

Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, осложненной хориоамнионитом

А.Н. Сулима, Д.В. Кондратюк, Т.Ю. Бабич, Е.И. Николаева

*Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7*

Резюме

Нередко преждевременные роды (ПР) сопровождаются преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). ПРПО является осложнением течения беременности в 2–3 % случаев и наиболее распространен при ПР. Как правило, протоколы ведения таких пациенток существенно различаются и носят преимущественно индивидуальный характер. В практическом акушерстве возникает острая необходимость решить, превышает ли риск осложнений, возникающих в результате предшествующего ПРПО, риск внутриутробной инфекции. Безусловно, существует необходимость дальнейших исследований в этой области, что поможет выбрать тактику, предельно допустимый срок, который был бы оптимальным для снижения перинатальной заболеваемости и смертности, а также выявить факторы, улучшающие прогноз для матери и плода. В обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований, посвященных ПРПО при недоношенной беременности, осложненной хориоамнионитом. Рассмотрены преимущества и недостатки различных подходов в ведении таких пациенток. Изучена современная медицинская литература, представленная в электронных библиотеках eLibrary и КиберЛенинка, базе данных медико-биологических публикаций PubMed.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, недоношенная беременность, хориоамнионит, диагностика, пролонгирование беременности, родоразрешение, перинатальные исходы, осложнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сулима А.Н., e-mail: gsulima@yandex.ru

Для цитирования: Сулима А.Н., Кондратюк Д.В., Бабич Т.Ю., Николаева Е.И. Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, осложненной хориоамнионитом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):49–57. doi: 10.18699/SSMJ20240305

The problem of preterm rupture of fetal membranes in premature pregnancy complicated by chorioamnionitis

A.N. Sulima, D.V. Kondratyuk, T.Yu. Babich, Ye.I. Nikolaeva

*Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenina ave., 5/7*

Abstract

Often premature birth is accompanied by preterm premature rupture of membranes (PPROM). PPRM is a complication of the course of pregnancy in 2–3 % cases and is the most common in premature birth. As a rule, the protocols for the management of such patients vary greatly and are mainly individual. In practical obstetrics, there is an urgent need to decide whether the risk of complications resulting from previous PPRM exceeds the risk of intrauterine infection. Of course, the need for further research in this area is necessary, which will help to choose the tactics of the maximum allowable period that would be optimal for reducing perinatal morbidity and mortality, as well as to identify factors that improve the prognosis for the mother and fetus. The review analyzes and summarizes the results of studies on PPRM in premature pregnancy complicated by chorioamnionitis. The advantages and disadvantages of various approaches in the management of such patients are considered. The modern medical literature presented in eLibrary and CyberLeninka electronic libraries, PubMed database of medical and biological publications has been studied.

Key words: preterm premature rupture of membranes, incompleting pregnancy, chorioamnionitis, diagnosis, prolongation of pregnancy, delivery, perinatal outcomes, complications.

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

Correspondence author: Sulima A.N., e-mail: gsulima@yandex.ru

Citation: Sulima A.N., Kondratyuk D.V., Babich T.Yu., Nikolaeva Ye.I. The problem of preterm rupture of fetal membranes in premature pregnancy complicated by chorioamnionitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):49–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240305

Введение

Ежегодно в мировой практике отмечается рост количества преждевременных родов (ПР), к основным факторам риска которых относят ПР в анамнезе, высокий паритет, конизацию шейки матки, низкий социально-экономический уровень жизни, стресс, многоводие, многоплодную беременность, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, тяжелую экстрагенитальную патологию и др. Однако несмотря на обилие факторов риска, точная причина, провоцирующая начало регулярной родовой деятельности при беременности сроком менее 37 недель, является предметом дискуссий [1, 2].

Нередко ПР сопровождаются преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). ПРПО является осложнением течения беременности в 2–3 % случаев и наиболее распространен при ПР. Как правило, протоколы ведения таких пациенток существенно различаются и носят в большинстве случаев индивидуальный характер. Преимущественной тактикой ведения принято считать выжидательную, принимая во внимание недоношенную беременность, что позволяет дать время для снижения неотъемлемого риска ПР как для матери, так и для плода [3–6]. Однако такой подход нередко приводит к развитию ряда грозных осложнений, в том числе хориоамнионита (ХА), что, безусловно, оказывает негативное влияние на материнский и неонатальный прогнозы [7].

В. Jena et al. утверждают, что риск ПРПО увеличивается, если интервал между беременностями составляет менее 18 мес. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что около 61,0 % ПРПО можно было бы предотвратить, если бы беременность не наступила в течение 18 мес. после предыдущей: короткие интервалы между беременностями вызывают недостаточность или несостоятельность шейки матки, аномальное ремоделирование кровеносных сосудов эндометрия и истощение питания матери, поскольку данного временного интервала было недостаточно для восстановления после предшествующих состояний беременности и родов [8].

