

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК, ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ.
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ
(краткий обзор литературы)**

Е.В. ЕНЬКОВА, А.С. ФОМИНА, О.В. ХОПЕРСКАЯ, Е.В. КИСЕЛЕВА, В.В. ЕНЬКОВА, Е.В. КОРЖ

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава РФ, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: smv250587@mail.ru*

Аннотация. Преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды – серьезнейшая акушерско-гинекологическая проблема, приводящая к высокой неонатальной, младенческой, детской смертности, заболеваемости и инвалидизации, а также – к ухудшению репродуктивных прогнозов для последующих беременностей. Тяжелые последствия являются не только трагедией для отдельной семьи, но представляют собой угрозу национальной безопасности страны, что ставит вопрос особенно остро в сложившейся демографической обстановке. Невзирая на достижения современной науки и высокий уровень развития медицины число беременностей, осложненных преждевременным разрывом плодного пузыря и количество преждевременных родов, согласно статистическим данным, остаётся стабильно высоким. В связи вышеизложенным актуальным является анализ факторов, способствующих возникновению преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов, опираясь на данные исследований последних лет. Выявление факторов риска у беременных пациенток, а также на этапе планирования беременности (на основании тщательного сбора анамнеза, клинического и лабораторного обследования), позволит выделить женщин группы риска по изучаемым осложнениям, проводить активный динамический мониторинг во время беременности, своевременно предпринять меры по предотвращению преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов, улучшить перинатальные исходы. **Заключение.** Анализ литературных источников продемонстрировал многофакторный генез преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов, однако основные роли принадлежат двум факторам: инфекционному, причем в большинстве случаев – условно-патогенным микроорганизмам, и истмико-цервикальной недостаточности.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек; преждевременные роды; истмико-цервикальная недостаточность.

**PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES, PREMATURE LABOR. MODERN
CONCEPTS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS
(brief review of literature)**

E.V. ENKOVA, A.S. FOMINA, O.V. KHOPERSKAYA, E.V. KISELEVA, V.V. ENKOVA, E.V. KORZH

*Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko,
10 Studencheskaya Str., Voronezh, 394036, Russia, e-mail: smv250587@mail.ru*

Abstract. Premature rupture of membranes and premature labor are the serious obstetric and gynecological problems leading to high neonatal, infant, and child mortality, morbidity, and disability, as well as to deterioration in the reproductive prognosis for subsequent pregnancies. Severe consequences are not only a tragedy for an individual family, but also pose a threat to the national security of the country. It makes the issue particularly acute in the current demographic situation. Despite the achievements of modern science and a high level of medical development, the number of pregnancies complicated by prelabor rupture of membranes and the number of preterm labor remain consistently high according to statistical data. In connection with the above, it is relevant to analyze the factors that contribute to the occurrence of prelabor rupture of membranes and preterm labor based on research data from recent years. Identification of risk factors in pregnant patients, as well as at the stage of pregnancy planning (based on a thorough history collection, clinical and laboratory examination), will allow identifying women at risk for the complications under study, conducting active dynamic monitoring during pregnancy, and taking timely measures to prevent premature rupture membranes and preterm labor, improve perinatal outcomes. **Conclusion:** The analysis of literature sources demonstrated a multi-factorial genesis of prelabor rupture of membranes and preterm labor, but the main roles belong to two factors: infectious, and in most cases – conditionally pathogenic microorganisms, and cervical insufficiency.

Keywords: prelabor rupture of membranes; preterm labor; cervical insufficiency.

Согласно Указам Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» и от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года», увеличение численности здорового населения и снижение уровней инвалидности и смертности – приоритетные направления развития здравоохранения в Российской Федерации.

