

# Оптимизация акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод на доношенном сроке на основании определения уровня про- и противовоспалительных биомаркеров, маркеров эндотелиальной дисфункции и стресс-индуцированных молекул

М.А. Морозова, к.м.н., В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Морозова М.А., Беженарь В.Ф. Оптимизация акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод на доношенном сроке на основании определения уровня про- и противовоспалительных биомаркеров, маркеров эндотелиальной дисфункции и стресс-индуцированных молекул. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (34): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-34-8-15

**Актуальность.** Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) остается одной из нерешенных проблем акушерства и вносит значительный вклад в материнскую и неонатальную заболеваемость и смертность вследствие инфекционных осложнений (хориоамнионит, неонатальный сепсис) и других состояний (аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, дистресс плода, выпадение пуповины).

**Цель** – оптимизировать тактику ведения беременности и родов при ПИОВ на доношенном сроке на основании оценки комплекса биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и стресс-индуцированных молекул для снижения инфекционных рисков у матери, плода и новорожденного.

**Материал и методы.** Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 128 пациенток со сроком гестации  $\geq 37$  недель. Основную группу составили 90 беременных с ПИОВ, разделенных на три равные подгруппы в зависимости от тактики ведения (выжидательная, активно-выжидательная, активная), контрольную – 38 пациенток с физиологическими родами и своевременным излитием вод. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли уровни интерлейкинов (ИЛ) 6 и 18, интерферона (ИФН) альфа, прокальцитонина (ПКТ), фибронектина (ФН), sEng и sMIC. Проведено морфологическое исследование последов с оценкой экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), ФН-альфа и ИЛ-6. Статистический анализ выполнен с использованием критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, ранговой корреляции Спирмена и ROC-анализа (AUC (area under the curve – площадь под ROC-кривой), cut-off). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Значимыми факторами риска ПИОВ на доношенном сроке являются первые роды ( $p = 0,008$ ), многоводие (отношение шансов (ОШ) 9,1;  $p = 0,046$ ) и индекс массы тела  $\geq 27,3$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 2,9;  $p = 0,039$ ). Высокую предиктивную ценность для диагностики ПИОВ продемонстрировали sMIC ( $\geq 0,317$  нг/мл; AUC – 0,943;  $p = 0,048$ ) и ИФН-альфа ( $\leq 5,1$  нг/мл; AUC – 0,900;  $p = 0,006$ ). Уровни ИЛ-6  $\geq 10$  нг/мл (AUC – 0,986;  $p < 0,001$ ) и ПКТ  $\geq 0,1$  нг/мл (AUC – 0,971;  $p < 0,001$ ) показали высокую значимость в прогнозировании клинического хориоамнионита. При иммуногистохимическом анализе последов выявлено значимое повышение экспрессии ММП-9 в плодных оболочках ( $p = 0,014$ ) и сосудах пуповины ( $p = 0,025$ ), а также ФН-альфа в ворсинах хориона ( $p = 0,020$ ) у пациенток с ПИОВ.



**Заключение.** Разработан и внедрен дифференцированный алгоритм ведения пациенток с ПИОВ на доношенном сроке, основанный на определении уровней ИЛ-6 и ПКТ в материнской крови, позволяющий своевременно переходить от выжидательной тактики к активно-выжидательной и снижать частоту инфекционных осложнений. Пациенткам группы риска по развитию ПИОВ рекомендуется определение уровней sMIC и ИФН-альфа при достижении 37 недель гестации для своевременного дообследования и возможной дородовой госпитализации с целью минимизации риска ПИОВ и связанных с ним осложнений.

**Ключевые слова:** преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, интерлейкин 6, интерлейкин 18, растворимый эндоглин, прокальцитонин, интерферон альфа, sMIC, фибронектин, матриксная металлопротеиназа 9, тактика ведения беременности и родов

## Введение

Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ), или преждевременный разрыв плодных оболочек, является одним из наиболее распространенных осложнений гестационного периода, регистрируемым, согласно современным эпидемиологическим данным, в 10–20% случаев всех беременностей [1–3] и вносящим существенный вклад в материнскую и неонатальную заболеваемость и смертность [4].

Современная концепция этиопатогенеза ПИОВ рассматривает многофакторный генез с ведущей ролью воспаления как инфекционной, так и асептической природы [5–8]. Активация локального воспалительного ответа инициирует окислительный стресс и дисбаланс системы протеолиза, что приводит к преждевременному клеточному старению и апоптозу, а также к деградации внеклеточного матрикса плодных оболочек под действием матриксных металлопротеиназ (ММП) [5, 9–12].

