирования хориоамнионита у пациенток с ПИОВ использовали растворимую молекулу межклеточной адгезии-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) (SICAM-1). Авторы сравнили уровни SICAM-1 и С-реактивного белка у пациенток с ПИОВ и у пациенток со своевременным излитием вод. У пациенток с ПИОВ хо-

риоамнионит был подтвержден гистологически. По полученным данным, был сделан вывод, что уровень SICAM-1 является более значимым для диагностики интраамниальной инфекции и хориоамнионита, чем уровень С-реактивного белка [94].

В литературе имеются указания о том, что повышение более чем в 2 раза содержания α -фетопротеина (АФП) во втором триместре беременности свидетельствует о возможном риске ПИОВ [77], но в то же время Simpson J. et al. подчеркивали, что изменение концентрации АФП в третьем триместре беременности особого влияния на возникновение ПИОВ не имело [28].

Ряд исследователей значительную роль в патогенезе ПИОВ отводят повышению синтеза простагландинов E2 и F2a клетками амниального эпителия [66]. 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 [7].

Исследователями отмечено, что часто ПИОВ на недоношенном сроке происходит на фоне высокого содержания эндотоксина [59].

Второй путь повышения содержания простагландинов связывают с их синтезом под действием цитокинов, которые вырабатываются макрофагами в области маточно-плацентарного барьера в ответ на бактериальные токсины [58].

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 [58].

Однако в исследованиях Lonkwood C. J. не обнаружено достоверного повышения уровня простагландинов при ПИОВ [62].

Очевидно, что существует несколько различных взглядов на биохимические аспекты патогенеза ПИОВ. Уточнение или опровержение 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.

Иммунологические аспекты ПИОВ

Многие исследователи считают, что в патогенезе ПИОВ важную роль играют цитокины,

продуцируемые клетками иммунной системы. Показано, что эти молекулы участвуют в регуляции синтеза гликозаминогликанов [80]. В частности, Casey M. L. et al. установили, что интерлейкин-1 (IL-1) способствует биосинтезу гиалуроновой кислоты 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 [30].

Другим основным патогенетическим механизмом ПИОВ, по мнению Vadillo-Ortega F., Estrada-Gutierrez G., является активация и усиление экспрессии матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9), что приводит к разрушению соединительной ткани до начала родовой деятельности. Хотя механизм индукции синтеза и активации ММР-9 клетками плодных оболочек не известен, 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 [88].

Усиление активности ММР-9 в плодных оболочках под воздействием TNF- α , было показано в исследованиях Fortunato S. J. et al., 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 ММР-2. При изучении влияния этих цитокинов на уровень TIMP-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 [46]. При анализе проапоптозного действия IL-1 β и на клетки плодных оболочек, проведенного этой же группой исследователей, было показано, что IL-1 β индуцирует апоптоз, а IL-6 не оказывает влияния на данный процесс [46].

Представление об участии цитокинов в механизме патогенеза ПИОВ нашло подтверждение в работе El-Shazly S., в которой был проведен сравнительный анализ содержания IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и 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 [39].

Тем не менее, вопрос о роли цитокинов в механизмах развития ПИОВ остается открытым. В частности, Shobokshi A. et al. 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 возросшей активностью макрофагов, осуществляющих иммунологический надзор в фетоплацентарном комплексе или участвующих в подготовительном этапе физиологических родов, и исследуемые вещества — не играют принципиальную роль в патогенезе развития ПИОВ [78].

В исследованиях Jacobsson V. et al. при сравнении группы беременных с ПИОВ и беременных, которым было показано плановое кесарево сечение, было показано, что при ПИОВ содержание моноцитарного хемотактического белка-1 (MCP-1), в цервикальной слизи и амниотической жидкости повышено при ПИОВ и коррелирует с внутриамниотическим воспалением [67].

Helmig B. R. et al. в своих исследованиях изучали взаимозависимость уровней эластазы нейтрофилов (NE) и секреторным лейкоцитарным ингибитором 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 сопровождается значительным уменьшением концентрации SLPI в амниотической жидкости [48].

По предположениям Trautmann M. et al., в результате микробной инвазии в амниотическую полость концентрация ИЛ-8 у пациенток при ПИОВ повышена, при этом этот хемокин привлекает в очаг воспаления и активизирует, нейтрофилы, что, в свою очередь, приводит к усилению продукции NE, повреждающей плодные оболочки [87]. При сравнении группы женщин с ПИОВ и со своевре-

менным излитием вод авторами было исследовано содержание 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 взаимосвязан с повышенным риском наступления преждевременных родов [52].

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 Espinoza J et al. была определена концентрация этих противомикробных пептидов в околоплодных водах пациенток 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 [41].