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – спонтанное нарушение целостности плодных оболочек, сопровождающееся или массивным излитием или подтеканием околоплодных вод, возникающее как при доношенной (дородовый разрыв плодных оболочек), так и при недоношенной беременности в 2-20% случаев [8]. ПРПО и при доношенном сроке опасен высокой вероятностью инфицирования, грозя при недоношенном – хориоамнионитом, *преждевременными родами (ПР)* с рождением недоношенных маловесных детей, что приводит к неблагоприятным перинатальным исходам, обуславливая 18-20% перинатальной смертности [7,23]. ПРПО при недоношенной беременности встречается в 20-40% случаев, представляя собой один из патогенетических вариантов развития ПР: вероятность их наступления после свершившегося ПРПО составляет 30-40%. По данным *Sari I.M.*, риск ПР после ПРПО возрастает в 2,97 раз [25].

ПРПО увеличивает перинатальную смертность в 4 раза, а неонатальную заболеваемость – в 3 раза за счет формирования таких патологических последствий, как респираторный дистресс синдром, сепсис, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, тяжелые неврологические нарушения, контрактуры конечностей. В 2-13% случаев у матерей после ПРПО и ПР диагностируют послеродовый эндометрит [8]. ПР, помимо неонатальной и младенческой смертности, также являются основной причиной детской смертности возрасте до 5 лет: на их долю приходится около миллиона случаев ежегодно. Также ПР – причина формирования отсроченных неблагоприятных последствий у выживших: нарушения слуха и зрения, задержки нервно – психического развития, формирование сложностей при обучении, затруднений в общении и построении семьи, а в зрелом возрасте – предрасположенности к метаболическим нарушениям, сахарному диабету, ожирению, гипертонической болезни.

Околоплодные воды – жидкая биологически активная среда, заключенная в амниотическую полость (плодный пузырь), окружающая плод и выполняющая ряд жизненно необходимых для него функций: обмен веществ, защита от травм и инфекционных возбудителей, поддержание постоянного температурного режима, шумоизоляция, обеспечение двигательной активности и участие в развитии легких и пищеварительной системы. ПРПО возникает вследствие уменьшения сопротивляемости плодных оболочек давлению, которое может происходить как вследствие увеличения давления на оболочки (многоплодие, многоводие, механическая травма), так и вследствие их структурной перестройки: уменьшения клеточной плотности, ремоделирования соединительно-тканного компонента, снижения кровоснабжения и регенераторного потенциала, отслоения амниотической и хориальной оболочек от децидуальной. Последний вариант возникает чаще. Классической схемой является запуск воспалительной реакции путем активации провоспалительного цитокинового каскада в ответ на вторжение в амниотическую полость инфекционных возбудителей, причем чаще всего, представителей условно – патогенной микрофлоры нижних половых путей. Основной путь инфицирования – восходящий, хотя возможен и гематогенный путь. В литературе также описаны нисходящий путь (из очага хронической инфекции, локализованного в маточной трубе) и вариант активации уже имевшейся внутриматочной инфекции (при беременности, возникшей на фоне хронического эндометрита). В околоплодных водах и сыворотке крови повышаются концентрации ФНО- α , IL-1, IL-6, IL-8, что отражает активацию системного иммунного ответа [14]. В плодных же оболочках повышается экспрессия матриксных металлопротеиназ: МПП-1, МПП-2, МПП-3, МПП-8, МПП-9, основная функция которых заключается в разрушении коллагеновых волокон, наряду со снижением экспрессии их ингибиторов, следствием чего и является патологическая структурная перестройка мембран, снижающая их устойчивость к давлению [21].

В пользу механической теории разрыва плодных оболочек свидетельствует работа Протопоповой Н.В. и соавт., в которой было показано, что ПРПО при доношенной беременности чаще случается при снижении атмосферного давления от 722 мм рт. ст. до 711 мм рт. ст. [9].

Причины, приводящие к ПР и ПРПО многочисленны. Однако, этиология и патогенез данных патологических состояний признаны не установленными в полной мере. Наиболее значимым фактором риска ПР и ПРПО является указание женщины на ПР в анамнезе: вероятность повторного возникновения ПРПО при последующей беременности составляет 20-32%. В то же время большая часть ПР (около 85%) приходится на первобеременных пациенток и на женщин, имевших в анамнезе срочные роды. Хотя, безусловно, ПРПО возникает чаще у повторнобеременных и повторнородящих.