Несмотря на многочисленные исследования, поиск значимых предикторов ПИОВ и ассоциированных с ним осложнений продолжается [13, 14]. Отсутствуют также объективные критерии выбора акушерской тактики при наступившем разрыве оболочек, а длительность консервативных мероприятий при выжидательной и активно-выжидательной тактике варьирует от 6–12 до 72 часов [9, 15, 16]. В связи с этим актуально изучение прогностической значимости биомолекул – про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-18, интерферон (ИФН) альфа), маркеров клеточного стресса (sMIC) и эндотелиальной дисфункции (sEng) для разработки дифференцированных подходов к ведению беременности и родов при ПИОВ на доношенном сроке [13, 14, 17–19].

**Цель** – оптимизировать тактику ведения беременности и родов при ПИОВ на доношенном сроке на основании оценки комплекса биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и стресс-индуцированных молекул для снижения инфекционных рисков у матери, плода и новорожденного.

## Материал и методы

Исследование выполнено на базе Перинатального центра клиники и кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии Первого Санкт-Петербургского

государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (заведующий кафедрой – д.м.н., проф. В.Ф. Беженарь) и патоморфологической лаборатории ООО «Морфолаб» (главный врач – Д.В. Семенихин) в период 2021–2025 гг. В исследование было включено 128 пациенток в возрасте 18–45 лет со сроком гестации  $\geq 37$  недель.

Критерии включения:

- возраст 18–45 лет;
- одноплодная доношенная беременность ( $\geq 37$  недель);
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- многоплодие;
- тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации;
- хронические воспалительные заболевания в фазе обострения;
- преэклампсия тяжелой степени;
- предлежание или преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Критерий исключения – отказ от участия в исследовании.

Пациенток разделили на две группы: основную составили 90 беременных с ПИОВ на доношенном сроке, контрольную – 38 женщин с физиологическими родами и своевременным излитием вод. Пациентки основной группы были разделены три равные подгруппы (по 30 в каждой) в зависимости от тактики ведения – выжидательной, активно-выжидательной и активной.

Анализировали соматический, гинекологический и репродуктивный анамнез, особенности течения беременности, родов, структуру гестационных осложнений и исходов для матери, плода и новорожденного.

Лабораторные методы включали стандартное обследование согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» [20]: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора, микроскопическое исследование отделяемого из уретры, влагалища и цервикального канала, а также микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала, околоплодных

вод в случае абдоминального родоразрешения и лохий.

Кроме того, уровни ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН-альфа, прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с тест-системами «Вектор-Бест» (Россия), фибронектина (ФН) – с тест-системами «ИМТЕК» (Россия). Уровни sEng и sMIS определяли методом ИФА с использованием моноклональных антител, разработанных в лаборатории гибридной технологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова».

Ультразвуковое исследование включало фетометрию, измерение амниотического индекса, цервикометрию, доплерометрию в системе «мать – плацента – плод» на аппарате GE Voluson 730 Expert (General Electric, США). Кардиотокография выполнялась с помощью кардиотокографа Philips Avalon FM20 (Philips, Германия) с регистрацией каждые 12 часов в латентном периоде при ПИОВ и по акушерской ситуации в родах.

Патоморфологическое исследование последов включало стандартную гистологию и иммуногистохимию с оценкой экспрессии ММП-9, ИЛ-6 и ФН с помощью тест-систем HUABIO (Китай).

Тактика ведения беременности и родов при ПИОВ была следующей:

- выжидательной – динамическое наблюдение за спонтанным развитием родовой деятельности в течение 72 часов – при отсутствии противопоказаний и показаний для срочного и экстренного родоразрешения;
- активно-выжидательной с последующей преиндукцией и индукцией родов через 24 часа после излития вод – при наличии высокого риска инфекционных осложнений и противопоказаний к выжидательной тактике (задержка роста плода, преэклампсия, меконияльное окрашивание вод (угрожающая гипоксия плода, признаки внутриамниотической инфекции), гестационный сахарный диабет (ГСД));
- активной – индукция родов при зрелой шейке матки через шесть часов при отсутствии спонтанной родовой деятельности.

Антибактериальная профилактика начиналась через 18 часов от момента излития околоплодных вод при выжидательной тактике, сразу – при высоком риске инфекционных осложнений.