В ряде работ была сделана попытка изучения роли плода в патогенезе ПИОВ. В частности, Romero R et al. изучали концентрации (MMP-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 наблюдалось повышение концентрации MMP-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 [75].

Целью работы Dollner H. et al. явилось выявление связи концентрации цитокинов в сыворотке пуповинной крови с симптомами восходящей инфекции. Исследовали материал, полученный от пациенток с ПИОВ с признаками хориоамнионита различной степени тяжести и женщин с физиологическими родами. Авторами изучалось содержание IL-1 β , IL-6, IL-8, растворимых рецепторов TNF 1 и 2 типов, антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA), и С-реактивный белок. Достоверные различия в уровнях вышеуказанных цитокинов в сыворотке пуповинной крови были выявлены 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. Авторами был сделан вывод о том, что подъем уровня ряда цитокинов происходит на стадии декомпенсации или достаточно выраженного процесса развития внутриматочной инфекции [38].

Matsuda Y. et al. провели исследование влияния антибактериальной терапии на концентрацию IL-6 и IL-8 в секрете шейки матки у беременных с ПИОВ. Определение уровня IL-6 и IL-8 осуществляли в момент поступления и с началом родовой деятельности. Достоверных различий в содержании IL-6 и IL-8 между группами с антибактериальной терапией и без нее не было обнаружено. 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 [65].

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, признанным биологическим маркером воспаления в материнской сыворотке, было установлено, что концентрация IL-1 β является наилучшим прогностическим критерием сосудистого распространения хориоамнионита, а определение концентрации TNF- α — наилучшим образом позволяет оценить риск развития тяжелых ранних инфекций [19]. Во многих работах авторами огромное внимание уделяется IL-6, как оптимальному прогностическому критерию предсказания внутриматочного воспалительного процесса или послеродовых гнойно-септических воспалений у матери и у новорожденных. В частности, Кауем G. et al. в своей работе проводили исследование, направленное на оценку диагностической значимости анализа 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); его специфичность — 56% (95% CI, 42–70); его прогностичность положительного результата — 30% (95% CI, 12–47), и его прогностичность отрицательного результата — 92% (95% CI, 84–99). Несмотря на относительно невысокую чувствительность и специфичность теста, авторы ре-

комендуют данный метод для прогнозирования неонатальной инфекции при беременности у пациенток с ПИОВ [54].

Hatzidaki E. et al. измеряли концентрацию IL-6 в пуповинной крови, материнской крови, взятой во время родов и крови младенцев, взятой на 4-й день жизни. Исходя из полученных результатов, авторы сделали вывод о том, что измерение уровня IL-6 в пуповинной крови имеет наибольшее значение для прогнозирования раннего сепсиса у младенцев, тогда как повышение содержания IL-6 в материнской крови указывает на угрозу хориоамнионита, и предлагают использовать этот показатель при обследовании беременных, которым показаны внутриматочные манипуляции [45, 47].

По данным современной литературы, очевидно, что иммунологический аспект патогенеза ПИОВ актуален и в настоящее время. Несмотря на достаточное количество работ в данном направлении в настоящий момент нет единого мнения об участии различных цитокинов в этом процессе. Также актуальной остается разработка иммунологических методов прогнозирования развития воспалительных осложнений у пациенток с ПИОВ. Полученные при проведении таких исследований данные позволят внести коррекцию в тактику ведения пациенток с данной акушерской патологией, а также разработать ряд мер по профилактике ПИОВ.

Диагностика ПИОВ

В 60–70% случаев диагноз ПИОВ не вызывает сложностей. Диагностика излития околоплодных вод обычно основана на наличии внезапно хлынувшего из влагалища потока амниотической жидкости и затем, продолжающихся очень небольшими порциями выделений. Если водянистые выделения носят не постоянный характер, их необходимо отличать от влагалищных выделений, подтекания мочи или разжижения цервикальной слизи, предшествующих началу родовой деятельности [15, 16]. 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 [4, 17, 93].

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 [4].

В этих обстоятельствах многое зависит от тщательно собранного анамнеза. Необходимо получить сведения относительно того, когда и каким образом выделилась жидкость из влагалища, случилось ли подобное раньше, сколько приблизительно жидкости вытекло, какого она была цвета, запаха, консистенции и были ли еще какие-либо особенности [3, 4, 20].

Обнаружение амниотической жидкости в заднем своде влагалища при осмотре в стерильных зеркалах является наиболее простым методом 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 [4]. Подтверждением диагноза ПИОВ является отсутствие плодного пузыря при влагалищном исследовании и усиление подтекания вод при отталкивании предлежащей части [73]. 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 [25].