Согласно данным Американской коллегии акушеров и гинекологов (*ACOG*, 2007), факторы риска ПРПО подразделяются на материнские (ПРПО во время предыдущей беременности, маточные кровотечения в ранние сроки беременности, инвазивные инструментальные вмешательства в настоящую беременность, терапия глюкокортикоидами и наличие системных заболеваний соединительной ткани, воспалительные заболевания половых органов, истмико-цервикальная недостаточность, привычное невына-

шивание беременности) и маточно-плацентарные (преждевременная отслойка плаценты, многоплодие, аномалии развития матки, хориоамнионит).

Большая часть исследователей сходятся во мнении, что более целесообразно подразделение факторов риска ПРПО при недоношенной беременности на три группы: *материнские, маточно-плацентарные и плодовые*, в связи с тем, что исследования последних лет подчеркивают роль в генезе ПРПО не только многоплодия, но и генотипических особенностей плода, способствующих формированию предрасположенности к ПРПО [1, 4].

Наиболее частыми аномалиями развития матки, влекущими за собой ПР и ПРПО, являются двурогая матка, седловидная и различные варианты внутриматочных перегородок. Наличие миомы матки больших размеров также повышает риск. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты увеличивает вероятность ПРПО на 10-15%. Угроза прерывания беременности в первом триместре, сопровождающаяся кровотечением, а также подтвержденной при ультразвуковом исследовании отслойкой с формированием субамниотической, и в еще большей степени, ретрохориальной гематомы, с высокой степенью доказательности повышает риск ПРПО и ПР. В группе пациенток с ПРПО в шесть раз чаще встречается плацентарная недостаточность. ПРПО при многоплодии встречается достоверно чаще, достигая 44,4%, тогда как при одноплодной беременности частота данного осложнения не превышает 15,7% [4].

Инфицирование околоплодных вод и развитие хориоамнионита, по мнению ряда авторов – ключевой фактор, приводящий к запуску основного патогенетического механизма, ведущего к ПРПО. Вероятность того, что ПРПО произошел в результате воздействия инфекционного фактора тем выше, чем меньше срок ПР: частота хориоамнионита при ПР в 21-24 недели достигает 94,4%, в 25-28 – 39,6%, в 29-32 – 35,4%, в 33-36 – 10,7%, в то время, как при доношенной беременности – не превышает 3,8%. В то же время, патогенетическая роль инфицирования как причины неблагоприятного исхода мала при ранних спорадических выкидышах, привычном невынашивании и на поздних сроках гестации [2, 10, 12, 17].

Наличие абсолютных патогенов достоверно повышает риск ПР и ПРПО: риск возрастает в 5,31 раз при инфицировании матери *N. Gonorrhoeae*, в 2,2 раза – *Chlamydia trachomatis* [7]. Не только бактериальная инфекция играет роль в генезе ПР. Так в работе *Niyibizi J. et al.* была показана значимая связь между наличием *вируса папилломы человека* (ВПЧ) и ПР, а также ПРПО. Наличие ВПЧ также ассоциировано с задержкой внутриутробного развития, низкой массой тела и высокой перинатальной смертностью [22].

По данным патоморфологического исследования плацент и плодных оболочек, ПРПО и ПР в 25% ассоциированы с хориоамнионитом, при этом воспалительные изменения при гистологическом исследовании без привлечения иммуногистохимических методов исследования подтверждаются лишь в 21% случаев. В 45% хориоамнионит не сопровождается разрывом плодных оболочек [19].

