

Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності – сучасний погляд на етіологію та патогенез

В.О. Бенюк¹, Н.Г. Корнієць², В.Ф. Олешко¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

Стаття висвітлює сучасні підходи щодо питань етіології та патогенезу невиношування вагітності та передчасних пологів на тлі передчасного розриву плодових оболонок. На сьогодні це ускладнення вагітності набуває актуальності не тільки у медичному аспекті. Його висока частота призводить до виникнення економічних, етичних та моральних проблем, значущість яких залежить, перш за все, від терміну вагітності, у якому відбувся розрив плодових оболонок. Причини передчасного розриву плодових оболонок є різноманітними та чисельними. Одна з гіпотез розвитку цього ускладнення базується на недостатності елементів сполучної тканини плодових оболонок, які визначають їхню спроможність і міцність. З цього погляду безумовно є роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини та недостатності мікроелементів, які впливають на стан плодових оболонок. Ціла низка сучасних дослідників вважають інфекцію основною причиною прогресуючої дезорганізації складових частин амніона, яка реалізується через активацію специфічних Toll-рецепторів.

Окремі дослідження свідчать про роль піхвового біоценозу у генезі передчасного розриву плодових оболонок і розглядають його як маніфестацію бактеріальних та вірусних інфекцій, що персистують під час вагітності. При цьому системна запальна відповідь у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок зазвичай реалізується через активацію IL-1, IL-6, IL-8 та TNF, які є ранніми предикторами розвитку запальних ускладнень.

Водночас існуючі уявлення про поліетіопатогенез передчасного розриву плодових оболонок не розкривають усіх глибинних механізмів цієї патології. Досі не існує сучасних достовірних методів її прогнозування та профілактики, що зумовлює зростання частоти акушерських та перинатальних ускладнень при недоношеній вагітності, значно погіршує стан недоношеного плода і новонародженого.

Ключові слова: вагітність, передчасний розрив плодових оболонок, інфекція, недиференційована дисплазія сполучної тканини, ендотеліальна дисфункція, цитокіновий профіль.

Одним із провідних напрямків покращання репродуктивного здоров'я нації є збереження її генофонду та удосконалення перинатальної охорони плода [6, 10]. Найбільш впливовими факторами, які визначають стан перинатальної захворюваності та смертності, є невиношування вагітності (НВ) та передчасні пологи (ПП) [3, 8]. Незважаючи на постійно зростаючий арсенал фармакологічних засобів для терапії, що спрямована на пролонгування вагітності, вдосконалення тактики антенатального спостереження, частота НВ та ПП не має тенденції до зниження і продовжує зростати [3, 6, 10, 38].

Загальноприйнятим є визначення передчасними тих пологів, які відбуваються у терміні вагітності від 22 до 36 тиж і 6 днів [26]. Залежно від терміну гестації і прогнозу щодо перинатальних наслідків ПП класифікують на екстремально

ранні (22–27 тиж і 6 днів), ранні (24–33 тиж і 6 днів) та пізні (34–36 тиж і 6 днів). Співвідношення питомої ваги зазначених ПП у загальній популяції вагітних та породіль сягає приблизно 15, 35% і 50% відповідно [17].

Сьогодні невиношування та недоношування вагітності вважають мультифакторіальним ускладненням. Етіологічні чинники, особливості перебігу і наслідки ПП у різні терміни гестації не є однаковими. Саме через майже 100% перинатальну смертність новонароджених у 22–23 тиж гестації у деяких країнах, усупереч рекомендаціям ВООЗ, передчасними вважають пологи у терміні з 24 і навіть 26 тиж вагітності [17, 42].

У структурі перинатальної смертності недоношені новонароджені становлять майже 60–75%, з них 30–40% – це діти, які народилися раніше 32 тиж вагітності. Тобто мертвонароджуваність при ПП спостерігається у 10–12 разів частіше, ніж при термінових [2, 8].

Крім терміну гестації, перебіг і наслідки ПП визначає наявність патологічних відхилень у стані амніотичних оболонок та плаценти. На особливу увагу заслуговує таке ускладнення вагітності, як передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО). При недоношеній вагітності – це спонтанний їхній розрив у терміні гестації від 22 до 36 тиж + 6 днів [27]. Зазвичай за таким клінічним сценарієм починаються і перебігають до 30%, а за даними деяких авторів, до 53% спонтанних ПП. Водночас частота цього ускладнення при доношеній вагітності є у 3–5 разів нижчою і не перевищує 10–12% термінових пологів [17, 37].

На сьогодні ПРПО набуває актуальності не тільки у медичному аспекті. Наслідки цього ускладнення призводять до виникнення економічних, етичних та моральних проблем, частота і важкість яких залежить, перш за все, від терміну вагітності, у якому відбувся розрив плодових оболонок [24]. Основними причинами неонатальної смертності немовлят, що пов'язані з ПРПО при НВ, є сепсис, гіпоплазія легень і недоношеність [8, 44].

