Белая В.В.², Загородняя А.С.¹, Цапенко Т.В.¹, Тимошук К.В.²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Перинатальный центр г. Киева, Киев, Украина

Bila V.², Zahorodnia O.¹, Tsapenko T.¹, Tymoschuk K.¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv Perinatal Center, Kyiv, Ukraine

Концентрация глюкозы в околоплодных водах как маркер воспаления амниотических оболочек при их преждевременном разрыве при недоношенной и доношенной беременности

Glucose Concentration in Amniotic Fluid as a Marker of Amniotic Membrane Inflammation in Premature Rupture in Preterm and Term Pregnancies

Резюме

В статье предложены результаты исследования концентрации глюкозы в амниотической жидкости в качестве раннего маркера воспалительного процесса в оболочках. Для этого проанализировано течение беременности и родов у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной и в зависимости от амниотической концентрации глюкозы. Выжидательная тактика при преждевременном разрыве амниотических мембран на сегодня доминирует в мире, при этом ведущим критерием развития хориоамнионита являются клинические признаки, а затем – лабораторные. Показано, что у женщин с амниотической концентрацией глюкозы при госпитализации менее 0,5 ммоль/л чаще фиксируют гипертермию как до начала родовой деятельности, так и в родах, а особенно чаще – гипертермию в течение первых 12 часов от момента разрыва околоплодных оболочек. Кроме того, им более характерны и другие осложнения родов – дистресс плода, слабость родовой деятельности, а также чаще возникает необходимость оперативного родоразрешения. Полученные данные дают основания предполагать индивидуальный подход к выбору тактики ведения при преждевременном разрыве оболочек.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, глюкоза, хориоамнионит, гипертермия в родах.

Abstract

The article presents the results of studying the concentration of glucose in the amniotic fluid as an early marker of the inflammatory process in the membranes. For this we analyzed the course of the pregnancy and childbirth in women with premature rupture of membranes at full-term labor and preterm labor depending on the amniotic concentration of glucose. Nowadays, expective tactic in

case of preterm membrane rupture dominates in the world. The leading criteria of the diagnosis of chorioamnionitis are based on clinical signs at first, and at the second on lab indicators. It has been shown that in women with amniotic glucose concentration less than 0.5 mmol/l at the time of hospitalization, hyperthermia is more often recorded before the labor and during childbirth. More frequently hyperthermia is fixed during the first 12 hours from the moment of membrane rupture. Furthermore, for these women are more typically serious complications of childbirth such as fetal distress, weakness of labor, and also more often there is a requirement for operative delivery. This investigation will help to offer individual management to women with preterm membrane rupture

Keywords: preterm membrane rupture, glucose, chorioamnionitis, hyperthermia in labor.

■ ВВЕДЕНИЕ

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) осложняет около 10% всех беременностей, эта частота сильно зависит от гестационного срока. При недоношенной беременности частота этого осложнения достигает 50%, а в сроки экстремально недоношенной беременности (до 28 недель) – 80%. В этом аспекте до сих пор актуальными остаются 2 вопроса – причины разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности и связанные с ними возможности его предупреждения [3], а также рациональная тактика ведения. Так, среди этиологических факторов рассматривали генетически обусловленные особенности соединительной ткани [16]. У пациенток с ПРПО отмечено повышение концентрации в околоплодных водах фетуина – особого типа интерлейкина, ответственного за отложение кальция в тканях. Излишняя кальцификация оболочек приводит к снижению их эластичности, что повышает вероятность их разрыва до начала родовой деятельности [1]. Новая эра в развитии науки открылась с изучения роли генов и их полиморфизма в патогенезе различных состояний и заболеваний. Так, была показана роль полиморфизма генов ферментов группы глутатион-S-трансферазы в повышении частоты ПРПО. Патогенетическим объяснением этой закономерности стало участие генов в процессах антиоксидантной защиты, нарушение которой также приводит к снижению эластичности плодовых оболочек [2]. Наиболее популярная теория патогенеза ПРПО основана на инфицировании нижнего полюса плодного яйца, в процессе воспалительного ответа на которое активируются ферменты коллагеназы, эластазы и подобной направленности, что разрушает амниотические оболочки. Такая теория очень удобна докторам, поскольку предполагает и лечебную тактику – антибактериальную терапию с момента констатации разрыва оболочек при недоношенной беременности и наблюдение доношенных новорожденных с дородовым разрывом оболочек с учетом высокого риска инфицирования. Однако для пациентов такое объяснение вызывает больше вопросов, чем ответов, – какая именно инфекция вызвала разрыв оболочек, не принадлежит ли она к группе заболеваний, передающихся половым путем, почему эту инфекцию не выявили и не вылечили во время рутинного дородового наблюдения? Таким образом, сказанное доктором слово «инфекция», такое понятное его коллегам и ему самому, может стать причиной длинных разбирательств. Но и с медицинской точки зрения вопрос происхождения