Согласно Амстердамской классификации, поражение материнской части плаценты включает изменения плодных оболочек, фетальной – поражение сосудов пуповины, стволых ворсин, васкулиты хориальной пластины. Морфологические изменения при ПРПО и ПР свидетельствуют о снижении компенсаторных возможностей и заключаются в гиперплазии ворсин хориона, их капилляров, формировании воспалительных инфильтратов вокруг артериол децидуальной пластинки, микроциркуляторных нарушениях (кровоизлияния в межворсинчатое пространство, децидуальную оболочку и стromу ворсин, тромбы, инфаркты и полнокровие). Вышеприведенные изменения тем выраженнее, чем меньше срок состоявшихся ПР.

В 15-20% случаев ПР связаны со скрыто протекающими воспалительными заболеваниями беременной. По данным международной морфологической классификацией повреждений плаценты, разработанной Амстердамской рабочей группой (*Amsterdam Placenta Working Group*) (2014), хориоамнионит в более 90% случаев проявляется на 21-24 неделях беременности и может протекать как «классическое воспаление», обусловленное присутствием инфекционного агента, так и асептическое, опосредованное иммунными реакциями. Состояние и нормальное функционирование плаценты и плодных оболочек играют главную роль в развитии беременности. Их работа, как любых иммунокомпетентных органов, зависит от клеточного состава: при остром воспалительном ответе в амниотических оболочках преобладают нейтрофилы, а при аутоиммунных заболеваниях увеличивается количество лимфоцитов в 5-15% плацент [24].

ПР в сроке гестации 24-27 недель в 84% связаны с преждевременным созреванием ворсин, по причине недостаточной микроциркуляции в плаценте. Отмечается увеличение толщины плаценты до $35,6 \pm 6,2$ мм по данным ультразвукового исследования (при норме 25-27 мм для 24-28 недель), что подтверждается макроскопическим исследованием последа ($20,8 \pm 6$ мм, при норме 17-18 мм, $p < 0,05$). С высокой частотой в плацентах и плодных оболочках при хориоамнионите определяются микроорганизмы, способные вызывать воспалительную реакцию: *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*. Высокая колонизация ими также установлена в дыхательных путях при хронических заболеваниях легких у недоношенных детей. В 50% случаев были выявлены анаэробные бактерии [6, 12].

Таким образом, в большинстве случаев ПРПО (более 70%) инициаторами воспалительного процесса в условиях измененного иммунного ответа, обусловленного беременностью, являются представи-

тели условно – патогенной микрофлоры. Установлено, что наличие у беременной пациентки бактериального вагиноза до 16 недель беременности ассоциировано с увеличением риска ПРПО и ПР в 7,55 раз. Немалый вклад в развитие изучаемых осложнений гестации вносит и бессимптомная бактериурия, повышая частоту ПР в 2,08 раз [7].

Необходимо отметить, что дисбактериоз кишечника, сопутствующий длительным запорам, является фактором риска возникновения и рецидивирования бактериального вагиноза. Кроме того, напряжение мышц передней брюшной стенки при натуживании в процессе осуществления акта дефекации приводит к дополнительному механическому воздействию на плодный пузырь [16].

По данным Ковалевой Т.А. и соавт., ПРПО чаще происходит у пациенток, страдающих хроническими вирусными гепатитами В и С [5].

Беременность вне брака, стрессорные воздействия, низкий социально – экономический уровень жизни, несбалансированное питание и нескомпенсированный дефицит отдельных микронутриентов, индекс массы тела менее 20 кг/м², наркомания и табакокурение, длительное лечение стероидами – также являются факторами риска ПРПО и ПР, по данным литературных источников [1,4,26].

В работе *Germand A.D. et al.* установлено, что вероятность ПРПО и ПР выше у беременных с железодефицитной анемией: частота изучаемых осложнений при наличии железодефицита возрастает в 1,6 раз в сравнении с общепопуляционной [18].