Степень зрелости шейки матки оценивали по шкале Г.Г. Хечинашвили. Преиндукция родов проводилась с использованием синтетических антигестагенов и заключалась в двукратном пероральном введении мифепристона 200 мг с 12-часовым интервалом. Для индукции родов применялся окситоцин. В отсутствие эффекта от преиндукции и индукции родов, при возникновении других осложнений и состояний, требующих быстрого родоразрешения, выполнялась операция кесарева сечения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов программ IBM SPSS

Statistics 23, Statistica 10, StatTech v. 4.9.2. Нормальность распределения проверяли исходя из критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. При сравнении количественных данных применяли критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Прогностическую значимость оценивали с помощью ROC-анализа с расчетом AUC (area under the curve – площадь под ROC-кривой), чувствительности, специфичности и точек отсечения (cut-off). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика пациенток

Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту: средний возраст составил  $31,7 \pm 4,7$  и  $31,1 \pm 4,3$  года соответственно ( $p = 0,848$ ). Индекс массы тела (ИМТ) у пациенток с ПИОВ был выше –  $28,1 [25,1; 29,8]$  против  $25,8 [24,3; 27,7]$   $\text{кг}/\text{м}^2$  ( $p = 0,039$ ). Проведенный логистический регрессионный анализ определил точку отсечения (cut-off) ИМТ, которая составила  $27,3 \text{ кг}/\text{м}^2$  (отношение шансов (ОШ) 2,9; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,8–7,8), что указывает на трехкратное увеличение риска ПИОВ на доношенном сроке у женщин с ИМТ выше порогового значения.

Паритет был значимо выше в контрольной группе ( $p = 0,008$ ). Медиана числа беременностей у женщин с физиологическими родами составила 2 [1,25; 4,0], тогда как в основной группе – 1 [1; 2]. Среди пациенток с ПИОВ преобладали первобеременные (51 (56,7%)), что соответствует данным мировой литературы [21].

Многоводие, которое чаще отмечалось у пациенток основной группы (17 (18,9%) и 1 (2,6%) пациентка соответственно;  $p = 0,046$ ), увеличивало риски ПИОВ в 9,1 раза (95% ДИ 1,4–86,9;  $p = 0,046$ ). Сопутствующие заболевания мочевыделительной системы также значимо преобладали у женщин с ПИОВ (22 (24,4%) и 3 (7,9%) соответственно;  $p = 0,044$ ). Частота встречаемости ГСД, истмико-цервикальной недостаточности, рубцовой деформации шейки матки вследствие ее конизации и неспецифических нарушений биоценоза влагалища в группах значимо не различалась ( $p > 0,05$ ).

В основной группе зарегистрировано 5 (5,6%) случаев клинического хориоамионита (ХА). В контрольной группе данное осложнение не зафиксировано.

## Результаты лабораторного исследования

Уровень лейкоцитов периферической крови перед родами был значимо выше у беременных с ПИОВ ( $p = 0,014$ ), тогда как уровень С-реактивного белка (СРБ) до родов существенно не различался ( $p = 0,925$ ). В послеродовом периоде концентрация СРБ была значимо выше у родильниц с ПИОВ ( $p = 0,016$ ). Концентрация про- и противовоспалительных биомаркеров, эндотелиальной дисфункции и стресс-индуцированных молекул в группах представлена в табл. 1.



Таблица 1. Концентрация биомаркеров в основной и контрольной группах

| Показатель       | Основная группа (n = 90) | Контрольная группа (n = 38) | p     |
|------------------|--------------------------|-----------------------------|-------|
| ИЛ-6, пг/мл      | 5,99 [3,14; 9,92]        | 6,17 [3,77; 8,09]           | 0,775 |
| ИД-18, пг/мл     | 320 [267; 520]           | 252 [231; 469]              | 0,511 |
| ИФН-альфа, пг/мл | 1,75 [1,18; 3,00]        | 4,61 [2,09; 22,6]           | 0,006 |
| ПКТ, нг/мл       | 0,047 [0,03; 0,068]      | 0,074 [0,042; 0,083]        | 0,123 |
| ФН, нг/мл        | 0,03 [0,02; 0,05]        | 0,03 [0,02; 0,04]           | 0,904 |
| sEng, нг/мл      | 819,3 [670,7; 1229,3]    | 1007,2 [756,6; 1335,8]      | 0,688 |
| sMIC, нг/мл      | 0,614 [0,387; 1,670]     | 0,430 [0,233; 0,519]        | 0,048 |

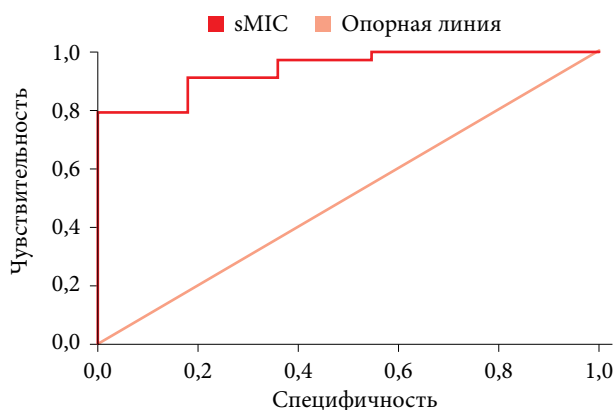


Рис. 1. ROC-кривая возможности использования sMIC в качестве предиктора ПИОВ на доношенном сроке