С целью уточнения диагноза ПИОВ исследуют мазок, полученный из заднего свода влагалища, на «арборизацию» (феномен папоротника). Для лучшей оценки результатов, микроскопическое исследование лучше производить через 10 минут после высыхания мазков [83]. Однако данный метод может давать достаточно большое количество ложноположительных результатов из-за примеси элементов спермы, отделяемого шейечного канала и даже при наличии отпечатков пальцев на предметном стекле [25]. Также можно проводить нитразиновый тест, который заключается в определении pH влагалищного содержимого. При попадании околоплодных вод во влагалище кислотность влагалищного содержимого снижается, что выявляется с помощью нитразиновой тест-полоски. Известно, что информативность этих методов снижается по мере увеличения безводного промежутка [83].

По данным ряда авторов, ультразвуковая визуализация уменьшенного объема амниотической жидкости также может помочь в подтверждении диагноза ПИОВ. При этом контроль индекса амниотической жидкости необходим для решения вопроса о возможности и целесообразности прерывания беременности [81]. В некоторых случаях ультразвуковые критерии позволяют про-

гнозировать длительность латентного периода [71]. Однако до настоящего времени окончательно не определено значение объема амниотической жидкости для диагностики ПИОВ. Wigglesworth J. S. et al. считают, что при этом нужно учитывать и другие причины возникновения маловодия, такие как врожденные аномалии мочеполового тракта, внутриутробная задержка развития плода [90]. И наоборот, нормальное количество амниотической жидкости также не исключает ПИОВ. В случае гипертонуса матки при ПИОВ необходимо ультразвуковое исследование для исключения преждевременной отслойки плаценты.

Gahl W. et al. 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 [37].

Koninckx P. R. et al. предложили определять уровень пролактина во влагалищном содержимом для диагностики ПИОВ. Чувствительность этого метода оказалась 94,5%, а специфичность — 95,4% [56].

Плодовый фибронектин (ПФН) — гликопротеин, находящийся в экстраворсинчатом цитотрофобласте плаценты, амниотических оболочках и амниотической жидкости. Eriksen N et al., исследуя ПФН при ПИОВ на доношенном сроке, сообщили, что чувствительность данного метода оказалась равной 98,2%, а специфичность только 26,8% [44]. Положительный результат на ПФН выявляет снижение внеклеточной матрицы в системе мать–плод, что больше 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. Morrison J. et al. и Irgion O. et al. считают, что выявление ПФН — не специфично для ПИОВ [51,70]. Однако Lockwood C. et al. (1994) установили, что ПФН, выявленный методом моноклональных антител, оказался более точным в диагностике околоплодных вод, чем определение уровня пролактина и более практичным, чем определение диаминооксидазы с общей точностью 98% [43].

Существует еще один метод диагностики ПИОВ — амниоцентез с введением красителя индиго кармина. Данный метод обычно рекомендовали при глубоко недоношенной беременности. Метод достаточно точен, но крайне травматичен и может сам привести к разрыву плодных оболочек. На основании амниоцентеза возможно уточ-

нение диагноза хориоамнионит (по повышенному содержанию лейкоцитов в амниотической жидкости, снижение концентрации глюкозы) или даже окончательное подтверждение внутриутробной инфекции по данным бактериологического исследования амниотической жидкости [4, 25].

Современные иммунологические методы диагностики ПИОВ основаны на применении антиген-специфичных моноклональных антител для выявления наличия во влажной среде веществ, которые в большом количестве содержатся преимущественно в околоплодных водах. Guinn D. A. et al. определяли уровень протеин-1, связывающего инсулиноподобного фактора 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 [4, 72].

Одним из наиболее распространенных методов диагностики ПИОВ является тест Amnisure. Тест определяет плацентарный α -микроглобулин (ПАМГ-1) во влажной среде. 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 [4, 25, 33].

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

Тактика ведения беременности и родов, осложненных ПИОВ при доношенном сроке

Частота ПИОВ при своевременных родах отмечается в 3–19% случаев. ПИОВ способствует затяжному течению родового акта, увеличению частоты оперативного родоразрешения, послеродовых заболеваний, гипоксии плода и перинатальной смертности, что служит, по мнению ряда авторов, оправданием выбора активной, а иногда просто агрессивной, тактики ведения беременности и родов при данной патологии [15, 60, 59, 93].

В 70–80 годах 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 [42, 29, 27]. 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 те годы 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 несвоевременном излитии вод. И в связи с этим, научных исследований в нашей стране до конца прошлого столетия 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 [4, 7, 9, 16, 20, 25]. Также многими учеными учитывается появление новых и достаточно эффективных антибактериальных препаратов, позволяющих проводить профилактику осложнений, связанных с восходящей и внутриутробной инфекцией.