Велика роль табакокурения. *Soneji S.* и *Beltrán-Sánchez H.* изучили зависимость между количеством выкуриваемых сигарет и длительностью курения во время родов. Всего в исследовании было оценено 25 233 503 историй родов 25-29-летних курящих беременных женщин в период с 2011 по 2017 гг. Согласно полученным данным, курение сигарет во время беременности увеличивает риск ПР, рождения маловесных недоношенных детей и неонатальной смертности. Вероятность ПР была меньше при более раннем отказе от курения во время беременности: так она составила 9,8% у пациенток, продолживших курить в течение всей беременности, 9,0% – при отказе от курения в начале второго триместра и 7,8% – в случае, когда пациентки бросили курить в начале первого триместра [11]. В работе *Borsari L. et al.* не только подтверждена связь курения и ПРПО и ПР, но и показано взаимное усиливающее действие на риск указанных осложнений курения и гестационного сахарного диабета, который встречается чаще именно у курящих женщин [15].

Коллагенозы и системные заболевания соединительной ткани, к которым относятся системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дисплазия соединительной ткани (синдромы Элерса-Данло, Марфана), а также генетически детерминированные индивидуальные особенности синтеза коллагеновых и эластиновых волокон являются факторами риска формирования истмико-цервикальной недостаточности – основного предрасполагающего фактора повторяющихся поздних выкидышей (каждый пятый случай – следствие нескоррегированной истмико-цервикальной недостаточности) и ПР, начинающихся чаще именно с ПРПО. Исследователями доказано, что ключевой причиной истмико-цервикальной недостаточности является дефект синтеза коллагена, который в норме составляет до 85% ткани шейки матки. Более чем в 80% случаев при истмико-цервикальной недостаточности присутствует инфекционный процесс, который может быть как следствием укорочения и расширения цервикального канала, так и инициировать структурные перестройки шейки матки, выступая второй по значимости причиной истмико-цервикальной недостаточности [20]. Разумеется, весомый вклад в развитие ПР и ПРПО, возникающих вследствие истмико-цервикальной недостаточности, вносят приобретенные деформации шейки матки (травматичные роды с неадекватно восстановленными после них разрывами шейки матки, неоднократные внутриматочные вмешательства, в особенности хирургические аборт) а также последствия хирургического лечения дисплазии, рака и, к большому сожалению, даже эктопии и эктропиона (диатермокоагуляция, глубокие эксцизии) [3].

Отдельно следует выделить группу ятрогенных причин ПРПО, где излитие околоплодных вод происходит как осложнение проведенного инвазивного диагностического (амниоцентез, биопсия хориона) или лечебного (хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, фетоскопические операции) внутриматочного вмешательства. Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности увеличивает риск ПРПО в пять раз [4].

Заключение. Таким образом, этиология ПРПО и ПР многофакторна, но основными патогенетическими триггерами их возникновения являются воспаление и формирование истмико-цервикальной недостаточности. Анализ причин, приводящих к изучаемым грозным осложнениям беременности, необходим для заблаговременного определения пациенток группы риска с целью активного динамического наблюдения и своевременного устранения/коррекции факторов, способствующих формированию ПР и ПРПО.