Клінічна картина ПРПО може проявитися двома сценаріями:

- 1) несподіваним вилиттям великої кількості рідини з піхви з наступним відчуттям постійного неконтрольованого підтікання;
- 2) періодичним підтіканням невеликої кількості рідини чи постійною вологістю у ділянці промежини [28].

Зазвичай ПРПО діагностують частіше у пацієнток зі звичним невиношуванням, ПП і ПРПО в анамнезі [17]. Не викликає сумнівів у генезі ПП роль багатопліддя і багатоводдя, тяжкої екстрагенітальної патології матері, а також плаценто-асоційованих ускладнень вагітності у формі пре-еклампсії і передчасного відшарування нормально розташованої плаценти [6, 9]. Широке використання сучасних репродуктивних технологій з метою відновлення дітородної функції у жінок з безплідністю підвищує актуальність профілактики ПП на тлі ПРПО [18].

Незважаючи на різноманітність теорій етіопатогенезу ПРПО при недоношеній вагітності, головною є точка зору, згідно з якою кінцевим пунктом дії уражаючих факторів є елементи сполучної тканини плодових оболонок, які визначають їхню спроможність і міцність. Амніон складається з п'яти шарів. Внутрішня його поверхня вкрита амніотичним епітелієм, під яким розташовані сполучнотканинні елементи амніона, що розвиваються з позазародкової мезодерми з 2–3-го тижня гестації, а з 7–8-го тижня вагітності вже ідентифікуються колагенові волокна. Саме вони і визначають міцність оболонок [1]. Амніон сам по собі є достатньо міцним бар'єром, який захищає організм плода від проникнення інфекції з піхви жінки під час вагітності. Однак за певних умов цілісність амніотичної оболонки порушується, що призводить до ПРПО, ПП, емболії навколоплідними водами тощо [1, 30, 32].

Сучасні дослідники виділяють три основні групи факторів ризику спонтанного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності: материнські, матково-плацентарні і плодові. До числа материнських факторів належать:

- позашлюбна вагітність, низький соціально-економічний статус, шкідливі звички (тютюнопаління, наркоманія), індекс маси тіла менше 20 кг/м², порушення мікронутритивного статусу,
- зокрема дефіцит міді та аскорбінової кислоти,
- неповноцінне харчування,
- анемія,
- тривале лікування стероїдами,
- передчасні пологи в анамнезі,
- недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ).

З числа матково-плацентарних і плодових факторів найбільшу увагу автори приділяють:

- аномаліям розвитку матки,
- передчасному відшаруванню нормально розташованої плаценти (ПВНРП),
- прогресуючій істміко-цервікальній недостатності (ІЦН),
- перерозтягненню матки різного генезу,
- хоріоамніоніту,
- багаторазовим піхвовим бімануальним і трансвагінальним ультразвуковим дослідженням [8, 17, 37].

Ураховуючи, що амніотичні оболонки при фізіологічній вагітності виконують функцію природного захисного бар'єра, їхній передчасний розрив при недоношеній вагітності створює умови для розвитку ускладнень, зумовлених перш за все висхідною інфекцією [17, 37]. Інфікування амніотичної рідини тісно пов'язане зі значними змінами в експресії інтерлейкінів, що призводить до ПРПО [30, 33, 43]. Субклінічний хоріоамніоніт у вагітних з ПРПО і недоношеною вагітністю розвивається у 13–60% випадків, у той час як при доношеній вагітності його частота ледве сягає 1%. Факторами, що зумовлюють розвиток висхідної інфекції при ПРПО, є тривалий безводний проміжок, виражене маловоддя, чисельні та необгрунтовані піхвові дослідження, а також глибока недоношеність. На тлі ПРПО у 15–30% вагітних розвивається внутрішньоутробне інфікування плода, а наявність мікроорганізмів у навколоплідних водах спричинює зростання рівня ліпополісахаридів з подальшим підвищенням синтезу інтерлейкінів клітинами фетального трофобласта. Інфекційний процес під час вагітності призводить до кумуляції цитокінів в амніотичній рідині, що зумовлює зростання біосинтезу простагландинів амніотичними оболонками і підвищує ризик ПП.

Ціла низка сучасних дослідників саме інфекцію вважають основною причиною прогресуючої дезорганізації складових частин амніона [9, 12, 14, 17]. Одна з гіпотез патогенезу ПП інфекційного генезу розглядає передчасне переривання вагітності через призму активації специфічних Toll-рецепторів

(TLR) мононуклеарних фагоцитів, децидуальних клітин і трофобласта, що призводить до збільшення біосинтезу цитокінів у шийці матки.