инфицирования нижнего полюса плодного яйца требует дальнейшего изучения. Так, M. Bonasoni et al. (2021) описали клиническое наблюдение ПРПО в 22 недели с дальнейшим мертворождением, в плаценте, из уха и носоглотки новорожденного была выделена чистая культура *Kingella kingae* – представителя семейства *Neisseriaceae*. Этот возбудитель часто обнаруживают на коже детей до 4 лет, в большинстве случаев – в виде бессимптомного носительства, но иногда он становится причиной артрита, остеомиелита, эндокардита. Авторы подчеркивают, что не описано случаев колонизации возбудителем влагалища, то есть путь инфицирования в описанном ими наблюдении может быть только гематогенным [4]. Клиническое наблюдение демонстрирует, что источник инфицирования амниона может быть совершенно неожиданным.

Аналогичным по актуальности является вопрос рационального ведения пациенток с ПРПО. Исследования 60-х гг. прошлого века показали, что пролонгирование беременности более 24 часов от момента разрыва плодных оболочек сопровождается значительным повышением как материнской, так и неонатальной заболеваемости [12]. Так, в 1965 г. L. Lanier et al. заявили, что продолжительность времени от разрыва оболочек до родоразрешения более суток сопровождается увеличением риска материнских инфекционных осложнений на 28%, а неонатальной смертности – на 6,1% [10]. Именно на этих данных базируется понятие «длительный безводный период», которого до нынешних дней боятся акушеры-гинекологи, для предупреждения которого выполнено множество ненужных кесаревых сечений. Более поздние работы критически оценили эти данные, поскольку не был учтен гестационный срок, а также ввиду отсутствия в те годы антибиотиков с известной эффективностью и безопасностью использования при беременности.

В наши дни большинство руководств рекомендуют выжидательную тактику, что имеет разную цель при доношенной и недоношенной беременности. В сроке 37 недель и более решение отложить вопрос об индукции родов на 24 часа от момента разрыва плодных оболочек обусловлено вероятностью спонтанного начала родов, которая достигает 90%. До 37 недель выжидательная тактика имеет целью достижение максимальной зрелости плода, но реализуют ее под контролем маркеров воспалительного процесса и с применением антибактериальных препаратов широкого спектра действия [6, 17, 18]. Основным показанием к прерыванию выжидательной тактики является появление клинических и лабораторных критериев хориоамнионита, значимость каждого из них и их комбинации достаточно условна. Так, руководство NICE остерегает от изолированного использования лейкоцитоза и повышенного содержания С-реактивного белка в качестве критерия хориоамнионита [6]. Кроме отсутствия общепринятых критериев развивающегося хориоамнионита, следует подчеркнуть возможность разрыва плодных оболочек уже как следствия воспалительного процесса в амнионе. Такие данные могли бы существенно улучшить тактику ведения пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль концентрации глюкозы в амниотической жидкости в качестве доклинического маркера хориоамнионита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 97 женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек, которые были госпитализированы в Перинатальный центр г. Киева в течение 2020 г. В исследование включали только тех пациенток, у которых от момента разрыва околоплодных оболочек до госпитализации проходило не более 6 часов. У всех пациенток при осмотре шейки матки в зеркалах стерильной пипеткой проводили забор 3 мл амниотической жидкости, в которой биохимическим анализатором определяли концентрацию глюкозы. В зависимости от определенной концентрации глюкозы и гестационного срока разрыва оболочек пациентки были разделены на 4 группы. I и II группы составили женщины ПРПО в сроках 24 недели – 36 недель и 6 дней, в I группе – 34 беременные с определенной концентрацией глюкозы в амниотической жидкости $>0,5$ ммоль/л, во II группе – 15 беременных с указанным показателем $<5,0$ ммоль/л. III и IV группы составили беременные с преждевременным разрывом плодных оболочек при доношенной беременности (после 37 недель), III группа – 34 пациентки с амниотической концентрацией глюкозы $>0,5$ ммоль/л, IV группа – 14 беременных с указанным показателем $<0,5$ ммоль/л. Во всех группах были проанализированы дальнейшее течение беременности, время, которое прошло от разрыва оболочек до начала родовой деятельности, необходимость индукции родов, гипертермия до начала родовой деятельности, отклонения от нормального течения родов (гипертермия, дистресс плода в родах, слабость родовой деятельности), частота оперативного родоразрешения. Кроме того, на лабораторном уровне были изучены маркеры воспалительного процесса (лейкоцитоз свыше 12×10^9 /л, содержание палочкоядерных лейкоцитов более 5%, С-реактивного белка выше 0,5 мг/л). Полученные результаты сравнивали между группами, для определения достоверности использовали критерий углового превращения, а также на основании полученных данных рассчитали относительный риск гипертермии и хориоамнионита в зависимости от амниотического содержания глюкозы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек проводится мониторинг температуры тела как первого клинического маркера хориоамнионита. Следует отметить, что абсолютное большинство случаев гипертермии до начала родовой деятельности во всех группах были зарегистрированы в течение первых 12 часов от момента разрыва оболочек (табл. 1).