Дородовое излитие околоплодных вод – осложнение периода гестации, связанное с нарушением целостности плодного пузыря и излитием или подтеканием околоплодных вод до начала родов. Частота встречаемости данной патологии варьирует от 1,0 до 19,8 % [1, 2, 5]. Плодные оболочки – это внезародышевая ткань, окружающая плод в полости матки, включающая в свою структуру амниотический эпителий, соединительную ткань, хорион и децидуальную оболочку. Прочность соединительнотканной оболочки обеспечивается за счет коллагена, входящего в ее состав. Одна из теорий разрыва плодных оболочек (РПО) сформулирована A.G. Campbell et al. Исследователи предположили наличие очагового дефекта в плодной оболочке, проявляющегося утолщением ее участка плодных оболочек и приводящего к деформации. Патология предполагает увеличение коллагенолитической активности, повышенную растворимость коллагена и угнетение его синтеза [9].

Наиболее распространенным местом РПО является супрацервикальная область. В этом месте оболочки подвержены структурным изменениям, контаминации микроорганизмами, что облегчает их разрушение. Практический опыт дает возможность утверждать, что не во всех случаях РПО происходит по классическому сценарию, поэтому порой при УЗИ у беременных с подобным диагнозом отмечается нормальное количество околоплодных вод. Прогноз в этом случае более благоприятный, поскольку в основе лежит механический разрыв оболочек, без воспалительной и/или инфекционной этиологии, что наблюдается при классическом ПРПО [10–12].

Основная роль в патогенезе ПРПО отводится инфекционно-воспалительному процессу. Это объясняется высокой частотой развития ХА. В половине случаев у беременных с ПРПО в сроке гестации до 34 недель диагностирован гистологический ХА. Этиология ХА разнообразна [13, 14]. Согласно исследованию R. Romero et al., наиболее часто встречающимся возбудителем является микоплазма [15]. Также при ПРПО обнаруживаются такие микроорганизмы, как *Sneathia amnii*, коагулазонегативный *Staphylococcus*, *Streptococcus viridans*. Крайне редко возбудителями являются

вирусы. При этом важно знать, что чем меньше гестационный возраст, тем выше вероятность развития интраамниотического воспаления. В основе патогенеза ПРПО лежит ремоделирование мембран в результате развития иммунного ответа на воздействие патогенного фактора, а также децидуальное кровотечение. S. Faramarzi et al. показали, что децидуальные кровоизлияния с последующим формированием гематом на ранних сроках беременности отмечаются у 40,0 % беременных с ПРПО [16]. По данным J.A. Lykke et al., риск дородового РПО увеличивался в 1,18 раза при наличии в анамнезе вагинального кровотечения, что связано с действием тромбина [17].

Среди осложнений у матери наиболее часто встречаются ХА, эндометрит и бактериемия, реже – материнский сепсис в связи с высокой акушерской настороженностью в отношении инфекции. Частота и тяжесть неонатальных осложнений варьируют в зависимости от срока беременности. Респираторный дистресс-синдром является наиболее распространенным осложнением на любом сроке беременности, также отмечаются такие заболевания, как некротизирующий энтероколит, перинтравентрикулярное кровоизлияние [18–20].

ПРПО у женщин в сроке гестации менее 37 недель остается частой проблемой в акушерской практике. Среди основных разногласий – показания к выжидательному ведению на основании диагноза, необходимость госпитализации, применение токолиза и кортикостероидов. Научные работы, связанные с ПРПО, включая анализ различных вариантов тактики, материнских и перинатальных исходов, имеют большое значение для возможной стандартизации методов борьбы с заболеваемостью и смертностью, связанными с его возникновением [18, 19–21].

Хотя микроорганизмы часто ассоциируются с ХА, он может протекать как «стерильное» внутриамниотическое воспаление в отсутствие выявленных микроорганизмов и индуцируется сигналами опасности, выделяющимися в условиях клеточного стресса, травмы или смерти. Стерильное воспаление встречается чаще, чем внутриамниотическая инфекция у пациенток с ПР при неповрежденных плодных оболочках, ПРПО и бессимптомном укорочении шейки матки [22].

Своевременная диагностика ПРПО – залог успешного выбора тактики ведения пациентки. Однако ошибочная диагностика зачастую приводит к длительной выжидательной тактике, а значит, повышению риска развития инфекционного процесса. Еще одним спорным и заслуживающим внимания пунктом считается госпитализация без показаний и инициация родовой деятельности. Методы диагностики все еще не

совершенны. К достоверным признакам ПРПО относятся отсутствие плодного пузыря при осмотре шейки матки в зеркалах, увеличение подтекания околоплодных вод при перемещении подлежащей части плода. Существует также экспресс-тест, основанный на определении содержания α -микроглобулина-1, однако широкого применения он не достиг [23].