TLR – це трансмембранні протеїни з позаклітинним фрагментом, який представлений послідовностями, що повторюються, з високим вмістом лейцину [25, 35]. TLR широко експресують клітини імунної системи, особливо клітини системи вродженого імунітету. Сьогодні відома також експресія TLR й неімунними клітинами, зокрема тими, що беруть участь у запальній відповіді. З усіх ідентифікованих TLR найбільш широкий спектр специфічності має TLR₂. Він зв'язується з ліпопротеїнами грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також мікобактерій, пептидогліканом і ліпoteйхоєвою кислотою грампозитивних бактерій, грибовим зимозаном. Важливу роль у захисті організму від патогенів має експресія TLR слизовими оболонками організму.

Сьогодні безсумнівним фактом є експресія TLR епітелієм ендометрія і епітеліальними клітинами нижніх відділів статевих системи жінки. Зокрема зв'язування мікробними продуктами TLR шийки матки активізує запальну відповідь завдяки продукції цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8) і промікробних пептидів. Це є причиною лейкоцитарної інфільтрації і відкриття шийки матки. Останньому також сприяє активація протеаз. Водночас підвищення активності протеаз призводить до прогресування дистрофічних змін у структурі амніотичних оболонок та спричинює їхній передчасний розрив [25, 35]. Бактерії і цитокіни, що передчасно потрапляють у кровоток плода, стимулюють кортикотропін-рилізінг-гормон і його плацентарно-наднирковозалозний каскад, що призводить до підвищення тонуусу матки. Персистенція лейкоцитарної інфільтрації та підвищення біосинтезу прозапальних цитокінів стимулює гіперпродукцію простагландинів децидуальною тканиною і міометрієм, що у подальшому реалізується у формі передчасних маткових скорочень.

Про підвищення експресії TLR₂ та TLR₄ децидуальною оболонкою і плацентою при ПП на тлі хоріоамніоніту повідомляють E. Rindsjo і співавтори [41], що стало підґрунтям для визначення експресії TLR₂ як маркера ПП у вагітних з групи високого ризику щодо внутрішньоутробної інфекції [25, 35, 42].

Універсальною біологічно активною речовиною з бактеридною дією є human beta-defensin-1 (HBD-1). Експресія протимікробного пептиду HBD-1 відбувається у піхві, шийці матки, ендометрії, маткових трубах, а під час вагітності – у хоріоні. Експресія генів дефензинів (HBD-1, HBD-2, HBD-3) епітеліальними клітинами слизових оболонок забезпечує їхній захист від постійної дії умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Дефензини здатні модулювати продукцію цитокінів і мають пряму цитотоксичну дію, що відбивається на стані амніотичних оболонок [25, 35, 42].

Отже, провідна роль рецепторів системи вродженого імунітету у патогенезі ПП інфекційного генезу не викликає сумнівів. Наявність поліморфізму генів TLR зумовлює різноманітність імунної відповіді, коли при одній і тій самій кількості збудника в організмі в одному випадку виникає виражена запальна реакція з реалізацією синдрому передчасного розриву амніотичних оболонок при недоношеній вагітності, а в іншому – спостерігається безсимптомне носійство патогену.

Дослідженнями останніх років встановлено, що у жінок із синдромом втрати плода і звичним НВ переважає бактеріально-вірусний пейзаж піхвового вмісту. Як правило, змішана вірусна інфекція поєднується з персистенцією 2–3 і більше анаеробних і аеробних бактерій. До мікробів, які найчастіше асоційовані з патологією вагітності, належать *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticus*; серед збуд-

ників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІППП), ключову роль відіграють хламідії [4, 23, 29]. Особливості місцевого і загального імунітету під час вагітності зумовлюють маніфестацію інфекції у різні її терміни. У здорових вагітних системна гестаційна імуносупресія забезпечує формування імунної толерантності стосовно напівалогенного плода і сприяє пролонгуванню вагітності. Наявність гострої або реактивація хронічної урогенітальної інфекції в організмі вагітної зумовлює активацію місцевого і загального цитотоксичного імунітету з суттєвими порушеннями на рівні міжклітинних зв'язків [5, 39].

Численні дослідники відзначають наявність зв'язку між дисбіозом піхви та несприятливими наслідками вагітності [12, 40]. Ризик ПП, ІЦН і ПРПО у жінок з порушеним біотопом піхви збільшується в 2,6–3,5 рази, а післяпологові гнійно-септичні ускладнення виникають у 3,5–5,8 рази частіше [8, 12]. Порушення біотопа піхви також є фактором ризику зараження ІПСШ та маніфестації латентної вірусної інфекції, збудники яких взаємодіють за принципом синергізму. Зазвичай клінічно це проявляється зсувом реакції піхвового вмісту у лужний бік, що підтримує умови для розмноження патологічних асоціантів піхвового біотопа [6, 12, 18].