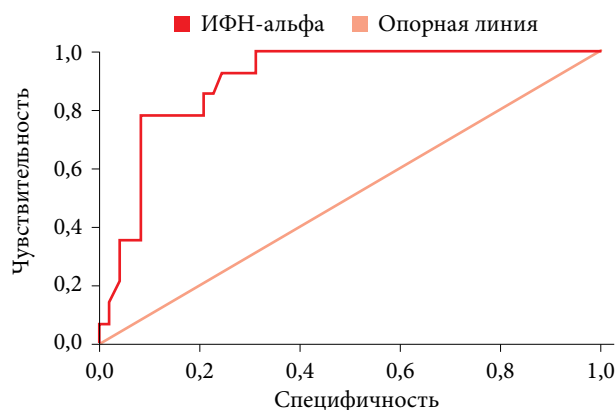


Рис. 2. ROC-кривая возможности использования ИФН-альфа в качестве предиктора ПИОВ на доношенном сроке

Таблица 2. Уровни биомаркеров у пациенток с ПИОВ в зависимости от наличия клинических признаков хориоамнионита

| Показатель       | Наличие хориоамнионита (n = 5) | Отсутствие хориоамнионита (n = 85) | p       |
|------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------|
| ИЛ-6, пг/мл      | 111,01 [32,07; 169,32]         | 6,05 [3,12; 10,40]                 | < 0,001 |
| ИЛ-18, пг/мл     | 172,85 [124,86; 421,13]        | 227,42 [168,35; 464,12]            | 0,319   |
| ИФН-альфа, пг/мл | 2,09 [1,82; –]                 | 1,64 [1,18; 2,55]                  | 0,801   |
| ПКТ, нг/мл       | 0,570 [0,510; 0,720]           | 0,047 [0,030; 0,065]               | < 0,001 |
| ФН, нг/мл        | 0,02 [0,01; 0,04]              | 0,03 [0,02; 0,05]                  | 0,421   |
| sEng, нг/мл      | 835,6 [724,8; 1354,2]          | 801,2 [699,3; 1149,4]              | 0,874   |
| sMIC, нг/мл      | 0,548 [0,254; 1,362]           | 0,614 [0,368; 1,850]               | 0,623   |

Концентрации ИЛ-6, ИЛ-18, ПКТ, ФН, sEng в группах сравнения не имели существенных различий ( $p > 0,05$ ). Уровень противовоспалительного маркера ИФН-альфа у беременных с ПИОВ был значимо (более чем в 2,5 раза) снижен ( $p = 0,006$ ). Напротив, уровень сывороточного маркера клеточного стресса sMIC был значимо выше в основной группе ( $p = 0,048$ ).

Для оценки предиктивной способности данных молекул в отношении родового разрыва плодных оболочек у женщин из групп риска (начиная с 37 недель гестации) был выполнен ROC-анализ. sMIC продемонстрировал высокую прогностическую значимость: AUC – 0,943 (95% ДИ 87,9–100,0), чувствительность – 99,3%, специфичность – 72,5% (рис. 1). Точка отсечения (cut-off) составила

0,317 нг/мл. При превышении данного уровня риск ПИОВ возрастает в 8,6 раза (ОШ 8,6; 95% ДИ 1,46–50,4;  $p = 0,048$ ).

Показана высокая предиктивная способность ИФН-альфа: AUC – 0,900, чувствительность – 92,9%, специфичность – 70,8% (рис. 2). Точкой отсечения определен уровень 5,1 пг/мл. Снижение концентрации ИФН-альфа до 5,1 пг/мл и ниже ассоциировано с увеличением вероятности ПИОВ в 22,8 раза (ОШ 22,8; 95% ДИ 3,29–117,9;  $p = 0,006$ ).

Важным этапом исследования стало сравнение уровней изучаемых биомаркеров у пациенток основной группы, у которых беременность и роды осложнились развитием клинического ХА (5 (5,6%) случаев), с показателями женщин без данного осложнения (табл. 2).

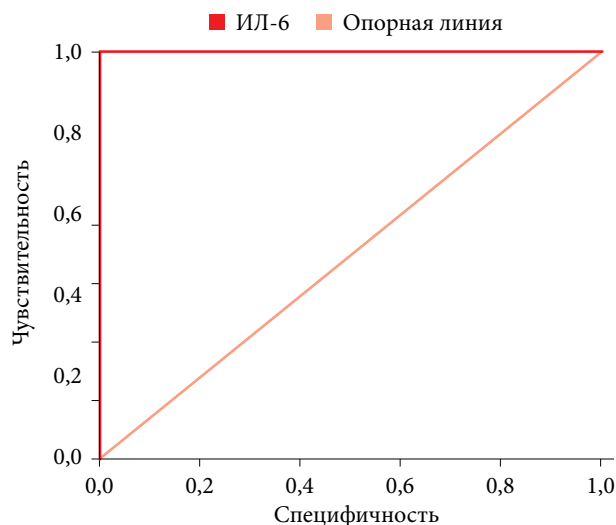


Рис. 3. ROC-кривая возможности использования ИЛ-6 в качестве предиктора хориоамнионита при преждевременном излитии околоплодных вод на доношенном сроке