На сегодняшний день нет единых взглядов на тактику ведения беременности и родов, осложненных ПИОВ при доношенном сроке гестации. Одни авторы считают целесообразным применение консервативно-выжидательной тактики. Другие полагают, что нарушение целостности амниона несет угрозу инфицирования и осложненный для матери и плода, и предлагают активную тактику.

По данным многих зарубежных авторов, у большинства женщин после ПИОВ при доношенном сроке родовая деятельность развивается спонтанно в ближайшее время. По данным Crowley P. et al., Энкин М. 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. С поразительным постоянством у остальных 2–5% женщин роды не начинаются и через 7 дней после ПИОВ [24, 25]. Исследователи полагают, что у этих женщин, происходит снижение биосинтеза простагландинов и нарушение их метаболизма, вследствие чего наблюдается не только несостоятельность к развитию спонтанных родов, но часто отмечается слабость родовой деятельности [24].

Savitz D. A. et al. также подтвердили в своих исследованиях, что родовозбуждение не является

обязательным 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 [49]. Естественно, очень важной проблемой является выявление такого контингента женщин для проведения более активной подготовки к родам.

При гистерографическом исследовании 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 появляются чаще, становятся более интенсивными и продолжительными. По мнению авторов, этот процесс подготовки миометрия к родовой деятельности требует определенного времени [84].

Современное представление о наступлении и развитии родов дает основание рассматривать беременных с ПИОВ, как находящихся в подготовительном периоде к родам [57]. Проведенные кольпоцитологические исследования при ПИОВ выявили, что ни у одной беременной, по классификации J. Zidovsky, не зарегистрировано цитотипа «несомненный срок родов». Во всех случаях зарегистрирован 1-й или 2-й тип мазка — «прогрессирующая беременность» или «близко к родам» [35].

Для определения готовности организма беременной к родам, при разрыве плодного пузыря до начала срочных родов, проводятся следующие мероприятия: оценка «зрелости» шейки матки, цитологическое исследование влагалищных мазков, исследование возбудимости матки [1, 3, 63]. Некоторые авторы считают наиболее ценным окситоциновый тест. Если он оценивался как положительный, характеризующийся 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 [21]. О готовности матки к родам также можно судить по определению ферментов, принимающих участие в родовой деятельности (моноаминоксидаза, диаминооксидаза, креатининфосфатаза), а также биологически активных веществ — метаболитов простагландинов, серотонина, норадреналина [23].

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 возмож-

ности возникновения аномалии родовых сил родовозбуждение начинают через 2–3 часа с момента излития вод. В случае «незрелой» шейки матки и отсутствии отягощающих факторов, проводят мероприятия в течение 2–6 часов, способствующие «созреванию» шейки матки и повышению возбудимости миометрия, после чего приступают к родовозбуждению. При «незрелой» шейке матки, у женщин с перенесенной беременностью, возрасте первородящей старше 30 лет, тяжелой форме гестоза, тазовом предлежании, осложненном течении данной беременности, гипоксии плода и других акушерских осложнениях, показано родоразрешение путем операции кесарево сечение [1, 18, 22].

Что касается вопроса о продолжительности родов при 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 их составляла в среднем 12–15 часов, по сравнению с 6–7 часами в группе с выжидательной тактикой [12].

При активном ведении родов с ПИОВ при доношенном сроке беременности и отсутствии биологической готовности к родам характеризуется рядом особенностей: высокий процент аномалий родовой деятельности, вследствие «незрелости» шейки матки и неполноценности нейро-гуморальных и нейро-эндокринных механизмов регуляции маточной активности. Как следствие часто отмечены в высоком проценте случаев гипоксия плода и кровотечение при преждевременной отслойке плаценты [10, 8, 14, 76]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что при ПИОВ у беременных с «незрелой» шейкой матки попытки родовозбуждения малоэффективны и в 40–70% случаев диагностируется «отсутствие эффекта от родовозбуждения» [10, 76].

Изучение состояния сердечной деятельности внутриутробного плода по данным кардиотокограмм показало, что частота сердцебиения плода при увеличении безводного промежутка существенно не изменялась. Отмечено лишь увеличение вариабельности сердечного ритма в первые трое суток безводного промежутка с последующим ее уменьшением после 5-х суток, что могло свидетельствовать о стабилизации ритма плода после периода адаптации при излитии околоплодных вод [63].

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 [21]. Ряд авторов отмечает, что в первые минуты после ПИОВ наступает преходящее 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 [84, 63].

Ряд авторов считают обоснованным первоочередным мероприятием для подготовки нервно-мышечного аппарата матки к родовой деятельности назначение глюкозо-гормонально-витаминно-кальциевого фона [18, 8].