Сьогоднішні уявлення про стан цитокинового гомеостазу при фізіологічному перебігу вагітності зводяться до дисбалансу між Т-хелперами 1-го типу (Th_1) та Т-хелперами 2-го типу (Th_2) материнської імунної системи у бік пригнічення Th_1 -клітинної активності та збільшення Th_2 -клітинної реактивності [7]. Протягом всієї вагітності Th_2 -лімфоцитами у децидуальній тканині і плаценті інтенсивно продукуються цитокіни, зокрема ІЛ-10 та TGF- β , які забезпечують необхідний рівень імуносупресії, притаманний фізіологічному перебігу вагітності. За участю фетоплацентарного комплексу відбувається біосинтез TGF- β , завдяки чому забезпечується адекватний для фізіологічного перебігу вагітності рівень цього цитокіну.

Дослідженнями В.В. Камінського і співавторів (2011) встановлено певні закономірності змін цитокинового гомеостазу залежно від терміну гестації у вагітних з групи високого ризику щодо ПП. За даними дослідників, найбільш інформативним цитокиновим провісником ПП у 28–33 тиж вагітності є одночасне зниження у сироватці крові вагітної вмісту протизапальних цитокинів ІЛ-10 та TGF- β , що свідчить про цитокинову опосередкованість недостатнього рівня імуносупресії материнського організму на доклінічному етапі розвитку синдрому ПП [18].

Маніфестуючою ознакою можливості ПРПО і переривання вагітності у терміні гестації 22–34 тиж є поєднане збільшення вмісту у крові вагітної ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та TNF. Зростання рівня цього цитокинового профілю у крові вагітних з ПРПО свідчить про посилення антигенної стимуляції моноцитарно-макрофагальних, лімфоїдних клітинних елементів, ендотеліоцитів, фібробластів різних органів і тканин у системі мати–плацента–плід, а також про розвиток синдрому системної запальної відповіді і формування адаптивних захисно-присотсупальних реакцій у терміні гестації 22–34 тиж [13, 14]. Прогресуюче збільшення рівня ІЛ-1, TNF у крові вагітних з ПРПО є прогностично несприятливою ознакою у зв'язку з вираженим ефектом вазодилатації зазначених цитокинів, можливістю розвитку прогресуючої гіпотонії аж до шокowego синдрому [12, 13, 14].

Протягом останнього часу активно вивчається роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі НВ і ПП. Ендотелій розглядається як найбільша ендокринна залоза в організмі людини. Ця тонка напівпроникна мембрана, яка покриває зсередини серце і судини, безперервно синтезує числену кількість біологічно активних речовин: вазодилатори і антиагреганти – оксид азоту, брадикінін,

простациклін, простагландин E_2 , ендотеліальний фактор гіперполяризації, а також вазоконстриктори і проагреганти – ендотелін-1, ангіотензин II, серотонін, простагландин F_{2a} , лейкотриєни, тромбоксан A_2 , гепарин, активатори плазміногену, фактори росту тощо [21, 22]. За фізіологічного перебігу вагітності клітини ендотелію у відповідь на різноманітні стимули реагують посиленням синтезу низки речовин і, перш за все, оксиду азоту, який зумовлює розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки, що вельми важливо для підтримання оптимальних умов кровотоку у системі матково-плацентарно-плодової мікроциркуляції. Фізіологічна утилізація оксиду азоту забезпечує стабілізацію проникності судинної стінки і зменшення процесів агрегації «запальних» клітин при ускладненій вагітності. Отже, оксид азоту забезпечує нормальний тонус матки і розвиток плода безпосередньо за рахунок релаксації міометрія [21, 22].

Розглядаючи ендотеліальну дисфункцію як дисбаланс між медіаторами, що в нормі забезпечують фізіологічне співвідношення між продукцією судинорозширювальних, ангіопротекторних, антипроліферативних субстанцій, з одного боку, і вмістом судинозвужувальних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого, автори встановили, що тривала дія запального агента призводить до альтерації ендотеліального вистилання судин. Це проявляється неспроможністю ендотелію синтезувати в достатній кількості оксид азоту. В умовах подовженої дії інфекційного агента порушення процесів біосинтезу та утилізації оксиду азоту це призводить до поступового виснаження функціональної активності біорегуляторної системи L-аргінін–оксид азоту, за участю якої синтезується оксид азоту з гуанідинового атома азоту. Це спричинює патологічні зміни у системі матково-плацентарно-плодової мікроциркуляції і призводить до формування синдрому загрози переривання вагітності за рахунок підвищення контрактильної активності міометрія [21, 22].