Литература

1. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика // Акушерство и гинекология. 2020. №2. С. 82–87. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.82-87>.
2. Енькова Е.В., Хоперская О.В. Ценность определения концентраций кальцидиола и сосудисто-эндотелиального фактора роста для прогнозирования неразвивающейся беременности // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, №4. С. 69–78. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-8.
3. Истмико-цервикальная недостаточность: информационное письмо МАРС по клиническим рекомендациям. Направлены письмом Минздрава России от 28 декабря 2018 года №15-4/10/2-7991 Москва: StatusPraesens, 2019. 52 с.
4. Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. №2. С. 128–135.
5. Ковалева Т.А., Чуйкова К.И., Евтушенко И.Д., Мухачева О.Г. Тактика ведения беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С // Лечение и профилактика. 2012. № 1(2). С. 31–38.
6. Низяева Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №3. С. 180–188. DOI:10.17513/mjpf.12172.
7. Преждевременные роды: клинические рекомендации РОАГ. Москва, 2020. 53 с.
8. Преждевременный разрыв плодных оболочек (Преждевременное излитие вод): клинические рекомендации // Акушерство и гинекология. 2015. №5. С. 14–38.
9. Протопопова Н.В., Козловская И.А., Самчук П.М. Взаимосвязь показателей атмосферного давления с родовым излитием околоплодных вод // Вестник Российского университета дружбы народов. 2009. № 7. С. 225–229.
10. Пустотина О.А., Остроменский В.В. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15, № 13. С. 26–33. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33.
11. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Волков В.Г. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. №20(5). С. 45–53. DOI:10.17116/rosakush20202005145
12. Хоперская О.В. Клинико-лабораторные и патоморфологические особенности неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... к.м.н. Воронеж, 2018. 23 с.
13. Чистякова Г.Н., Гиинятова А.А., Порядина С.А. Морфологическая оценка плацент при сверхранных и ранних преждевременных родах у женщин с многоплодной беременностью. Актуальные вопросы и перспективы развития медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2017. №IV. С. 8–11.
14. Ashford K., Chavan R.N., Wiggins A.T., Sayre M.M., McCubbin A., Critchfield A.S., O'Brien J. Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births // AJP. Reports. Open. 2018. Vol. 8, №2. P. 113–120. DOI:10.1055/s-0038-1656534.
15. Borsari L., Malagoli C., Werler M.M., Rothman K.J., Malavolti M., Rodolfi R., Girolamo G., Nicolini F., Vinceti M. Joint Effect of Maternal Tobacco Smoking and Pregestational Diabetes on Preterm Births and Congenital Anomalies: A Population-Based Study in Northern Italy // J Diabetes Res. 2018. №2782741. DOI:10.1155/2018/2782741.
16. Boyle A.K., Rinaldi S.F., Norman J.E., Stock S.J. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies // J Reprod Immunol. Open. 2017. Vol. 119, №2. P. 62–66. DOI:10.1016/j.jri.2016.11.008.
17. Contini C., Rotondo O.J., Magagnoli F., Maritati M., Seraceni S., Graziano A., Poggi A., Capucci R., Vesce F., Tognon M., Martini F. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage // J. Cell. Physiol. Open. 2019. Vol. 234, №1. P. 100–107. DOI: 10.1002/jcp.26952.
18. Gernand D.A., Schulze K.J., Stewart C.P., West Jr K.P., Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention // Nat. Rev. Endocrinol. Open. 2016. Vol. 12, №5. P. 274–289. DOI:10.1038/nrendo.2016.37.
19. Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213, №4. P. 29–52. DOI:10.1016/j.ajog.2015.08.040.
20. Lee S.E., Romero R., Park C.W., Jun J.K., Yoon B.H. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency // Am J Obstet Gynecol. Open. 2008. Vol. 198, №6. P. 633 E1-633E8. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.047.

21. Myers K.M., Feltovich H., Mazza E., Vink J.Y., Bajka M., Wapner R.J., Hall T.J., House M.D. The mechanical role of the cervix in pregnancy // *J. Biomech. Open*. 2015. Vol. 48, №9. P. 1511–1523. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.065.
22. Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.H., Trottier H. Association between maternal Human Papillomavirus infection and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis. Open*. 2020. Vol. 221, №12. P. 1925–1937. DOI:10.1093/infdis/jiaa054.
23. Ozalkaya E., Karatekin G., Topcuoğlu S., Gürsoy T., Ovalı F. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome // *Pediatr Int*. 2016. Vol. 58, № 9. P. 850–864. DOI: 10.1111/ped.12895.
24. Romero R., Xu Y., Miller D., Unkel R., Shaman M., Jacques S.M., Panaitescu B., Garcia-Flores V., Hassan S.S. Neutrophil extracellular traps in the amniotic cavity of women with intra-amniotic infection: a new mechanism of host defense // *Reprod. Sci*. 2017. Vol. 24, № 8. P. 1139–1153. DOI: 10.1111/aji.
25. Sari I M., Adisasmita A.C., Prasetyo S., Amelia D., Purnamasari R. Effect of premature rupture of membranes on preterm labor: a case-control study in Cilegon, Indonesia // *Epidemiol Health*. Open. 2020. Vol. 42, №10. P. e2020025. DOI: 10.4178/epih.e2020025.
26. Soneji S., Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth // *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2, №4. P. E192514. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.2514.