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 [69].

Есть данные об использовании β -адреноблокаторов, как для родовозбуждения, так и для усиления родовой деятельности [10].

При «незрелой» и недостаточно «зрелой» шейке матки используют простагландины E2 или F2 α . Простагландин E2, являясь 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 выработки коллагеназы, что ведет к деградации цервикального коллагена, размягчению шейки и повышению сократительной активности миометрия [15].

В последние годы дискутируется вопрос о возможности применения в качестве способа родовозбуждения при ПИОВ простагландинов группы E1 (мизопростол). В частности Ozden S. применял 50 мг мизоprostола вагинально у пациенток с незрелой шейкой матки. Показано, что применение мизоprostола 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 ($19,37 \pm 1,4$ часов против $33,05 \pm 1,71$ час, $p < 0,001$). Однако с другой стороны, тахисистолия матки встречалась достоверно чаще при родовозбуждении мизоprostолом ($25,8\%$ против $6,5\%$, $p < 0,0038$) [50]. При этом авторы делают

акцент на том, что препараты этой группы достаточно недорогие.

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 [13]. 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 изучают и внедряются в практику препараты группы антигестагенов [2, 68]. При назначении препарата «Мифепристон» при подготовке к родам происходят выраженные признаки коллагенолиза в шейке матки [53]. Применение антигестагенов не оказывает отрицательного влияния на становление лактационной и менструальной функций женщин после родов, а также отсутствует негативное влияние на состояние новорожденных [68].

В настоящее время «Мифепристон» используется для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения в дозе 200 или 400 мг [2, 82]. 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 препарата «Мифепристон» при подготовке к родам, по данным некоторых авторов, приводит к некоторому снижению средней оценки по шкале Апгар на 1-й минуте, но разница с контрольной группой недостоверна. На 5-й и 10-й минутах различий не отмечено [82]. Применение данного препарата в дозировке 200 мг однократно у беременных с ПИОВ, по данным Wing D. A. et al., не дало положительных результатов в сравнении с родовозбуждением окситоцином [91]. Очевидно, что существует необходимость разработки и внедрения новых схем применения антигестагенов у беременных доношенного срока при ПИОВ.

В ряде исследований выявлено, что существует необходимость назначения антибиотиков во время и после родов всем женщинам с длительным безводным периодом [72, 40]. Rubl M. et al. (2002), обобщив литературу, подтвердили обязательность применения антибактериальной терапии в целях профилактики гнойно-септических осложнений у пациенток с ПИОВ [13]. Также получены данные, что профилактическое назначение антибиотиков уменьшает опасность инфекционных заболеваний новорожденных, однако авторы утверждают о необходимости дальнейших исследований в этом направлении [24, 87].

В литературе отсутствует единое мнение относительно исхода беременности плода при ПИОВ доношенного срока. Это связано с тем, что в последние годы позиция акушеров в отношении осложнений при ПИОВ претерпела существенные изменения. Интересы плода учитываются с не меньшей важностью, чем интересы женщины [5]. В настоящее время в структуре перинатальной смертности и заболеваемости при ПИОВ в доношенном сроке беременности ведущее место принадлежит родовым травмам и поздним осложнениям повреждений нервной системы в родах [6]. В ряде клинических испытаний не выявлено благоприятного влияния активной тактики для предупреждения материнского сепсиса или таких показателей исходов беременности для ребенка как неонатальная инфекция, неонатальный сепсис, внутричерепное кровоизлияние. По этим критериям даже прослеживается тенденция к ухудшению результатов в группах, с тактикой раннего родовозбуждения [24].

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 по показаниям плода не является обязательным условием 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 [9, 10, 79]. Не исключена возможность, что ряд авторов, которые рассматривают длительный безводный период как серьезную акушерскую патологию, отрицательно отражающуюся на состоянии плода, в своих работах не учитывали влияния и других отрицательных факторов.

Таким образом, ПИОВ является одной из достаточно частых форм акушерской патологии, этиология и патогенез которой до настоящего времени окончательно не изучен. В литературе недостаточно данных относительно исхода беременности и родов для матери и плода при данной патологии. До настоящего времени не решены вопросы оптимального метода ведения пациентки при осложнении доношенной беременности ПИОВ. Вышеуказанное диктует необходимость дальнейшего проведения исследований по решению перечисленных проблем, связанных с ПИОВ, с последующей разработкой современных методов ведения беременности и родов при данной акушерской патологии.