За відсутності достатнього рівня оксиду азоту вагітність перебігає в умовах постійного гіпертонусу міометрія, що призводить до прогресуючої гіпоксії спочатку у матково-плацентарному, а в подальшому – у плацентарно-фетальному руслі. Гіпоксична фетоплацентарна вазоконстрикція у свою чергу зумовлює пригнічення біопродукції оксиду азоту у мікроциркуляторному руслі і створює порочне коло, яке підтримує гіпертонус матки. З іншого боку, зниження біосинтезу оксиду азоту за рахунок прогресуючої гіпоксії спричинює розвиток плацентарної дисфункції, яка супроводжує від 50% до 70% випадків ПП. Підґрунтям для уражень будь-якої ланки матково-плацентарно-плодового комплексу є всі властиві запальному процесу зміни: альтерація, інфільтрація, ексудація, регенерація. У той самий час основну роль у механізмі ендотеліальної дисфункції відіграють окиснювальний стрес, продукція потужних вазоконстрикторів, а також цитокинів і факторів некрозу, які пригнічують біосинтез оксиду азоту [16]. У разі тривалого впливу руйнівних чинників, серед яких запалення, гемодинамічні перевантаження, інтоксикації і гіпоксія посідають провідне місце, відбувається виснаження і порушення функції ендотелію, що призводить до парадоксальної гіперреакції у формі вазоконстрикції, проліферації елементів судинної стінки і тромбоутворення у відповідь на звичайні стимули. До розвитку ендотеліальної дисфункції, крім перелічених чинників, призводять також гіперхолестеринемія і гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія та ішемія, гіперглікемія та цукровий діабет, паління та хронічний стрес [7].

Вивчаючи особливості будови епітелію й позаклітинного матриксу ендометрія при невиношуванні вагітності,

асоційованому з хронічним ендометритом, В.Л. Коваленко і співавтори [20] визначили у слизовій оболонці матки зниження експресії рецепторів трансформувального фактора росту β (TGF- β), желатиназ і підвищення рівня експонування тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ. Це підтверджує зв'язок між дисбалансом факторів росту, ендопротеаз та їхніх інгібіторів і свідчить про активну участь цих цитокинів і ендопептидаз у запальних, репаративних процесах і ремоделюванні тканин. Автори вважають, що визначений дисбаланс факторів росту, протеаз та антипротеаз з високою долею вірогідності є причиною ремоделювання ендометрія з прогресуванням колагенозу й атрофії залозистого апарату на тлі збудника, що призводить до переривання вагітності у ранні терміни, а у разі пролонгації гестації значно знижує спроможність амніотичної оболонки у подальшому.

З погляду сучасних дослідників, одним із факторів, що знижує бар'єрну міцність амніотичної оболонки, є недиференційована дисплазія сполучної тканини, яка за своєю суттю є аномалією вмісту окремих видів колагенових волокон або порушенням їхнього співвідношення, що призводить до зменшення міцності і пружності сполучної тканини амніотичної оболонки [15, 19, 36].

А.В. Шестопалов і співавтори (2012) вважають, що для фізіологічної вагітності притаманне посилення метаболізму колагену [34], але вже з II триместра вагітності виникають розбіжності в процесах його синтезу й деградації. При цьому III триместр у здорових вагітних зазвичай перебігає на тлі збалансованості цих процесів. Водночас при загрози переривання вагітності автори відзначали патологічні зміни показників катаболізму колагену, зокрема маркера резорбції колагену I типу β -Crosslaps, що розглядали як ознаку наявності окремих мутацій у системі деградації колагену. Зазначені особливості метаболізму колагену, на думку авторів, сприяють патологічній реорганізації фібринів у волокнах з порушенням функціонування переважно фіброзних за складом органах.

О.В. Козінова і співавтори при трансмісивній електронній мікроскопії плодних оболонок у породіль з ПРПО звернули увагу на хаотичне розташування колагенових фібринів різної товщини, наявність міофіброblastів і фіброцитів з деструкцією органел, переважно гранулярного ендоплазматичного ретикулу. Довготривалий вплив інфекційно-запальних чинників на скомпрометовані амніотичні оболонки спричинює передчасний їхній розрив [19].

Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности – современный взгляд на этиологию и патогенез **В.А. Бенюк, Н.Г. Корниец, В.Ф. Олешко**

Статья освещает современные подходы к вопросам этиологии и патогенеза невынашивания беременности и преждевременных родов на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек. На сегодня это осложнение беременности приобретает актуальность не только в медицинском аспекте. Его высокая частота приводит к возникновению экономических, этических и моральных проблем, значимость которых зависит, прежде всего, от срока беременности, в котором произошел разрыв плодных оболочек.

Причины преждевременного разрыва плодных оболочек разнообразны и многочисленны. Одна из гипотез развития этого осложнения базируется на недостаточности элементов соединительной ткани плодных оболочек, которые определяют их способность и прочность. С этой точки зрения безусловным является роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности микроэлементов, которые влияют на состояние плодных оболочек.

Л.М. Сайфилдинова, вивчаючи гістологічні характеристики амніотичних оболонок при ПП з ПРПО, визначила притаманні для цього ускладнення вагітності та пологів зміни: структурну незрілість нижнього сегмента амніона, лейкоцитарну інфільтрацію і некроз амніального епітелію і компактної речовини навколо місця розриву [31]. За даними дослідниці, при ПРПО амніальному епітелію притаманні, поряд з ознаками незрілості, набряк компактного шару, стоншення і переривистість цитотрофобласта, чередування вогнищ набряклої незрілої маси зі зкупченням колагену у децидуальній частині, а також порушення зв'язку між амніоном і хоріоном. Виявлені зміни свідчать про затримку редукції ворсин навколо ембріонального міхура на ранніх етапах формування оболонок. При цьому автором відзначається зменшення концентрації інтерстиціального колагену у місцях розриву порівняно з іншими ділянками плодних оболонок, а також чередування вогнищ гіпоплазії компактної речовини із зонами гіалінозу і прошарками фібриноїду, що є притаманним для недиференційованої дисплазії сполучної тканини [31].