Существуют два возможных пути ведения беременных с ПРПО: активная и выжидательная тактика, направленная на пролонгирование беременности. Последняя наиболее оправдана при недоношенной беременности, поскольку дает возможность увеличить жизнеспособность плода, значительно уменьшить количество осложнений, обусловленных экстремально низкой массой тела при рождении. Основная цель при выборе выжидательной тактики – снижение риска отдаленных осложнений [24, 25]. По данным H.W. Kilbride et al., длительная выжидательная тактика при ПРПО приводит к гипоплазии легких у детей, развивающейся ввиду выраженного маловодия в случае, если индекс амниотической жидкости менее 5 см; частота возникновения гипоплазии легких составляла 18,0 % при длительности маловодия от 4 до 6 недель [26].

H.A. Hadi et al. доказали, что развивающееся в результате излития околоплодных вод маловодие приводит к развитию контрактур и деформаций конечностей у плода. Согласно полученным ими данным, излитие околоплодных вод во втором триместре беременности в 27,0 % случаев осложняется контрактурами конечностей. Несомненно, ведущим осложнением, коррелирующим с длительностью безводного промежутка, все же принято считать развитие инфекционного процесса вследствие влияния провоцирующих факторов внешней среды. Именно ХА приводит к возникновению синдрома дыхательных расстройств, внутримозгового кровоизлияния и летального исхода. Смертность при развитии инфекционного процесса оставалась низкой – 3,57 %, при длительности безводного периода 24–72 ч относительно смертности при безводном промежутке свыше 72 ч, которая составила 5,6 % [27].

В работе Ю.А. Дударевой и соавт. показано, что треть женщин подвержена высокому риску развития ХА, в особенности после выжидательной тактики, продлившейся 14 дней. Это привело к необходимости перевода ее в активную в сроке гестации около 32 недель. По результатам исследования сделан вывод об отсутствии влияния длительности безводного промежутка при ПРПО на развитие ХА. Представляется возможность утверждать, что ХА при должных условиях может развиваться у одних женщин на третьи сутки, в то

время как у других – более чем через две недели. Зависит это в большей мере от адаптивности иммунной системы, а также микробиоценоза цервикального канала и влагалища [28].

ХА – инфекционный процесс, характеризующийся воспалением амниона и хориона и являющийся маркером внутриамниотической инфекции, которая может привести к воспалительной реакции плода, гистологически определяющейся по васкулиту плода, т.е. воспалению его сосудов в пластинке хориона или пуповине [29]. ХА встречается примерно в 4,0 % случаев доношенных родов, но чаще при ПР и ПРПО. При обследовании женщин с симптомами ХА показана выраженная корреляция между гистологическим ХА и наличием ключевых клинических симптомов лихорадки, болезненности матки, синдрома аспирации мекония и неприятно пахнущих выделений из влагалища. При родах в период от 21 до 24 недель беременности гистологический ХА можно обнаружить более чем в 94,0 % случаев. Исследования показывают, что воспаление плаценты или ХА можно обнаружить примерно в 8,0–50,0 % случаев ПР [30, 31].

В практическом акушерстве разделяют клинический ХА, когда диагноз устанавливается на основании клинической картины заболевания, и гистологический ХА, верифицированный уже по результатам прижизненного патолого-анатомического исследования последа. Гистологический ХА с васкулитом связан с более высокой частотой ПРПО и ПР. Ряд авторов классифицируют ХА по течению и выделяют острый, подострый и хронический ХА, что на практике не получило значительного распространения [31]. Клинический диагноз ХА не всегда точен, что представляет серьезную проблему для беременных с ПРПО. Диагностика внутриутробной инфекции также важна для определения оптимального времени родоразрешения, наличия преимуществ пролонгирования беременности и влияния на перинатальную заболеваемость и смертность, обусловленных инфекцией.

Первоначальное обследование при ХА включает тщательную клиническую оценку состояния матери и плода. Подсчет количества лейкоцитов в анализе крови у матери является рутинным тестом, проводимым при подозрении на инфекцию, однако недавно показано, что он не выявляет наличие микробной инвазии или воспаления в амниотической полости у женщин с ПРПО при поступлении [32], а также обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Бактерии, выявленные в шейке матки, не связаны с инфекцией, вторичной по отношению к ХА [22, 23]. ХА часто приводит к ПР, которые являются основной

причиной перинатальной смертности и длительной заболеваемости.