References

1. Belousova VS, Strizhakov AN, Svitich OA, Timokhina YeV, Kukina PI, Bogomazova IM, Pitskhelauri YeG. Prezhdevremennyye rody: prichiny, patogenez, taktika [Preterm birth: causes, pathogenesis, tactics]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;2:82-7. DOI: 10.18565/aig.2020.2.82-87. Russian.
2. Enkova EV, Khoperskaya OV. Tsennost' opredeleniya kontsentratsii kalcidiola i sosudisto-endotelialnogo faktora dlya prognozirovaniya nerazvivayusheysya beremennosti [The value of determining the concentration of calcidiol and vascular endothelial growth factor for predicting undeveloping pregnancy]. *Nauchnyye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2018;4(4):69-78. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-8. Russian.
3. Istmico-tcervikal'naya nedostatochnost': informatcionnoe pis'mo MARS po klinicheskim rekomendatsiyam [Cervical insufficiency: MARS informational letter on clinical recommendations]. Moscow: StatusPraesens; 2019. Russian.
4. Knyazeva TP. Prichiny i faktory riska prezhdevremennogo razriva plodnich obolochek. *Dalnevostochnyy meditskiy zhurnal* [Causes and risk factors for premature rupture of the fetal membranes]. 2016;2:128-35. Russian.
5. Belousova VS, Strizhakov AN, Svitich OA, Timokhina EV, Kukina PI, Kovaleva TA, Chuikova KI, Evtushenko ID, Mukhacheva OG. Taktika vedeniya beremennich s khronicheskim virusnim hepatitisom B and C [Management of pregnant women with chronic viral hepatitis B and C]. *Lecheniye i profilaktika*. 2012;1(2):31-8. Russian.
6. Nizyaeva NV. Gistologicheskiye kriterii vospalitel'nykh izmeneniy plodnykh obolochek platsenty i pupoviny [Histological criteria of inflammatory changes in the fetal membranes of the placenta and umbilical cord]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2018;3:180-8. DOI:10.17513/mjpf.12172. Russian.
7. Prezhdevremennii rody: klinicheskie rekomendatsii ROAG [Preterm birth: ROAG clinical recommendations]. Moscow; 2020. Russian.
8. Prezhdevremennii razriv plodnich obolochek (Prezhdevremennoe izlitie vod): klinicheskie rekomendatsii [Premature rupture of the fetal membranes (Premature discharge of water): clinical recommendations]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;5:14-38. Russian.
9. Protopopova NV, Kozlovskaya IA, Skmchuk PM. Vzaimosvyaz' pokazateley atmosfornogo davleniya s dorodovim izlitom okoloplodnykh vod [The relationship of barometric pressure with antenatal discharge of amniotic fluid]. *Vestnik rossiyskogo universiteta druzhby narodov*. 2009;7:225-9. Russian.
10. Pustotina OA, Ostromenskiy VV. Infektsionnyy faktor v geneze nevnashivaniya beremennosti [Infectious factor in the Genesis of miscarriage]. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(13):26-33. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33. Russian.
11. Khabarov SV, Khadartseva KA, Volkov VG. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny [Vitamin D and women's reproductive health]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(5):45-53. DOI:10.17116/rosakush20202005145

12. Khoperskaya OV. Kliniko-laboratornie I patomorfologicheskie osobennosti nerasvivaucheyisa beremennosti [Clinical, laboratory, and pathologic features missed miscarriage] [dissertation]. Voronezh; 2018. Russian.