Описані зміни значно знижують потужність і міцність нижнього сегмента плодового міхура. Дистрофічні зміни в амніотичній оболонці при ПРПО, які притаманні недиференційованій дисплазії сполучної тканини, описують також О.В. Козінова і співавтори [11, 19].

Отже, дезорганізація сполучної тканини амніона проходить шляхом послідовної трансформації мукоїдного набухання на фібриноїдне, результатом якого є некроз, що клінічно проявляється розривом плодних оболонок. При ПРПО інтенсивність гістохімічних реакцій у ядрах і цитоплазмі фіброblastів свідчить про їхню низьку функціональну активність, в той час як саме вони є основними продуцентами колагену та інших компонентів сполучної тканини, які визначають міцнісно-еластичні характеристики амніона.

ВИСНОВКИ

Приведені в огляді дані свідчать про актуальність проблеми невыношування вагітності та відсутність єдиних патогенетичних підходів у профілактиці передчасного розриву плодних оболонок при передчасних пологах. Дані про поліетиопатогенез передчасного розриву плодних оболонок, які існують, диктують необхідність подальшого дослідження глибинних механізмів цієї патології та пошуку сучасних методів діагностики та лікування преморбідних станів задля запобігання невыношування вагітності.

Цельный ряд современных исследователей считают инфекцию основной причиной прогрессирующей дезорганизации составных частей амниона, которая реализуется через активацию специфических Toll-рецепторов.

Отдельные исследования указывают на роль влагалитического биоценоза в генезисе преждевременного разрыва плодных оболочек и рассматривают его как манифестацию бактериальных и вирусных инфекций, персистирующих при беременности. При этом системный воспалительный ответ у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек обычно реализуется через активацию IL-1, IL-6, IL-8 и TNF, которые являются ранними предикторами развития воспалительных осложнений.

Вместе с тем существующие представления о полиэтиопатогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек не раскрывают всех глубинных механизмов этой патологии. До сих пор не существует современных достоверных методов ее прогнозирования и профилактики, что способствует росту частоты акушерских и перинатальных осложнений при недоношенной беременности, значительно ухудшает состояние недоношенного плода и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, инфекция, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, эндотелиальная дисфункция, цитокиновый профиль.

Premature rupture of membranes in preterm pregnancy – a modern view on etiology and pathogenesis

V.O. Benyuk, N.G. Korniets, V.F. Oleshko

The article highlights the current approaches to the etiology and pathogenesis of miscarriage and preterm birth on the background of premature rupture of membranes. Nowadays, this pregnancy complication becomes relevant not only in the medical aspect. Its high frequency leads to economic, ethical and moral problems, the importance of which depends primarily on the period of pregnancy where it occurred.

The reasons of premature rupture of the membranes are diverse and numerous. One of the hypotheses of this complication development is based on the insufficiency of the membranes' connective tissue elements, which determine their ability and strength. From this point of view, the role of undifferentiated connective tissue dysplasia and the lack of trace elements that affect the state of the membranes are unconditional.

A number of modern researchers believe the infection is the main cause of progressive disorganization of the amnion components, which is realized through the activation of specific Toll-receptors.

Some studies indicate the role of vaginal biocenosis in the genesis of premature rupture of membranes and consider it as a manifestation of bacterial and viral infections, that persist during pregnancy. In this case, the systemic inflammatory response in pregnant women with premature rupture of the membranes is usually realized through the activation of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF, which are early predictors of inflammatory complications.

At the same time, the existing ideas about the pathogenesis of premature rupture of membranes do not reveal all the underlying mechanisms of this pathology, and there are still no modern reliable methods for its prediction and prevention, which contributes to the increase in the frequency of obstetric and perinatal complications in premature pregnancy, significantly worsens the condition of the premature delivered fetus and newborn.

Key words: pregnancy, premature rupture of membranes, infection, undifferentiated connective tissue dysplasia, endothelial dysfunction, cytokine profile.