Исследование С. Peng et al. показало, что у женщин с гистологическим ХА ПР происходили почти в 2 раза чаще, чем у женщин без него. ХА может вызвать ПР в результате воспалительной реакции матери. Бактериальная инфекция через высвобождение эндо- и экзотоксинов стимулирует высвобождение цитокинов из децидуальной оболочки и плодных оболочек, которые вызывают сокращения матки и/или разрыв плодных оболочек [3]. В литературе описан прикроватный тест на ИЛ-6 для ранней диагностики ХА. Его чувствительность (98,6 %) и специфичность (94,7 %) достаточно высоки по сравнению с определением клинических и лабораторных маркеров ХА, однако широко данный метод в клинической практике не используется [33].

ХА, безусловно, оказывает негативное влияние на плод и, учитывая запоздалую диагностику, способен приводить к тяжелым неонатальным осложнениям. Следствием развития ХА являются маловесный к сроку гестации плод, пневмония и необходимость респираторной поддержки новорожденного, широкое использование сурфактанта, высокий риск развития ретинопатии, респираторного дистресс-синдрома и раннего неонатального сепсиса, длительное пребывание в стационаре, повышенный риск развития некротизирующего энтероколита, внутрижелудочкового кровоизлияния и развития хронических заболеваний легких [34–36]. Важно понимать, что существенного различия влияния на плод ХА с выраженной клинической картиной и ХА, подтвержденного по результатам гистологического исследования, нет. Тем не менее для определения оптимального лечения новорожденного и осуществления должного ухода за новорожденным данный аспект очень важен.

Е. Villamor-Martinez et al. описывают влияние воспалительной реакции, развившейся при ХА, на гистогенез сетчатки плода. Провоспалительные цитокины могут оказывать прямой эффект на ангиогенез сетчатки или повышать чувствительность развивающейся сетчатки к воздействию кислорода или других стрессорных факторов. После рождения ребенка нестабильность кровообращения и колебания насыщения кислородом на фоне инфекции могут повлиять на перфузию сетчатки и привести к усилению ее повреждения [37].

В систематическом обзоре и метаанализе 2019 г., включавшем 12 исследований данных 4267 недоношенных младенцев, изучалась взаимосвязь между ХА и исходами развития ЦНС. Показано, что у недоношенных детей ХА может

быть фактором риска нарушения физического развития и коэффициента вербального интеллекта и тяжелого когнитивного дефицита, а клинический ХА – фактором риска общего психомоторного и языкового дефицита [38]. У недоношенных, рождение которых в той или иной мере опосредовано инфекцией, наблюдаются неблагоприятные исходы нейроразвития, включая детский церебральный паралич, ухудшение результатов теста развития младенцев Bayley Scale II, снижение показателей умственного и психомоторного развития и нарушение зрения. Исследовательская группа ELGAN сообщила, что стойкое повышение уровня острого воспалительного белка в первые четыре недели жизни увеличивает риск развития различных нарушений интеллекта и исполнительных функций в 2–5 раз [39].

Желудочно-кишечный тракт подвержен воспалительным повреждениям, поскольку в нем протекают обширные переходные периоды во время беременности и родов. Основными факторами риска являются незрелость слизистой оболочки, дисфункция иммунных клеток, снижение моторики, уменьшение концентрации секреторного IgA и антимикробных пептидов, а также увеличение риска развития дисбактериоза и избыточного роста бактерий в кишечнике. ХА вызывает дисбиоз и, по-видимому, влияет на риск развития воспалительно-опосредованных острых кишечных осложнений. Показано, что ХА увеличивает частоту позднего сепсиса и смертности у недоношенных детей, а также изменяет их фекальную микробиоту. Микробиота кишечника и ее метаболиты могут влиять на иммунные функции и иммунный гомеостаз в кишечнике и во всем организме [40].

В крупном ретроспективном исследовании, включавшем 500 000 недоношенных детей, выявлена закономерность повышения риска развития бронхиальной астмы в результате ХА [19]. У 121 ребенка в возрасте от 6 до 12 мес. с тяжелым ХА увеличен уровень ИЛ-6 в пуповинной крови и больше частота легочных заболеваний в возрасте, при этом в сыворотке крови и плацентарной мембране матерей повышено содержание ИЛ-33, что приводит к активации Th2-лимфоцитов, тучных и дендритных клеток, эозинофилов, базофилов и увеличивает экспрессию цитокинов и хемокинов, которые в конечном итоге определяют астматическое заболевание. Увеличение риска появления астмы может быть связано с изменением развития Th2-клеток после внутриутробного воспаления. Таким образом, ХА влияет на развитие и созревание иммунной системы у новорожденных. Внутриутробное инфицирование ХА способен праймировать развивающуюся иммунную систе-

му даже в отсутствие инфекции, что приводит к формированию более активного и зрелого иммунного фенотипа и может повысить восприимчивость новорожденного к заболеваниям в детском возрасте и в последующем, изменить ответ на вакцинацию и способствовать развитию иммунопатологических нарушений [19, 41].