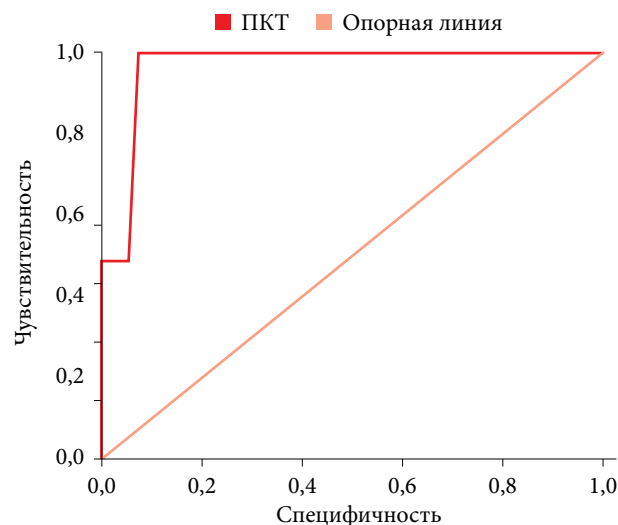


Рис. 4. ROC-кривая возможности использования ПКТ в качестве предиктора хориоамнионита при преждевременном излитии околоплодных вод на доношенном сроке

Таблица 3. Уровни экспрессии ММП-9, ФН-альфа, ИЛ-6 в плодных оболочках, сосудах пуповины и ворсинах хориона

| Показатель                        | Основная группа (n = 30) | Контрольная группа (n = 10) | p     |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------|
| ММП-9 оболочки, M ± SD            | 47,86 ± 11,78            | 29,32 ± 11,26               | 0,014 |
| ММП-9 сосудов пуповины, M ± SD    | 48,88 ± 13,32            | 31,63 ± 13,76               | 0,025 |
| ММП-9 ворсин хориона, M ± SD      | 62,09 ± 13,41            | 67,20 ± 10,81               | 0,887 |
| ФН-альфа оболочки, Me [IQR]       | 91,22 [85,48; 92,23]     | 88,28 [83,15; 91,47]        | 0,329 |
| ФН-альфа сосудов пуповины, M ± SD | 33,16 ± 17,04            | 27,48 ± 19,38               | 0,283 |
| ФН-альфа ворсин хориона, M ± SD   | 35,61 ± 14,64            | 18,92 ± 13,85               | 0,020 |
| ИЛ-6 оболочки, M ± SD             | 36,50 ± 9,52             | 41,39 ± 11,45               | 0,696 |
| ИЛ-6 сосудов пуповины, M ± SD     | 22,94 ± 5,47             | 19,01 ± 7,72                | 0,379 |
| ИЛ-6 ворсин хориона, Me [IQR]     | 69,90 [60,95; 72,62]     | 64,35 [60,17; 69,88]        | 0,435 |

Развитие клинического ХА сопровождалось значительным нарастанием концентраций ИЛ-6 и ПКТ ( $p < 0,001$  в обоих случаях) при отсутствии существенных различий других показателей ( $p > 0,05$ ). ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность ИЛ-6 и ПКТ в прогнозировании ХА.

Для ИЛ-6 площадь под ROC-кривой составила 0,986 (95% ДИ 95,8–100,0) (рис. 3), точка отсечения – 10,0 пг/мл (чувствительность – 100,0%, специфичность – 78,6%; ОШ 8,1; 95% ДИ 7,0–94,4;  $p < 0,001$ ). Для ПКТ AUC составила 0,971 (95% ДИ 91,9–100,0) (рис. 4), точка отсечения – 0,1 нг/мл (чувствительность – 100,0%, специфичность – 94,3%; ОШ 5,3; 95% ДИ 3,1–53,9;  $p < 0,001$ ).

#### Результаты морфологического исследования

Макро- и микроскопическое исследование последов от пациенток основной и контрольной групп выявило сопоставимую частоту компенсаторно-приспособительных реакций (ангиоматоз ворсин)

и дистрофических изменений (отложение фибриноида, кальцинаты) ( $p > 0,05$ ). Однако частота гистологически верифицированного мембранита было существенно выше в подгруппе с выжидательной тактикой ( $p = 0,038$ ) по сравнению с подгруппой, в которой применялась активная тактика, что, вероятно, связано с длительным безводным промежутком.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало значимые изменения в последи у пациенток с ПИОВ (табл. 3).