Среди 49 пациенток с ПРПО при недоношенной беременности гипертермия до начала родовой деятельности была зарегистрирована у 8 женщин (16,3%), среди 48 с доношенной – у 12 женщин (25%). Эти данные соответствуют мировым цифрам, которые говорят о колебании частоты развития хориоамнионита на фоне ПРПО от 13% до 25%. Разницу между группами доношенной и недоношенной беременности, осложненной ПРПО, можно объяснить различной тактикой ведения. В случае недоношенной беременности антибактериальную терапию назначают сразу при констатации разрыва амниотических мембран, а при выборе выжидательной тактики при ведении доношенной беременности – только в случае появления признаков воспалительной реакции. Это

Таблица 1
Осложнения беременности у обследованных пациенток

Table 1
Pregnancy complications in examined patients

	Группа I (n=34)	Группа II (n=15)	Группа III (n=34)	Группа IV (n=14)
Гипертермия до начала родовой деятельности	2 (5,9%)*	6 (40,0%)	3 (8,8%)**	9 (64,3%)
Гипертермия в ближайшие 12 часов от момента разрыва оболочек	1 (2,9%)*	4 (26,7%)*	2 (5,9%)**	6 (42,9%)
Клиническая картина хориоамнионита до начала родовой деятельности	1 (2,9%)*	2 (13,3%)	1 (2,9%)**	2 (14,3%)
Необходимость индукции родов	17 (50,0%)*	3 (20,0%)	10 (29,4%)	4 (28,5%)

Примечания: * отличия достоверны при сравнении I и II групп; ** отличия достоверны при сравнении III и IV групп; *** отличия достоверны при сравнении II и IV групп.

отличие не может лечь в основу изменений действующих протоколов ведения пациентов с преждевременным разрывом мембран в первую очередь из-за незначительной выборки.

Гораздо более значимой была разница в частоте регистрации гипертермии между группами I и II, а также III и IV. Так, при недоношенной беременности частота гипертермии при содержании глюкозы в амниотической жидкости меньше критического значения составила 40%, в группе с нормальным содержанием глюкозы – только 5,8%. В группах с доношенной беременностью эта разница еще больше – 64,3% против 8,8%. Тот факт, что в абсолютном большинстве гипертермию регистрировали в течение первых 12 часов от момента разрыва оболочек, говорит о уже существующем воспалительном процессе в амнионе, частота этого явления была значительно выше у пациенток с низким содержанием глюкозы в околоплодных водах. Раннее начало гипертермии свидетельствует об уже существующем хориоамнионите на момент разрыва оболочек.

Согласно принятым критериям, диагноз хориоамнионита констатируют при комбинации гипертермии и лабораторных маркеров воспалительного процесса. Поскольку повышение температуры тела на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек служит показанием к родоразрешению, а динамика лабораторных показателей может отставать от клинических проявлений воспалительного процесса, все критерии хориоамнионита были обнаружены всего у 6 участниц исследования, 4 из них (2 с доношенной беременностью, 2 – с недоношенной) при госпитализации имели сниженную концентрацию глюкозы в амниотической жидкости.