ХА как распространенное акушерское заболевание может вызывать ряд осложнений у матери и плода. Однако к моменту появления клинических симптомов у беременных заболевание уже переходит в более тяжелую стадию. После постановки диагноза основными вариантами лечения являются применение антибиотиков широкого спектра действия, жаропонижающих средств, поддерживающей терапии. Антибиотики – одна из основ современного лечения, хотя они крайне неэффективны в профилактике заболевания, отчасти потому, что остаточное воспаление может привести к повреждению плода и матери [43–46]. Частота неонатальной инфекции в случаях ПРПО без осложнений увеличивается в 10 раз [47, 48].

Общепризнанной комбинацией факторов воспаления для прогнозирования ХА у беременных с ПРПО является содержание С-реактивного белка (СРБ) и лейкоцитов согласно новым отечественным клиническим рекомендациям (уровни доказательности А и В) [49]. Лабораторным признаком ХА служат лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ и уровень СРБ более 5 мг/л, оба показателя исследуются один раз в 12 ч до момента родоразрешения с целью контроля за течением ХА. Увеличение содержания СРБ и лейкоцитов, как правило, сочетается с уже развернутыми клиническими признаками ХА, что отрицательно сказывается на перинатальных исходах для матери и плода. Поэтому поиск маркеров более раннего прогнозирования субклинического ХА и определения оптимальных сроков родоразрешения до установления клинических признаков ХА остается актуальным.

В Клинических рекомендациях «Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит)» предлагается с целью диагностики ХА использовать лабораторные экспресс-тесты: «цитологический тест» (симптом «папоротника», частота ложноотрицательных результатов более 20,0 %), нитразиновый тест (частота ложноположительных результатов 5–30 %) и тесты на протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, плацентарный α -микроглобулин-1 [49]. Ввиду высокой частоты ложноотрицательных результатов данные тесты не находят пока широкого применения в клинической практике.

Заслуживает внимание проспективное когортное исследование, проведенное турецкой группой ученых с целью определения диагностического или прогностического значения уровня пресепсина в плазме крови при субклиническом ХА при недоношенной беременности, осложненной ПРПО [50]. Пресепсин представляет собой маркер воспаления, продуцируемый моноцитами и макрофагами в качестве острой реакции на микробную инфекцию. Резкие колебания уровня пресепсина после постановки диагноза ПРПО могут быть использованы для прогнозирования субклинического ХА и определения оптимальных сроков родоразрешения до установления клинических признаков ХА [50]. Результаты этого исследования являются полезными для прогнозирования развития инфекции и могут помочь улучшить прогноз для матери и плода.

Заключение

Таким образом, выбор выжидательной тактики при ПРПО оправдан, но лишь при учете ряда обязательных условий, к которым следует отнести отсутствие клинических и лабораторных проявлений наличия инфекций матери и/или плода, признаков внутриутробного страдания плода, экстрагенитальной патологии матери, осложняющей течение беременности. Выжидательная тактика, конечно же, при наличии высококвалифицированного наблюдения позволяет в большей мере снизить риски неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода [51].

ХА – распространенное явление, связанное со многими краткосрочными и долгосрочными заболеваниями. Для оптимизации исходов важно определить последствия ХА у недоношенных детей и лежащие в его основе механизмы с помощью фундаментальных и трансляционных исследований, за которыми последуют клинические исследования как в отделении интенсивной терапии, так и в раннем детском возрасте. Исход при недоношенной беременности и ПРПО в первую очередь зависит от срока гестации. Длительность и оправданность выжидательной тактики требуют дальнейших исследований.

Недоношенность – глобальная проблема системы здравоохранения и причина почти всех неонатальных осложнений, неонатальной смертности и необратимого неврологического дефицита. В практическом акушерстве возникает острая необходимость решить, превышает ли риск осложнений, возникающих в результате предшествующего ПРПО, риск внутриутробной инфекции [52]. Безусловно, необходимо продолжать исследования в этой области, в том числе для опре-

деления предельно допустимого срока выжидательной тактики, который был бы оптимальным для снижения перинатальной заболеваемости и смертности, а также для выявления факторов, улучшающих прогноз для плода.

ПРПО на сегодняшний день все еще остается проблемой из-за трудностей диагностики и связанных с ним осложнений. Беременные с таким диагнозом должны оставаться под комплексным наблюдением врачей акушеров-гинекологов, с контролем внутриутробного состояния плода, УЗИ, лабораторных тестов. Это будет способствовать своевременной диагностике осложнений, и в первую очередь ХА как фактора, в значительной мере ухудшающего материнские и перинатальные прогнозы.