Сведения об авторах

Бенюк Васильй Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: benyuk@i.ua
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Корниец Нелля Григорьевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 93012, г. Рубежное, ул. Строителей, 32. E-mail: kornietsnellia@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-2816-1995

Олешко Виктор Федорович – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: docobv@gmail.com
ORCID ID 0000-0003-2493-2892

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абу Халил Ахмад (2009). Роль особенностей метаболизма соединительной ткани в преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности. Український медичний альманах. 12 (1): 15 – 18.
- Аналіз смертності та наслідків передчасних пологів: від новонародженої дитини до дорослої людини. Частина 2 серії «Передчасні пологи» (2011). 3 турботою про жінку. 3 (24): 26 – 31.
- Антипкин Ю.Г., Давыдова Ю.В. (2012). Основные направления развития перинатальной медицины. Репродуктив. эндокринология. 2: 5 – 7.
- Анфолова М.Р. (2016). Визначення факторів ризику епітелій-мезенхімального переходу у слизовій оболонці уrogenітального тракту жінок в умовах запального процесу, індукованого C. trachomatis, U. urealyticus та M. Genitalium. Здоровье женщины. 6: 144 – 148.
- Бенюк В.О., Щерба О.А. (2013). Особливості функціонального стану слизової оболонки піхви та шийки матки за умов мікст-інфекції. Здоровье женщины. 3: 71 – 75.
- Бенюк В.О., Диндар О.А. (2014). Цитокіновий профіль і імуністохімічний стан ендометрію жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла метаболічного синдрому. Імунологія та алергологія: наука і практика. 4: 33 – 37.
- Венцівська І.В., Страшко І.В., Венцівський К.О., Загородня О.С. (2017). Передчасний розрив плодних оболонок: нові генетичні чинники та можливий патогенез їхньої реалізації. Здоровье женщины. 2 (118): 26 – 29.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Панасенко А.Н., Горук П.С. (2012). Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности - что делать? Здоровье женщины. 1 (67): 99 – 104.
- Веропотвелян П.Н., Белая В.В., Веропотвелян Н.П. (2014). Современные клинические подходы к лечению угрожающих преждевременных родов. Здоровье женщины. 3: 78 – 83.
- Веропотвелян Н.П., Цехмистенко И.С., Веропотвелян П.Н., Горук П.С. (2016). Современные методы диагностики и коррекции истмико-цервикальной недостаточности как причины привычного невынашивания беременности: клинич. лекція. Мед. аспекты здоровья женщины. 1: 5 – 13.
- Гурбанова С.Р. (2008). Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. 63 – 64.
- Жабченко І.А., Черненко Т.С., Невишна Ю.В., Похитун М.В. (2011). Особливості вагінального мікробіоценозу у вагітних та його корекція в разі дисбіотичних зсувів. Здоровье женщины. 4 (60): 87-89.
- Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б. (2012). Передчасні пологи: сучасні підходи щодо їх попередження. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. II. 1 (3): 46 – 49.
- Жук С.В. (2010). Преждевременные роды: новые возможности. 3 турботою про жінку. 9 (21): 9 – 11.
- Запорожан В.Н., Гладчук В.И., Маричереда В.Г., Рожковская Н.Н. (2016). Изменения обмена коллагена в ткани внутриматочной перегородки у женщин, страдающих привычным невынашиванием. Репродукт. эндокринология. 4: 32 – 35.
- Игитова М.Б., Сердюк Г.В., Момот А.П., Воробьева Н.В. (2009). Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы). Клініч. лабор. діагностика. 6: 3-8.
- Іванюта С.О. (2012). Передчасні пологи (Клінічна лекція). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. II. 1(3): 71 – 75.
- Камінський В.В., Сегедій Л.І., (2011). Цитокінові провісники передчасних пологів при вагітності після запліднення in vitro та переносу ембріонів у порожнину матки. Практична медицина. 4 (XVII): 135 – 145.
- Керимкулова Н.В., Серов В.Н., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю. и соавт. (2013). Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты. Земский врач 3: 28 – 31.
- Коваленко В.Л., Казачков Е.Л., Воробаева Е.Е., Казачкова Э.А. (2009). Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированном с хроническим эндометритом. Архив патологии. 71 (5): 40 – 43.
- Коровай С.В. (2012). Роль эндотелиальной дисфункции в развитии передчасных пологів. Патологія. 2 (25): 10 – 13.
- Коровай С.В. (2013). Патогенетическое обоснование коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных с преждевременными родами. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 8 (1): 147 – 150.
- Круть Ю.Я., Пучков В.А., Любомирська К.С. (2014). Передчасний розрив плодних оболонок при недоношеній вагітності. Здоровье женщины. 4 (90): 91 – 94.
- Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. (2002). Преждевременные роды. – М.: Медицина. – 176 с.
- Лебедева О.П., Пахомов С.П., Калущий П.В. та інш. (2012). Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии. Иммунопатология, алергологія, інфектологія. 1: 19 – 26.
- Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року». Клінічний протокол «Невиношування вагітності».
- Наказ МОЗ України від 29.12.2005 № 782 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
- Пірогова В.І., Місюра А.Г. (2015). Клінічні варіанти перебігу передчасного розриву плодних оболонок. Перинатальні аспекти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. Тернопіль, 2: 147 – 149.
- Посохова С.П., Ніточко К.О. (2011). Перебіг вагітності, пологів та перина-

тальні наслідки у разі передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності. Здоров'я жінчини. 2 (58): 150 – 155.