Максимальная частота необходимости индукции родов была зарегистрирована в первой группе – беременные с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности и с нормальным содержанием глюкозы в амниотической жидкости. К индукции родов у них прибегали по достижении срока 37 недель. Индукция родов применялась до достижения этого срока в случае появления воспалительных признаков, а также при ухудшении состояния плода. Однако для недоношенных беременностей следует отметить, что в

Таблица 2
Осложнения родов у обследованных пациенток

Table 2
Labor complications in examined patients

	Группа I (n=34)	Группа II (n=15)	Группа III (n=34)	Группа IV (n=14)
Гипертермия в родах	3 (8,8%)*	3 (20,0%)	3 (5,9%)**	2 (14,8%)
Дистресс плода в родах	2 (5,8%)*	2 (13,3%)*	7 (20,6%)	4 (28,6%)
Слабость родовой деятельности	1 (2,9%)	–	1 (2,9%)	–
Родоразрешение путем кесарева сечения	3 (8,8%)	2 (13,3%)*	5 (29,4%)	2 (28,5%)
Родоразрешение путем вакуум-экстракции плода	–	–	3 (5,9%)	2 (14,8%)

Примечания: * отличия достоверны при сравнении I и II групп; ** отличия достоверны при сравнении III и IV групп; *** отличия достоверны при сравнении II и IV групп.

случае низкой концентрации глюкозы необходимость индукции родов была меньше, чем в случае нормального ее содержания. Безусловно, воспалительный процесс в амнионе способствовал началу родовой деятельности. В группах доношенной беременности частота индукции родов была несколько ниже, на этот показатель не влияет концентрация глюкозы в амниотической жидкости.

Гипертермия в родах (тут учитывали случаи, когда температура повышалась впервые в родах) не имела таких значимых отличий в группах с разной амниотической концентрацией глюкозы, однако все равно наблюдалась чаще у женщин со сниженным показателем. Немного чаще гипертермию в родах регистрировали при недоношенной беременности, чем при доношенной. Дистресс плода как осложнение родов был зафиксирован значительно чаще при доношенной беременности, чем при недоношенной, в случае преждевременных родов – чаще на фоне низкой концентрации глюкозы в околоплодных водах. Воспалительный процесс в хорионе изменяет метаболизм плода, повышая его потребности в кислороде, что, собственно, и является причиной снижения содержания глюкозы в амниотической жидкости. Повышенные потребности в кислороде нарушают адаптацию плода к родовой деятельности, результатом чего становится более частая фиксация дистресса плода. Соответственно, чаще возникала необходимость оперативного родоразрешения.

Таблица 3
Лабораторные показатели у обследованных пациенток

Table 3
Laboratory values in examined patients

	Группа I (n=34)	Группа II (n=15)	Группа III (n=34)	Группа IV (n=14)
Лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$	7 (20,5%)	6 (40,0%)*	8 (23,5%)	6 (42,9%)*
Содержание палочкоядерных лейкоцитов $\geq 5\%$	9 (26,4%)	8 (53,3%)*	7 (20,5%)	6 (42,9%)*
C-реактивный белок $\geq 0,5 \text{ мг/л}$	7 (20,5%)	4 (26,7%)	6 (17,6%)	4 (28,6%)

Примечания: * отличия достоверны при сравнении I и II групп; ** отличия достоверны при сравнении III и IV групп.

Табл. 3 демонстрирует, что лабораторные признаки воспалительной реакции выявляются у значительной части пациенток с ПРПО. Статистически недостоверная тенденция к увеличению этой частоты отмечена в группах преждевременных родов, что связано с большей продолжительностью выжидательной тактики. Однако разница между группами I и III, а также II и IV имеет статистическую достоверность по повышенному содержанию лейкоцитов и их молодых форм.

Как видно из табл. 4, снижение концентрации глюкозы в амниотической жидкости является фактором, в разы повышающим риск реализации хориоамнионита как при доношенной, так и недоношенной беременности. Относительный риск особенно высок для развития воспалительных проявлений до начала родовой деятельности, а максимальный – для гипертермии в течение первых 12 часов от момента разрыва плодных оболочек до 34 гестационных недель.

Полученные данные позволяют утверждать, что сниженная концентрация глюкозы в амниотической жидкости является доступным и чувствительным критерием диагностики хориоамнионита на этапе госпитализации и выбора тактики ведения пациентки с преждевременным разрывом околоплодных оболочек.

Впервые данные о снижении концентрации глюкозы в амниотической жидкости при патологии беременности были опубликованы еще в 1974 г. Тогда A. Draz и I. Kuvac путем серий амниоцентезов у добровольцев показали, что от 12 до 28 недель концентрация глюкозы стремительно снижается, в интервале 28–32 недели – продолжает снижаться, но менее интенсивно, а после этого срока остается на стабильном уровне при нормальной беременности. При таких осложнениях беременности, как плацентарная дисфункция, дистресс плода, а также при рождении ребенка с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов [7].