Список литературы / References

1. Jakobsson B., Pettersson K., Modzelewska D., Abrahamsson T., Bergman L., Hakansson S. Premature childbirth: a review of epidemiology, pathophysiology and consequences for the individual and society. *Lakartidningen*. 2019;116:FR6F.
2. Бапаева Г.Б., Джаманаева К.Б., Чувакова Т.К., Кулбаева С.Н. Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: литературный обзор. *Наука и здравоохранение*. 2015;(3):17–28.
3. Bapaeva G.B., Dzhamanaeva K.B., Chuvakova T.K., Kulbaeva S.N. Preterm premature rupture of membranes: literature review. *Nauka iz dravookhraneniye = Science and Healthcare*. 2015;(3):17–28. [In Russian].
4. Peng C., Chang J., Lin H., Cheng P., Su B. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr. Neonatol.* 2018;59(3):231–237. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001
5. Tchirikov M., Schlabritz-Loutsevitch N., Maher J., Buchmann J., Naberezhnev Y., Winarno A., Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J. Perinat. Med.* 2018;46(5):465–488. doi: 10.1515/jpm-2017-0027
6. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Дыбова В.С., Баринова В.С., Дмитриева М.П. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(4):57–61. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.32.74.012
7. Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O., Dybova V.S., Barinova V.S., Dmitrieva M.P. Etiology and pathogenesis of preterm rupture of fetal membranes in premature labor. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova*

- = *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2019;14(4):57–61. [In Russian]. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.32.74.012
6. Zhang C., Cao J., Xu M., Wu D., Li W., Chang Y. The role of neutrophils in chorioamnionitis. *Front. Immunol.* 2023;5;14:1198831. doi: 10.3389/fimmu.2023.1198831
 7. Galletta M., Schultz R., Sartorelli M., Guerra E., Agra I., Peres S., Francisco R. Clinical characteristics, complications, and predictive model of histological chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *PLoS One.* 2023;18(4):e0283974. doi: 10.1371/journal.pone.0283974
 8. Jena B., Bikis G., Gete Y., Gelaye K. Incidence of preterm premature rupture of membranes and its association with inter-pregnancy interval: a prospective cohort study. *Sci. Rep.* 2022;5;12(1):5714. doi: 10.1038/s41598-022-09743-3
 9. Campbell A.G., Dawes G.S., Fishman A.P., Hyman A.I., James G.B. The oxygen consumption of the placenta and foetal membranes in the sheep. *J. Physiol.* 1966;182(2):439–464. doi: 10.1113/jphysiol.1966.sp007831
 10. Tsuda S., Nomiya M. Reply to “preterm premature rupture of membranes (PPROM) and secondary intra-amniotic infection/inflammation”. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):190. doi: 10.1016/j.tjog.2022.11.003
 11. Meller C., Carducci M., Ceriani Cernadas J., Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018;116(4):e575–e581. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e575
 12. Кондратюк Д.В., Рыбалка А.Н., Шлапак И.М., Сулима А.Н. Этиопатогенез и профилактика преждевременного разрыва плодных оболочек. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2018;21(2-2):174–181.
 - Kondratyuk D.V., Rybalka A.N., Shlapak I.M., Sulima A.N. Etiopathogenesis and prevention of premature rupture of amniotic membranes. *Tavrisheskiy medico-biologicheskij vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin.* 2018;21(2-2):174–181. [In Russian]
 13. Yan C., Hong F., Xin G., Duan S., Deng X., Xu Y. Alterations in the vaginal microbiota of patients with preterm premature rupture of membranes. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:858732. doi: 10.3389/fcimb.2022.858732
 14. Yang S., Wang P. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) and secondary intra-amniotic infection/inflammation. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):187–188. doi: 10.1016/j.tjog.2022.09.007
 15. Conde-Agudelo A., Romero R., Jung E.J., Garcia Sánchez A.J. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(6):848–869. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.044
 16. Lockwood C.J., Huang S.J., Chen C.P., Huang Y., Xu J., Faramarzi S., Kayisli O., Kayisli U., Koopman L., Smedts D., Buchwalder L.F., Schatz F. Decidual cell regulation of natural killer cell-recruiting chemokines: implications for the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 2013;183(3):841–856. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.029
 17. Lykke J.A., Dideriksen K.L., Lidegaard Ø., Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2010;115(5):935–944. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da8d38
 18. Skupski D. Preterm premature rupture of membranes (PPROM). *J. Perinat. Med.* 2019;47(5):491–492. doi: 10.1515/jpm-2019-0163
 19. Jain V., Willis K., Jobe A., Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr. Res.* 2022;91(2):289–296. doi: 10.1038/s41390-021-01633-0
 20. Beck C., Gallagher K., Taylor L., Goldstein J., Mithal L., Gernand A. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2021;137(6):1007–1022. doi: 10.1097/AOG.0000000000004377
 21. Ocviyanti D., Wahono W. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *J. Pregnancy.* 2018;2018:4823404. doi: 10.1155/2018/4823404
 22. Saghafi N., Pourali L., Ghazvini K., Maleki A., Gavidel M., Karbalaizadeh Babaki M. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: A cohort study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2018;16(5):341–348.
 23. An Z., Zhao R., Han F., Sun Y., Liu Y., Liu L. Potential serum biomarkers associated with premature rupture of fetal membranes in the first trimester. *Front. Pharmacol.* 2022;13:915935. doi: 10.3389/fphar.2022.915935
 24. Awkadiwe F., Ezugwu F., Eleje G., Nweze S., Odugu B., Dinwoke V., Olu E., Ortuanya K., Ezenwaeze M., Eze O., ... Okafor C. Active versus expectant management for premature rupture of membranes at term: A randomized, controlled study. *J. Int. Med. Res.* 2023;51(8):3000605231195451. doi: 10.1177/03000605231195451
 25. Feduniw S., Gaca Z., Malinowska O., Brunets W., Zgliczyska M., Wodarczyk M., Wójcikiewicz A., Ciebiera M. The management of pregnancy complicated with the previable preterm and preterm premature rupture of the membranes: What about a limit of neonatal viability?—A Review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):2025. doi: 10.3390/diagnostics12082025
 26. Kilbride H.W., Yeast J., Thibeault D.W. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;175(3 Pt 1):675–681. doi: 10.1053/ob.1996.v175.a74409
 27. Hadi H.A., Hodson C.A., Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal out-

come. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;170(4):1139–1144. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70109-1

28. Дударева Ю.А., Гурьева В.А., Фильчакова О.Н. Течение, исход беременности и акушерская тактика при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24–32 недели. *Рос. мед. ж.* 2018; 24(5):237–241. doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-237-241

Dudareva Yu.A., Guryeva V.A., Filchakova O.N. Course and outcome of pregnancy, obstetric tactics by preterm rupture of membranes at the term of 24–32 weeks. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2018;24(5):237–241. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-237-241

29. Palmsten K., Nelson K., Laurent L., Park S., Chambers C., Parast M. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *Placenta.* 2018;67:54–60. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.001

30. Fowler J., Simon L. Chorioamnionitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

31. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Баранов И.И. Хориоамнионит. Современный взгляд на проблему. *Доктор.Ру.* 2022;21(5):38–42. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42

Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Baranov I.I. Chorioamnionite. A modern view of the problem. *Doktor.Ru. = Doctor.Ru.* 2022;21(5):38–42. [In Russian]. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42

32. Kong X., Jiang L., Zhang B., Sun L., Liu K. Predicting chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes using inflammatory indexes: a retrospective study. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):112–118. doi: 10.1016/j.tjog.2022.11.006

33. El-Ghazaly T., Abdelazim I., Elshabrawy A. Interleukin-6 bedside test in detecting chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of fetal membranes. *Ginekol. Pol.* 2022;93(10):835–841. doi: 10.5603/GP.a2022.0027

34. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Черняева В.И., Рыбников С.В. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2015;(2):98–102.

Artymuk N.V., Elizarova N.N., Chernyaeva V.I., Rybnikov S.V. Outcomes of pregnancy and delivery preterm in women with premature rupture of membranes. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and baby in Kuzbass.* 2015;(2):98–102. [In Russian].

35. Ocviyanti D., Wahono W.T. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *J. Pregnancy.* 2018;2018:4823404. doi: 10.1155/2018/4823404

36. Swiatkowska-Freund M., Traczyk-Łos A., Partyka A., Obara K., Damdinsuren A., Preis K. Peri-

natal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks of gestation. *Ginekol. Pol.* 2019;90(11):645–650. doi: 10.5603/GP.2019.0109

37. Villamor-Martinez E., Cavallaro G., Raffaelli G., Mohammed Rahim O., Gulden S., Ghazi A., Mosca F., Degraeuwe P., Villamor E. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205838. doi: 10.1371/journal.pone.0205838

38. Xing L., Wang G., Chen R., Ren J., Qian J., Huang Y. Is chorioamnionitis associated with neurodevelopmental outcomes in preterm infants? Systematic review and meta-analysis following PRISMA. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(50):e18229. doi: 10.1097/MD.00000000000018229

39. Humberg A., Fortmann I., Siller B., Kopp M.V., Herting E., Göpel W., Härtel C. German Neonatal Network, German Center for Lung Research and Priming Immunity at the beginning of life (PRIMAL) Consortium. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin. Immunopathol.* 2020;42(4):451–468. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2