У пациенток с ПИОВ экспрессия ММП-9 в плодных оболочках и сосудах пуповины была существенно выше, чем у пациенток контрольной группы ( $p = 0,014$  и  $p = 0,025$  соответственно). Это может свидетельствовать об активации процессов ферментативного протеолиза коллагенового каркаса оболочек, ведущих к их деградации и разрыву. В группах отмечались также существенные различия в экспрессии ФН-альфа в ворсинах хориона



Таблица 4. Перинатальные исходы при ПИОВ в зависимости от тактики ведения беременности и родов

| Показатель                                                                  | Выжидательная тактика (n = 30) | Активно-выжидательная тактика (n = 30) | Активная тактика (n = 30) | p     |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|-------|
| Масса при рождении, г                                                       | 3190 [3040; 3585]              | 3185 [3020; 3485]                      | 3520 [3330; 3770]         | 0,052 |
| Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте                                         | 8 [8; 8]                       | 8 [8; 8]                               | 8 [8; 8]                  | 0,406 |
| Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте                                         | 9 [9; 9]                       | 9 [8; 9]                               | 9 [9; 9]                  | 0,291 |
| Количество новорожденных, потребовавших антибактериальной терапии, абс. (%) | 5 (16,7)                       | 6 (20,0)                               | 1 (2,6)                   | 0,221 |
| Доля внутриамниотической инфекции, абс. (%)                                 | 4 (13,3)                       | 3 (10,0)                               | 1 (2,6)                   | 0,089 |
| Продолжительность послеродовой госпитализации, дни                          | 5 [5; 5]                       | 5 [5; 5]                               | 5 [5; 5]                  | 0,118 |

( $p = 0,020$ ), что отражает процессы ремоделирования тканей в результате инфекционного и асептического воспаления. При сравнении подгрупп с различной акушерской тактикой установлено, что экспрессия ММП-9 в ворсинах хориона была достоверно выше при активно-выжидательной тактике по сравнению с активной ( $p = 0,028$ ), что коррелирует с большей длительностью безводного периода.

Следует отметить, что прямых корреляционных связей между экспрессией маркеров протеолиза и воспаления в тканях и уровнями этих показателей в периферической крови не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

#### Перинатальные исходы

Аномалии родовой деятельности зарегистрированы в 5 (5,6%) случаях, причем все в подгруппе с активно-выжидательной тактикой ( $p = 0,016$ ). Это может быть обусловлено медикаментозной индукцией на фоне недостаточной зрелости шейки матки. Доля операций кесарева сечения была максимальной при выжидательной тактике (9 (30,0%) случаев) и минимальной при активной (3 (10,0%) случая). Однако данные различия не достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,075$ ). Выжидательная и активно-выжидательная тактика не привела к достоверному увеличению частоты оперативных родов.

Интегрированная оценка состояния новорожденных и перинатальных исходов представлена в табл. 4. Статистически значимых различий в частоте асфиксии (легкая степень зафиксирована в трех случаях, средняя – в одном), частоте реализации внутриамниотической инфекции у детей и переводов на второй этап выхаживания между тремя подгруппами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Случаев раннего неонатального сепсиса не зарегистрировано. Продолжительность послеродовой госпитализации в подгруппах основной группы значимо не различалась (медиана – 5 дней;  $p > 0,05$ ), но значимо превышала таковую в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Эти результаты подтверждают безопасность пролонгирования

латентного периода при строгом соблюдении критериев отбора пациентов.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую связь слабой силы между уровнем сыровоточного ИФН-альфа матери и оценкой новорожденного по шкале Апгар на пятой минуте ( $R = 0,255$ ;  $p = 0,036$ ), а также обратные корреляции уровней ИЛ-6 и ФН с массой новорожденных ( $p < 0,05$ ).

#### Алгоритм ведения

Полученные результаты легли в основу разработанного нами патогенетически обоснованного алгоритма оптимизации акушерской тактики при ПИОВ на доношенном сроке. На основании полученных математических моделей разработан дифференцированный алгоритм:

- ✓ пациенткам из группы риска (первородящие, женщины с многоводием, ИМТ  $\geq 27,3$  кг/м<sup>2</sup>) начиная с 37-й недели гестации на амбулаторном приеме рекомендуется проводить забор крови для определения уровней sMIC и ИФН-альфа. При концентрации ИФН-альфа  $\leq 5,1$  пг/мл и/или sMIC  $\geq 0,317$  нг/мл пациентку следует относить к группе высокого риска реализации ПИОВ и назначать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий поиск и санацию хронических очагов инфекции, а также предусматривающий своевременную родовую госпитализацию для снижения риска осложнений, ассоциированных с ПИОВ (выпадение пуповины и мелких частей плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты);
- ✓ пациенткам с ПИОВ на доношенном сроке в отсутствие противопоказаний и показаний к экстренному или срочному родоразрешению, а также при низком исходном инфекционном риске инициируется выжидательная тактика. Помимо стандартного лабораторного минимума рекомендовано определение в сыровотке крови уровней ИЛ-6 и ПКТ. При значениях ИЛ-6  $< 10,0$  пг/мл и ПКТ  $< 0,1$  нг/мл выжидательную тактику продолжают (до 72 часов). При превышении пороговых