В 1991 г. B. Kirshon et al. продемонстрировали, что в случае ПРПО концентрация глюкозы в амниотической жидкости намного ниже (меньше 0,5 мг/л) у тех пациенток, у которых в последствии появились признаки воспалительной реакции. Кроме того, все участницы исследования, имеющие концентрацию глюкозы в околоплодных водах меньше 1 мг/л, при микроскопии вод давали положительный тест на бактерии и лейкоциты. У 2 пациенток с обоими положительными тестами на фоне нормальной амниотической концентрации глюкозы воспалительной реакции зарегистрировано не было. На основании этого авторы предположили, что

Таблица 4
Относительный риск осложнений беременности и родов при концентрации глюкозы в околоплодных водах меньше 0,5 ммоль/л (95% доверительный интервал)

Table 4
Relative risk of pregnancy and labor complications in glucose concentration in amniotic fluid less than 0.5 mmol/l (95% confidence interval)

Осложнение	Недоношенная беременность	Доношенная беременность
Гипертермия до начала родовой деятельности	6,9	7,8
Гипертермия в течение 12 часов от разрыва околоплодных оболочек	9,1	7,3
Клиническая картина хориоамнионита до начала родовой деятельности	4,5	4,8
Гипертермия в родах	2,7	1,6

определение глюкозы в околоплодных водах является чувствительным прогностическим фактором [9]. В 1993 г. R. Romero et al. опубликовали данные о сравнении чувствительности и специфичности доступных на тот момент маркеров прогнозирования воспалительного процесса. Так, для выделения чистой культуры микроорганизмов из околоплодных вод чувствительность составила 63,6%, для содержания лейкоцитов в водах более 30/мм³ – также 63,6%. Для снижения концентрации глюкозы менее 1,4 мг/л – 81,8%.

В 2020 г. новый взгляд на роль концентрации глюкозы в амниотической жидкости сформулировали M. Kacerovsky et al. (2020). Они показали, что снижение концентрации глюкозы свойственно околоплодным водам как при амнионите, подтвержденном бактериологическим исследованием, так и при стерильном воспалительном процессе. Авторами было показано, что критическим содержанием глюкозы в амниотической жидкости для диагностики хориоамнионита является 1 мг/л (0,56 ммоль/л).

На данный момент описаны и другие маркеры доклинического определения хориоамнионита, но их рутинное использование ограничено сложностью и дороговизной исследования, отсутствием доказательных данных по точности диагностики.

В частности, человеческий β -дефензин-3 (HBD-3) является мощным фактором противoinфекционной защиты. Показано повышение его концентрации в амниотической жидкости на фоне клинических проявлений хориоамнионита [14] как на фоне ПРПО, так и спонтанных родов на фоне интактных плодных оболочек.

Одним из наиболее популярных маркеров хориоамнионита является концентрация интерлейкина-6. Leaños-Miranda A. et al. (2021) на основании данных 452 амниоцентезов показали, что содержание интерлейкина-6 более 2,6 нг/мл ассоциируется с легкими формами хориоамнионита, а более 11,3 нг/мл – с тяжелым его течением. Авторы показали также связь между концентрацией интерлейкина и отрицательными перинатальными исходами [11].

Еще одним фактором такого рода является адипонектин. Концентрация этой молекулы в амниотической жидкости растет вместе со сроком беременности, однако при наличии хориоамнионита значительно выше, чем без него [13].