Литература

1. *Абрамченко В. В.* Пути снижения абдоминального родоразрешения // *Ж. акуш. и жен. болезн.* — 2000. — Вып. 2. — С. 69–74.
2. *Айламазян Э. К., Кузьминых Т. У.* Подготовка беременных с рубцом на матке после кесарева сечения к родоразрешению // *Ж. акуш. и жен. болезн.* — 2008. — Т. LVII, вып. 1. — С. 3–9.
3. *Акушерство: учебник для мед. вузов / Айламазян Э. К.* [и др.]. — 6-е изд. — СПб.: Спецлит, 2005. — 528 с.
4. *Алеев И. А.* Преждевременный разрыв плодных оболочек: Информационное письмо / ред. В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец. — М.: Status Praesens, 2011. — 20 с.
5. *Аскеров А. А.* Физиологические роды: ведение и перинатальные исходы: автореф. дис... канд. мед. наук. — Бишкек, 2002. — 19 с.
6. *Асфиксия новорожденных / Шабалов Н. П.* [и др.] . — М., 1999. — 345 с.
7. *Вдовиченко Ю. П.* Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности // *Сб. науч. трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины.* — Киев: Феникс, 2001. — С. 483–486.
8. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижении перинатальных потерь / *Стрижаков А. Н.* [и др.] // *Акушерство и гинекология.* — 2000. — № 5. — С. 12–17.
9. *Дворянский С. А., Арасланова С. Н.* Преждевременные роды (продолгование недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод). — М.: Медицинская книга, 2002.
10. *Джумалиева А. Д.* Оптимизация ведения родов при дородовом излитии околоплодных вод: дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2006. — 159 с.
11. *Жилко А. Л.* Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных: клинко-экспериментальные исследования: дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1992. — 144 с.
12. *Кейрс М.* Разрыв плодного пузыря до начала родов // *Руководство по эффективной помощи при беременности и родах.* — СПб., 1999. — С. 201–203.
13. *Кесарево сечение в современном акушерстве / Савельева Г. М.* [и др.] // *Акушерство и гинекология.* — 2007. — № 2. — С. 3–7.
14. Наш опыт ведения послеродового периода у женщин группы высокого риска / *Чернуха Е. А.* [и др.] // *Акушерство и гинекология.* — 2000. — № 2. — С. 47–50.
15. *Носарева С. В.* Преждевременное излитие околоплодных вод. Методы родовозбуждения: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 197 с.
16. *Нурсейтова Л. А.* Оптимизация ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2006. — 149 с.
17. *Плеханова Е. Р.* Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. Тактика ведения беременности и родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 30 с.

18. Серов В. Н. Проблемы перинатального акушерства // Акушерство и гинекология. — 2001. — №6. — С. 3–5.
19. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. — М., 2000. — 323 с.
20. Тоноян Л. А. Тактика ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: дис. ... канд мед наук. — М., 2007. — 189 с.
21. Чернуха Е. А. Родовой блок. — М.: Триада-Х, 1999. — 533 с.
22. Чернуха Е. А., Волобуев А. И., Пучко Т. К. Анатомически и клинически узкий таз. — М.: Триада-Х, 2005. — 256 с.
23. Шехтман М. М. Экстрагенитальная патология. — М., 1999. — 810 с.
24. Энкин М. Разрыв плодного пузыря до начала родов // Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. — СПб., 1999. — С. 201–218.
25. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. (ACOG Practice Bulletin No.80: premature rupture of membranes) // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 109. — P. 1007–1019.
26. Amici B., Rosica G., Bucari D. Extremely prolonged premature rupture of membranes // Minerva Ginecol. — 1997. — Vol. 49. — P. 509–514.
27. Amniotic fluid elastase and secretory leukocyte protease natural inhibitor during labor, rupture of membranes and intrauterine infection / Romero R. [et al.] // Forty first Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation: scientific abstr., March 22–26. — N.Y., 1994. — P. 0193.
28. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements / Simpson J. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173. — P. 1742.
29. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity / McGregor J. A. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 69. — P. 167.
30. Cachectin/tumor necrosis factor — alpha formation in human decidua: potential role of cytokines in infection-induced preterm labor / Casey M. L. [et al.] // J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 83. — P. 430.
31. Casanueva E., Ripoll C., Tolentino M. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 81, N4. — P. 859–863.
32. Cousins L. M., Smok D. P., Bendvold E. Amnisure placental alpha microbulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes // Am. J. Perinatal. — 2005. — Vol. 22. — P. 317–320.
33. C-reactive proteins as an indicator of sub-clinical infection in cases of premature rupture of membranes / Saini S. [et al.] // Indian J. Pathol. Microbiol. — 2003. — Vol. 46, N3. — P. 515–516.
34. Cytokines in normal and abnormal parturition: elevated amniotic fluid interleukin-6 in women with premature rupture of membranes associated with intrauterine infection / Santhanam U. [et al.] // Cytokine. — 1991. — Vol. 3. — P. 155.
35. De Sweit M. Maternal blood pressure and birthweight // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 81.
36. Degenerative changes and detection of plasminogen in fetal membranes that rupture prematurely / Jenkins D. M. [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1983. — Vol. 90. — P. 841.
37. Diamine oxidase in the diagnosis of ruptured fetal membranes / Gahl W. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1969. — Vol. 104. — P. 544.
38. Dollner H., Vatten L., Halgunset J. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors // BJOG. — 2002. — Vol. 109. — P. 534–539.
39. El-Shazly S., Makhseed M., Azizieh F. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes // Am. J. Reprod. Immunol. — 2004. — Vol. 52, N1. — P. 45–52.
40. Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes / Spinillo A. [et al.] // Int. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 47. — P. 7.
41. Espinoza J., Chaiworapongsa T., Romero R. 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. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2003. — Vol. 13, N1. — P. 2–21.
42. Fetal and maternal copper levels in patients at term with and without premature rupture of membranes / Altai R. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1979. — Vol. 53. — P. 608.
43. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery / Lockwood C. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1991. — 325. — P. 669.
44. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid / Eriksen N. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 80. — P. 451.
45. Fortunato S. J., Menon R. IL-1 beta is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6 // Placenta. — 2003. — Vol. 24. — P. 922–928.
46. Fortunato S. J., Menon R., Lombardi S. J. Role of tumor necrosis factor-alpha in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 187, N5. — P. 1159–1162.
47. Hatzidaki E., Gourgiotis D., Manoura A. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2005. — Vol. 84, N7. — P. 632–638.
48. Helmig B. R., Romero R., Espinoza J. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2002. — Vol. 12, N4. — P. 237–246.
49. Influens of gestation age on the time from spontaneous rupture of membranes to the onset of labor / Savits D. A. [et al.] // Am. J. Perinatol. — 1997. — Vol. 14. — P. 129–133.
50. Intravaginal misoprostol vs. expectant management in premature rupture of membranes with low Bishop score at term /