значений данных биомаркеров рекомендуется пересмотреть тактику в сторону активно-выжидательной, что способствует минимизации инфекционных рисков для матери и новорожденного ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

На основании полученных данных можно сформулировать следующие выводы:

1. Значимыми клиничко-анамнестическими факторами, ассоциированными с риском развития преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности, являются предстоящие первые роды ( $p = 0,008$ ), многоводие (ОШ 9,1;  $p = 0,046$ ) и ИМТ  $\geq 27,3$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ 2,9;  $p = 0,039$ ).
2. sMIC обладает высокой предиктивной значимостью в отношении реализации ПИОВ на сроке  $\geq 37$  недель гестации. Повышение его концентрации в периферической крови матери  $\geq 0,317$  нг/мл увеличивает вероятность наступления ПИОВ в 8,6 раза (чувствительность – 99,3%, специфичность – 72,5%;  $p < 0,05$ ).
3. Развитие ПИОВ ассоциировано со снижением уровня ИФН-альфа ( $p = 0,006$ ). Концентрация ИФН-альфа  $\leq 5,1$  пг/мл увеличивает математическую

вероятность ПИОВ в 22,8 раза (чувствительность – 92,9%, специфичность – 70,8%;  $p < 0,05$ ).

4. Объективными предикторами развития клинического ХА при ПИОВ служат ИЛ-6 (пороговое значение  $\geq 10$  пг/мл; ОШ 8,1;  $p < 0,05$ ) и ПКТ (пороговое значение  $\geq 0,1$  нг/мл; ОШ 5,3;  $p < 0,05$ ), демонстрирующие высокую чувствительность на этапе субклинического течения инфекционного процесса.

5. Патоморфологический субстрат ПИОВ на доношенном сроке характеризуется выраженной локальной активацией ферментативного протеолиза, манифестирующей в статистически значимом повышении экспрессии ММП-9 в плодных оболочках ( $p = 0,014$ ) и сосудах пуповины ( $p = 0,025$ ), а также усилением экспрессии фибронектина в ворсинах хориона ( $p = 0,020$ ).

6. Внедрение дифференцированного клинического алгоритма, основанного на определении уровней ИЛ-6 ( $< 10$  пг/мл) и ПКТ ( $< 0,1$  нг/мл), позволяет безопасно пролонгировать латентный период в рамках выжидательной тактики без ухудшения неонатальных исходов и своевременно осуществлять переход к активным действиям при субклиническом нарастании угрозы инфекционных осложнений. 📌

## Литература

1. Lin D., Hu B., Xiu Y., et al. Risk factors for premature rupture of membrane in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024; 14: e077727.
2. Ramirez-Montesinos L., Downe S., Ramsden A. Systematic review on the management of term prelabour rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023; 23 (1): 650.
3. Ubom A.E., Vatis M., Barnea E.R.; FIGO Childbirth and Postpartum Hemorrhage Committee. FIGO good practice recommendations for preterm labor and preterm prelabour rupture of membranes: prep-for-labor triage to minimize risks and maximize favorable outcomes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2023; 163 (Suppl. 2): 40–50.
4. Su C.T., Chen W.Y., Tsao P.C., et al. The impact of premature rupture of membrane on neonatal outcomes in infants born at 34 weeks gestation or later. *J. Chin. Med. Assoc.* 2024; 87 (7): 699–705.
5. Tchirikov M., Schlubritz-Loutsevitch N., Maher J., et al. 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.
6. Jung E., Romero R., Suksai M., et al. Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis, and treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2024; 230 (3S): S807–S840.
7. Gomez-Lopez N., Galaz J., Miller D., et al. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction*. 2022; 164 (2): R11–R45.
8. Presicce P., Roland C., Senthamaikannan P., et al. IL-1 and TNF mediates IL-6 signaling at the maternal-fetal interface during intrauterine inflammation. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1416162.
9. Обоскалова Т.А., Максимьяк О.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021; 21 (1): 54–60.
10. Choltus H., Lavergne M., De Sousa Do Outeiro C., et al. Pathophysiological implication of pattern recognition receptors in fetal membranes rupture: RAGE and NLRP inflammasome. *Biomedicine*. 2021; 9 (9): 1123.
11. Wu D., Cao J., Xu M., et al. Fetal membrane imaging: current and future perspectives – a review. *Front. Physiol.* 2024; 15: 1330702.
12. Menon R., Behnia F., Poletini J., Richardson L.S. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (4): 431–450.
13. Feduniw S., Pruc M., Ciebia M., et al. Biomarkers for pregnancy latency prediction after preterm premature rupture of membranes – a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (9): 8027.
14. Мудров В.А. Возможности прогнозирования несвоевременного излития околоплодных вод. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021; 70 (2): 107–118.