40. Kong X., Jiang L., Zhang B., Sun L., Liu K. Predicting chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes using inflammatory indexes: a retrospective study. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):112–118. doi: 10.1016/j.tjog.2022.11.006

41. Negishi Y., Shima Y., Kato M., Ichikawa T., Ino H., Horii Y., Suzuki S., Morita R. Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity. *J. Reprod. Immunol.* 2022;154:103748. doi: 10.1016/j.jri.2022.103748

42. Kulhan N., Kulhan M. Labor induction in term nulliparous women with premature rupture of membranes: oxytocin versus dinoprostone. *Arch. Med. Sci.* 2019;15(4):896–901. doi: 10.5114/aoms.2018.76115

43. Pereira A., Pannain G., Esteves B., Bacci M., Rocha M., Lopes R. Antibiotic prophylaxis in pregnant with premature rupture of ovular membranes: systematic review and meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2022;20:eRW0015. doi: 10.31744/einstein_journal/2022RW0015

44. Wolf M., Sgayer I., Miron D., Krencel A., Sheffer V., Idriss S., Sammour R., Peleg D., Shachar I., Rechnitzer H., Bornstein J. A novel extended prophylactic antibiotic regimen in preterm pre-labor rupture of membranes: A randomized trial. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;96:254–259. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.005

45. Lorthe E., Letouzey M., Torchin H., Foix L'Helias L., Gras-Le Guen C., Benhammou V., Boileau P., Charlier C., Kayem G.; EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24–31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPI-

PAGE-2 cohort. *VJOG*. 2022;129(9):1560–1573. doi: 10.1111/1471-0528.17081

46. DiSciullo A., Hand M., Iqbal S., Chornock R. Outcomes after extended azithromycin administration in preterm premature rupture of membranes. *AJOG Glob. Rep.* 2023;3(2):100206. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100206

47. Menon R., Richardson L. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):409–419. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.012

48. Lee W., Chang W., Wang P. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2021;60(5):805–806. doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.004

49. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит): клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/776_1

Infections of the amniotic cavity and fetal membranes (chorioamnionitis): clinical recommendations. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/776_1 [In Russian].

50. Çakar E., Çakar Ş.E., Taşan H.A., Karçaaltınçaba D., Şentürk M.B., Koç N., Uluhan R. Subclinical chorioamnionitis in pregnancies between 23-28 week with preterm premature rupture of the membranes. *Balkan. Med. J.* 2016;33(6):668–674. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.160293

51. Завьялов О.В., Пасечник И.Н., Игнатко И.В., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л., Смирнов Д.Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоко недоношенных детей: этиопатогенез, клиника, факторы риска и особенности перинатальной профилактики. *Врач.* 2021;32(2):10–16. doi: 10.29296/25877305-2021-02-02

Zavyalov O.V., Pasechnik I.N., Ignatko I.V., Dementiev A.A., Chabaidze Zh.L., Smirnov D.N. Intraventricular hemorrhage in premature infants: clinic, risk factors and peculiarities of perinatal prevention. *Vrach = Doctor.* 2021;32(2);10–16. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2021-02-02

52. Игнатко И.В., Чурганова А.А., Родионова А.М., Байбулатова Ш.Ш., Силаева Т.М., Мегрбян А.Д., Денисова Ю.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности: спорные вопросы акушерской тактики. *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2021;20(6):120–128. doi: 10.20953/1726-1678-2021-6-120-128

Ignatko I.V., Churganova A.A., Rodionova A.M., Baibulatova Sh.Sh., Silaeva T.M., Mehrabyan A.D., Denisova Yu.V. Premature rupture of membranes in full-term pregnancy: controversial issues in obstetric management. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(6);120–128. [In Russian]. doi: 10.20953/1726-1678-2021-6-120-128

Сведения об авторах:

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Кондратюк Денис Владимирович, ORCID: 0000-0001-5383-9326, e-mail: denis_kon_ag@mail.ru

Бабич Татьяна Юрьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3274-0698, e-mail: 7047715@mail.ru

Николаева Елизавета Игоревна, ORCID: 0000-0002-7316-1062, e-mail: yelizavetakaraseva19@gmail.com

Information about the authors:

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Denis V. Kondratyuk, ORCID: 0000-0001-5383-9326, e-mail: denis_kon_ag@mail.ru

Tatiana Yu. Babich, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3274-0698, e-mail: 7047715@mail.ru

Yelizaveta I. Nikolaeva, ORCID: 0000-0002-7316-1062, e-mail: yelizavetakaraseva19@gmail.com

Поступила в редакцию 22.11.2023

После доработки 16.01.2024

Принята к публикации 29.02.2024

Received 22.11.2023

Revision received 16.01.2024

Accepted 29.02.2024