- Ozden S. [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2002. — Vol. 77, N2. — P. 109–115.
51. *Irion O., Matute S., Bischof P.* Cervical oncofetal fibronectin as a predictor of preterm delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 394. — P. 384.
52. *Jacobsson B., Mattsby-Baltzer I., Andersch B.* Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2003. — Vol. 82, N5. — P. 423–431.
53. *Jiang X.* Determination of fetal umbilical artery flow velocity during induction of term labor by mifepristone // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 1997. — Vol. 32, N 12. — P. 830–837
54. *Kayem G., Goffinet F., Batteux F.* 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 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 192, N 1. — P. 140–145.
55. *Knudtson E. J., Smith K.* Serum homocysteine levels after preterm premature rupture of the membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191, N2. — P. 537–541.
56. *Koninckx P. R., Trappeniers H., Van Assche F. A.* Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1981. — Vol. 88. — P. 607.
57. *Kramer M. S., Usher R. H., Pollak R.* Etiologic determinants of abruption placentae // *Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 89. — P. 221–226.
58. *Kundsin R. B., Leviton A.* Ureaplasma urealyticum infection of the placenta in pregnancy that ended prematurely // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 122–127.
59. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study / Sanchez-Ramos L. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 89. — P. 909–912.
60. *Lonkwood 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.
61. *Loukovaara M. J., Alfthan H. V., Kurki M. T.* Serum highly sensitive C-reactive protein in preterm premature rupture of membranes // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2003. — Vol. 110, N 1. — P. 26–28.
62. *Mackenzie A. P., Schatz F., Krikun G.* Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191, N6. — P. 1996–2001.
63. *Maclean M. A.* Shoulder dystocia // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 106, N2. — P. 182–186.
64. *Mathews F., Neil A.* Antioxidants and preterm prelabor rupture of the membranes // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112, N5. — P. 588–594.
65. *Matsuda Y., Kouno S., Nakano H.* Effects of antibiotic treatment on the concentrations of interleukin-6 and interleukin-8 in cervicovaginal fluid // *Fetal Diagn. Ther.* — 2002. — Vol. 17, N4. — P. 228–232.
66. *Mercer B. M.* Management of preterm premature rupture of the membranes // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 41. — P. 870–882.
67. Monocyte chemotactic protein-1 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery / Jacobsson B. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189, N 4. — P. 1161–1167.
68. *Neilson J. P.* Mifepristone for induction of labor // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 4. — P. 28–65.
69. Objective definition of shoulder dystocia: a prospective evaluation / Beall M. H. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 179. — P. 934–937.
70. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery / Morrison J. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 168. — P. 538–542.
71. *Park J. S., Yoon B. H., Romero R.* The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 184. — P. 459–462.
72. Risk factors for the development of preterm premature rupture of membranes after arrest of preterm labor / Guinn D. A. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1310–1315.
73. Role of prostaglandins in the management of prelabor rupture of membranes at term / Mahmood T. [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1992. — Vol. 99. — P. 112.
74. *Romero R., Athaude N.* Premature rupture of the membrane in medicine of the fetus and mother. — 2-nd edn. — Philadelphia, 1999. — P. 1581–1616.
75. *Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J.* Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187, N5. — P. 1125–1130.
76. *Romoff A.* Shoulder dystocia: lessons from the past and emerging concept // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 43, №2. — P. 226–235.
77. Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death / Waller D. K. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 6–10.
78. *Shobokshi A., Shaarawy M.* Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2002. — Vol. 79, N3. — P. 209–215.
79. Shoulder dystocia: risk identification / Dildy G.A. [et al.] // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 43, N2. — P. 265–282.
80. *Sikorski R., Juskiewicz T., Paszkowski T.* Zinc status in women with premature rupture of membranes at term // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 176. — P. 675.
81. Sonographic myometrial thickness predicts the latency interval of women with preterm premature rupture of membranes and oligohydramnios / Buhimschi J. M. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 193. — P. 762–770.
82. *Stenlund P. M., Ekman G., Aedo A.* Induction of labor with mifepristone // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1999. — Vol. 78. — P. 793–798.