15. Передовые клинические практики и технологии в акушерстве: клиническое руководство (алгоритмы диагностики и лечения) / под ред. В.Ф. Беженаря. Санкт-Петербург: РИЦ ПСПбГМУ, 2022.
16. Middleton P., Shepherd E., Flenady V., et al. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1: CD005302.
17. Deng Y., Li Y., Liu T., Wu F. Interaction of vaginal microbiota and biomarkers in premature rupture of membranes: from bench to bedside. *Front. Immunol.* 2025; 16: 1642942.
18. Solomou E., Kalampokas E., Michailides C., et al. Interleukin 6 for the prediction of chorioamnionitis: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicines.* 2025; 13 (11): 2577.
19. Xue F., Wang Y., Tao X.Q., Su W. A study on the level of NLRP3 inflammasome in patients with premature rupture of membranes. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023; 11 (9): e1018.
20. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2023.
21. Jiang Y., Zhang Y., Li Y., et al. Determinants for premature rupture of membranes: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025; 25 (1): 633.

### Optimization of Obstetric Management in Term Premature Rupture of Membranes Based on the Assessment of Pro- and Anti-Inflammatory Biomarkers, Markers of Endothelial Dysfunction, and Stress-Induced Molecules

M.A. Morozova, PhD, V.F. Bezhenar, PhD, Prof.

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

**Relevance.** Premature rupture of membranes (PROM) remains a challenge in obstetrics and contributes significantly to maternal and neonatal morbidity and mortality due to infectious complications (chorioamnionitis, neonatal sepsis) and other conditions (labor abnormalities, placental abruption, fetal distress, cord prolapse).

**Objective** – to optimize the management of pregnancy and delivery in term PROM based on the assessment of a panel of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and stress induced molecules to reduce infectious risks for the mother, fetus, and newborn.

**Material and methods.** A comprehensive clinical and laboratory examination was performed in 128 patients at  $\geq 37$  weeks of gestation. The main group comprised 90 pregnant women with PROM divided into three equal subgroups according to management strategy (expectant, active-expectant, and active), and the control group included 38 patients with physiological labor and spontaneous rupture of membranes at term. Serum levels of interleukins (IL) 6 and IL-18, interferon (IFN) alpha, procalcitonin (PCT), fibronectin (FN), sEng, and sMIC were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. A morphological examination of the placentas with assessment of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), FN-alpha, and IL-6 expression was performed. Statistical analysis included the Shapiro – Wilk, Kolmogorov – Smirnov, Mann – Whitney, Kruskal – Wallis tests, Spearman's rank correlation, and ROC analysis (AUC, cut-off). Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Significant risk factors for term PROM were primiparity ( $p = 0.008$ ), polyhydramnios (odds ratio [OR] 9.1;  $p = 0.046$ ), and body mass index  $\geq 27.3$  kg/m<sup>2</sup> (OR 2.9;  $p = 0.039$ ). sMIC  $\geq 0.317$  ng/mL (AUC – 0.943;  $p = 0.048$ ) and IFN-alpha  $\leq 5.1$  pg/mL (AUC – 0.900;  $p = 0.006$ ) demonstrated high predictive value for the diagnosis of PROM. IL-6  $\geq 10$  pg/mL (AUC – 0.986;  $p < 0.001$ ) and PCT  $\geq 0.1$  ng/mL (AUC – 0.971;  $p < 0.001$ ) showed high significance in predicting clinical chorioamnionitis. Immunohistochemical analysis of the placentas revealed significantly increased expression of MMP-9 in the fetal membranes ( $p = 0.014$ ) and umbilical cord vessels ( $p = 0.025$ ), as well as FN-alpha in chorionic villi ( $p = 0.020$ ) in patients with PROM.

**Conclusion.** A differentiated algorithm for managing patients with term PROM has been developed and implemented, based on the measurement of maternal serum IL-6 and PCT levels, which allows timely transition from expectant to active-expectant management and reduces the incidence of infectious complications. For patients at risk of PROM, measurement of sMIC and IFN-alpha levels upon reaching 37 weeks of gestation is recommended for timely further evaluation and possible antenatal hospitalization to minimize the risk of PROM and associated complications.

**Keywords:** premature rupture of membranes, chorioamnionitis, interleukin 6, interleukin 18, soluble endoglin, procalcitonin, interferon alpha, sMIC, fibronectin, matrix metalloproteinase 9, pregnancy and delivery management