13. Chistyakova GN, Giniyatova AA, Poryadina SA. Morfologicheskaya otsenka platsent pri sverkhkrannikh i rannikh prezhdvremennykh rodakh u zhenshchin s mnogoplodnoy beremennost'yu [Morphological evaluation of the placenta in extra-early and early premature birth in women with multiple pregnancies]. Actual'nie voprosi I perspektivi razvitiya medicini. Sbornic nauchnich trudov. 2017;4:8-11. Russian.

14. Ashford K, Chavan RN, Wiggins AT, Sayre MM, McCubbin A, Critchfield AS, O'Brien J. Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. *AJP. Reports. Open.* 2018;8(2):113-20. DOI: 10.1055/s-0038-1656534.

15. Borsari L, Malagoli C, Werler MM, Rothman KJ, Malavolti M, Rodolfi R, Girolamo G, Nicolini F, Vinceti M. Joint Effect of Maternal Tobacco Smoking and Pregestational Diabetes on Preterm Births and Congenital Anomalies: A Population-Based Study in Northern Italy. *J Diabetes Res.* 2018;2782741. DOI:10.1155/2018/2782741.

16. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J Reprod Immunol. Open.* 2017;119(2):62-6. DOI:10.1016/j.jri.2016.11.008.

17. Contini C, Rotondo OJ, Magagnoli F, Maritati M, Seraceni S, Graziano A, Poggi A, Capucci R, Vesce F, Tognon M, Martini F. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage. *J. Cell. Physiol. Open.* 2019;234(1):100-7. DOI: 10.1002/jcp.26952.

18. Gernand DA, Schulze KJ, Stewart CP, West Jr KP, Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat. Rev. Endocrinol. Open.* 2016;12(5):274-89. DOI:10.1038/nrendo.2016.37.

19. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(4):29-52. DOI:10.1016/j.ajog.2015.08.040.

20. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol. Open.* 2008;198(6):633E1-633E8. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.047.

21. Myers KM, Feltovich H, Mazza E, Vink JY, Bajka M, Wapner RJ, Hall TJ, House MD. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J. Biomech. Open.* 2015;48(9):1511-23. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.065.

22. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. Association between maternal Human Papillomavirus infection and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis. Open.* 2020;22(12):1925-37. DOI:10.1093/infdis/jiaa054.

23. Ozalkaya E, Karatekin G, Topcuoğlu S, Gürsoy T, Ovalı F. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome. *Pediatr Int.* 2016;58(9):850-64. DOI: 10.1111/ped.12895.

24. Romero R, Xu Y, Miller D, Unkel R, Shaman M, Jacques SM, Panaitescu B, Garcia-Flores V, Hassan SS. Neutrophil extracellular traps in the amniotic cavity of women with intra-amniotic infection: a new mechanism of host defense. *Reprod. Sci.* 2017;24(8):1139-53. DOI: 10.1111/aji.12617.

25. Sari IM, Adisasmita AC, Prasetyo S, Amelia D, Purnamasari R. Effect of premature rupture of membranes on preterm labor: a case-control study in Cilegon, Indonesia. *Epidemiol Health. Open.* 2020;42(10):e2020025. DOI: 10.4178/epih.e2020025.

26. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):E192514. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2514.

Библиографическая ссылка:

Енькова Е.В., Фомина А.С., Хоперская О.В., Киселева Е.В., Енькова В.В., Корж Е.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды. Современные представления об этиологии и патогенезе (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №6. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/1-10.pdf> (дата обращения: 18.12.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16779*

Bibliographic reference:

Enkova EV, Fomina AS, Khoperskaya OV, Kiseleva EV, Enkova VV, Korzh EV. Prezhdevremennyy razryv plodnykh obolochek, prezhdvremennyye rody. Sovremennyye predstavleniya ob jetiologii i patogeneze (kratkij obzor literatury) [Premature rupture of membranes, premature labor. Modern concepts of etiology and pathogenesis (brief review of literature)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Dec 18];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/1-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16779

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/e2020-6.pdf>