83. The ferning and nitrazine tests of amniotic fluid between 12 and 41 weeks gestation / Bennett S. E. [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 1993. — Vol. 10. — P. 101.
84. The normal labor / Cunningham F. G. [et al.] // *Williams obstetrics.* — 21-edn. — N.Y.: McGraw-Hill, 2001. — P. 355
85. The role of calcium, copper, iron and zinc in preterm delivery and premature rupture of fetal membranes / Kiilholma P. [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 1984. — Vol. 17. — P. 194.
86. The significance of C-reactive protein in the diagnosis of fetal tachycardia and therapy of chorioamnionitis / Gojnic M. [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 32, N2. — P. 114–116.
87. *Trautmann M., Dudley D.* Amnion cell biosynthesis of interleukin-8. Regulation by inflammatory cytokines // *J. Cell Physiol.* — 1992. — Vol. 153. — P. 38.
88. *Vadillo-Ortega F., Estrada-Gutierrez G.* Role of matrix metalloproteinases in preterm labour // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112, suppl. 1. — P. 19–22.
89. *Wall P. D., Pressman E. K., Woods J. R.* Preterm premature rupture of the membranes and antioxidants: the free radical connection // *J. Perinat. Med.* — 2002. — Vol. 30, N 6. — P. 447–457.
90. *Wigglesworth J. S., Desai R., Hyslop A. A.* Fetal lung growth in congenital laryngeal atresia // *Pediatr. Pathol.* — 1987. — Vol. 7. — P. 515.
91. *Wing D. A., Guberman C.* A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 192, N2. — P. 445–451.
92. *Wiwanitkit V.* Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 1, N 3. — P. 179–181.
93. *Zlatnik F.* Management of premature rupture of membranes at term // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 1992. — Vol. 19, N2. — P. 353.
94. *Zou L., Zhang H., Zhu J.* The value of the soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in maternal serum for determination of occult chorioamnionitis in premature rupture of membranes // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 24, N2. — P. 154–157.

Статья представлена О. Н. Аржановой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES: IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS, DIAGNOSTICS AND LABOR MANAGEMENT TACTICS ISSUES

V. M. Bolotsky, Yu. P. Milyutina

■ **Summary:** The article summarizes current views of biochemical and immunological aspects of the premature rupture of membranes (PROM) etiology and pathogenesis. Various methods of diagnostics of the pathology are analyzed. Principal approaches to the management of full-term pregnancy and labor obstructed by PROM are discussed. The new ways of solving the problems associated with PROM are suggested.

■ **Key words:** premature rupture of membranes; antioxidant system; C-reactive protein; cytokines; interleukins; fetal fibronectin; placental α -microglobulin; active-observation tactic.

■ Адреса авторов для переписки

Болотских Вячеслав Михайлович — к. м. н.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН РАМН, II акушерское отд. патологии беременности.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: docgin@yandex.ru.

Милютин Юлиа Павловна — научный сотрудник.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Bolotsky Vyacheslav Mihailovich — Head branch pregnancy pathologies.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: docgin@yandex.ru.

Milyutina Yuliya Pavlovna — research assistant.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.