30. Савченко Т.Н., Новикова Л.И., Дондуп О.М., Протопопова Л.О. (2008). Маркери острої фази воспаления при невынашивании беременности в ранние сроки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2: 13 – 15.

31. Сайфилдинова Л.М. (2010). Клинико-лабораторная характеристика амниотической жидкости в родах: Дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе. – 453 с.

32. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. (2010). Невынашивание беременности: рук. для практикующих врачей. – М.: Мед. информ. агентство. – 536 с.

33. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. (2008). Привычное невынашивание. М.: 44.

34. Шестопалов А.В., Шульга А.С., Александрова А.А., Ставиский И.М. и соавт. (2012). Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности. Фундамент. исслед.: науч. журн. 2 (2): 393–398.

35. Яблонь О.С., Власенко Д.Ю. (2015). Toll-подібні рецептори: роль вродженого імунітету у патогенезі передчасних пологів та механізмах ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей. Современная педиатрия. 5 (69): 119–123.

36. Barrutia A, Piercy N. (2013). Connective tissue disease in pregnancy. Clinical Medicine. 13 (6): 580–584.

37. Garite T.J. (2001). Management of premature rupture of membranes. Clin. Perinatol. 28: 837–847.

38. Kurjak A. (2010). Preterm birth – Prediction, prevention, and consequences:

an unmet challenge to perinatal medicine, science and society: the declaration of Dubrovnic. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 23: 1286–1287.

39. Mercer, B.M. (2005). Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 32: 411–428.

40. Norman J.E., Marlow N., Messow C.M., Shennan A. et al. (2016). Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomized, double-blind trial. Lancet. 387: 2106–2016.

41. Rindjo E, Holmlund U, Sverremark-Ekstrom E, Papadogiannakis N, Scheynius A. (2007). Toll-like receptor – 2 expression in normal and pathological human placenta. Human Pathology 38: 468 – 473.

42. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A. et al. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity; a systematic review and meta analysis of individual patient data. Am. J. Obstet. Gynecol. 206: 1 – 9.

43. Shobokshi A, Shaarawy M. (2002). Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. Int. J. Gynaecol. Obstet. 79 (3): 209. – 215.

44. Smith L.K., Draper E.S., Manktelow B.N., Dorling J.S., Field D.J. et al. (2007). Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 92: 11–14.

Статья поступила в редакцию 20.03.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Передчасний розрив плодових оболонок – це розрив:

- До початку пологів
- З початком пологів
- При відкритті маткового вічка на 3 см
- При відкритті маткового вічка на 5 см
- При відкритті маткового вічка на 7 см.

2. У патогенезі екстремально ранніх передчасних пологів провідну роль відіграють:

- Істміко-цервікальна недостатність
- Гормональний дисбаланс
- Екстрагенітальна патологія
- Інфекції пологових шляхів
- Усе, перелічене вище.

3. Передчасні пологи – це пологи у терміні:

- 22 – 34 тиж
- 28 – 36 тиж і 6 днів
- 32 – 36 тиж і 6 днів
- 22 – 36 тиж і 6 днів.

4. Основними причинами ранньої неонатальної смертності новонароджених, що пов'язані з передчасним розривом плодових оболонок, є:

- Сепсис
- Гіпоплазія легень
- Недоношеність
- Усе, перелічене вище.

5. Основні групи факторів ризику спонтанного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності розподіляють на:

- Материнські
- Матково-плацентарні
- Плодові
- Усі, перелічені вище.

6. З інфікуванням якими мікробами пологових шляхів найчастіше пов'язують передчасний розрив плодових оболонок?

- Мікоплазмамо
- Уреаплазмамо

- Гарднерелю
- Асоціацією мікроорганізмів.

7. Проміжок часу між розривом плодових оболонок і початком пологової діяльності визначають як:

- Латентний період
- Преліментарний період
- Період передвісників
- Загрозу передчасних пологів
- Передчасні пологи, що починаються.

8. Розвиток висхідної інфекції при передчасному розриві плодових оболонок зумовлюють:

- Тривалий безводний проміжок
- Виражене маловоддя
- Численні та необгрунтовані піхвові дослідження
- Глибока недоношеність
- Усе, перелічене вище.

9. Які гістологічні зміни плодових оболонок спостерігаються при їхньому передчасному розриві?

- Структурна незрілість нижнього сегмента амніона
- Лейкоцитарна інфільтрація
- Некроз амніального епітелію
- Некроз компактної речовини навколо місця розриву
- Усе, перелічене вище.

10. Призначення яких лікарських засобів є патогенетично обгрутованим у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок та недоношеною вагітністю у терміні до 34 тиж гестації?

- Антибіотиків та глюкокортикоїдів
- Антибіотиків та токолітиків
- Антибіотиків та донаторів оксиду азоту
- Антибіотиків та нестероїдних протизапальних засобів
- Токोलітиків та препаратів мікронізованого прогестерону.