■ ВЫВОДЫ

1. Снижение концентрации глюкозы в амниотической жидкости менее 0,5 ммоль/л ассоциировано с более частыми и более ранними клиническими проявлениями хориоамнионита на фоне преждевременного разрыва околоплодных оболочек как при доношенной, так и при недоношенной беременности.
2. Определение концентрации глюкозы в околоплодных водах можно рассматривать как доступный способ доклинической диагностики хориоамнионита для индивидуального выбора тактики ведения при преждевременном разрыве плодных оболочек, что особенно важно при недоношенной беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ventskivska I.B., Bila V.V., Leush S.St., Zahorodnia O.S. (2013) Fetuin concentration in amniotic fluid and its role in premature rupture of membrane. *Tavricheskiy jmediko-biologicheskij vestnik*, vol. 16, no 2(1), pp. 39–42.
2. Ventskivska I.B., Strashko I.V., Ventsivskyi K.O., Zahorodnia O.S. (2017) Preterm membrane rupture – new genetic factors and possible way of their realization. *Zdorov' ezhennshiny*, no 2, pp. 26–29.
3. Ventskovskij B.M., Zahorodnya A.S., Tsapenko T.V., Strashko I.V. (2015) Polymorphism of glutathione-S-transferase genes as an independent risk factor of preterm membrane rupture. *Reproduktivnoe zdorovje. Vostochnaya Evropa*, no 6 (42), pp. 8–14.
4. Bonasoni M., Palicelli A., Dalla Dea G. et al. (2021). Kingella Intrauterine Infection: An Unusual Cause of Chorioamnionitis and Miscarriage in a Patient with Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Diagnostics*, no 11, p. 243. Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020243>
5. Chhabra S., Kalra P. (2018) Safety of prolonged latency in preterm prelabor rupture of membranes *International Journal of Pregnancy & Child Birth*, no 4(4), pp. 202–207. DOI: 10.15406/ipcb.2018.04.00110
6. Diagnosing and managing preterm prelabour rupture of membranes. NICE guideline (2021).
7. Drazancic A., Kuvacic I. (1974) Amniotic fluid glucose concentration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 120, Is. 1, pp. 40–48. Available at: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90176-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(74)90176-8).
8. Kacerovsky M., Holecikova M., Stepan M., Gregor M., Vescicik P., Lesko D., Burckova H., Pliskova L., Bolehovska R., Andrys C., Musilova Bo J., Musilova I. (2020) Amniotic fluid glucose level in PPRM pregnancies: a glance at the old friend. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. DOI: 10.1080/14767058.2020.1783232
9. Kirshon B., Rosenfeld B., Mari G., Belfort M. (1991) Amniotic fluid glucose and intraamniotic infection. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, no 164(3), pp. 818–20. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90522-s
10. Lanier L., Scarbrough R., Fillingim D. (1965) Prudence of maternal and fetal complications associated with rupture of the membranes before onset of labor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, no 93, p. 398.
11. Leanos-Miranda A., Nolasco-Leanos A.G., Carrillo-Juarez R.I., Molina-Perez C.J., Isordia-Salas I., Ramirez-Valenzuela K.L. (2021) Interleukin-6 in Amniotic Fluid: A Reliable Marker for Adverse Outcomes in Women in Preterm Labor and Intact Membranes. *Fetal Diagnosis and Therapy*, no 8, pp. 313–320. doi: 10.1159/000514898
12. PROM CPG Working Group. Association of Ontario Midwives. Management of Prelabour Rupture of Membranes at Term (2010).
13. Mazaki-Tovi S., Romero R., Vaisbuch E., Kusanovic J.P., Erez O., Mittal P., Gotsch F., Chaiworapongsa T., Than N.G., Kim S.K., Pacora P., Yeo L., Hassan Z., Hassan S. (2010) Adiponectin in amniotic fluid in normal pregnancy, spontaneous labor at term, and preterm labor: A novel association with intra-amniotic infection/inflammation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23:2:120–130. DOI: 10.3109/14767050903026481
14. Para R., Romero R., Miller D., Panaitescu B., Varrey A., Chaiworapongsa T., Hassan S.S., Chaur-Dong Hsu, Gomez-Lopez N. (2020) Human β -defensin-3 participates in intra-amniotic host defense in women with labor at term, spontaneous preterm labor and intact membranes, and preterm prelabor rupture of membranes *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, no 33:24, pp. 4117–4132. DOI: 10.1080/14767058.2019.1597047
15. Romero R., Yoon B.H., Mazor M., Gomez R., Diamond M.P., Kenney J.S., et al. (1993) The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, no 169, pp. 805–816.
16. Shimada H., Wakiya R., Mansour MMF, et al (2019) FRI0209 low-dose glucocorticoid could affect adverse pregnancy outcomes, especially in preterm birth, light-for-date newborns, preterm premature rupture of membrane in connective tissue disease patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, no 78, pp. 783–784.
17. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation (2019) *Royal College of obstetricians and gynecologists*. Green-top Guideline No. 73.
18. Queensland Clinical Guidelines. Term prelabour rupture of membranes (PROM) IMPORTANT: Consider individual clinical circumstances. Queensland Clinical Guideline: F18.47-1-V1-R23 (2018) *Queensl and Health*. Read the full disclaimer at www.health.qld.gov.au/qcg

Подана/Submitted: 10.11.2021

Принята/Accepted: 06.12.2021

Контакты/Contacts: gyner2007@gmail.com