



© В. М. Болотских

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

УДК: 618.514.8-07

■ В статье представлен обзор современных взглядов на этиологию и патогенез преждевременного излития околоплодных вод. Рассмотрены патоморфологические, генетические и микробиологические аспекты данной патологии. Намечены дальнейшие пути решения проблем, связанных с преждевременным излитием околоплодных вод.

■ **Ключевые слова:** преждевременное излитие околоплодных вод; плодные оболочки; гены; микрофлора влагалища; коллаген; металлопротеиназа.

Разрыв плодных оболочек до начала родов называют преждевременным излитием околоплодных вод (**ПИОВ**).

Роды, осложненные преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности, составляют 15,1–19,6% и 5–35% при преждевременных родах (до 37 недель гестации) и не имеют тенденции к снижению [5, 18, 20, 21, 29, 95]. Ведущие акушеры-гинекологи отмечают, что данная патология способствует росту осложнений в родах и в послеродовом периоде со стороны матери, плода и новорожденного [2, 25, 90, 94]. Следует также отметить, что ПИОВ имеет тенденцию к повторному развитию в последующих родах с частотой до 20–32% [46].

Факторы, приводящие к ПИОВ, остаются обсуждаемыми до настоящего момента. Несмотря на постоянное внимание ученых к проблеме ПИОВ, этиология данной акушерской патологии остается окончательно не изученной, отсутствуют четкие представления о возможных механизмах разрыва плодных оболочек. Ladfors L., Чернуха Е. А, Савельева Г. М., Arias F. считают, что ПИОВ является полиэтиологической патологией [23, 29, 37, 65].

Патоморфологические механизмы ПИОВ

Не существует единой точки зрения относительно причины преждевременного разрыва плодных оболочек. В литературе до настоящего времени обсуждается роль и характер изменения структуры плодных оболочек при ПИОВ. Имеется предположение о том, что клинические варианты преждевременного отхождения вод, а также особенности гистологического строения плодных оболочек могут определять различия в степени риска инфицирования матери и ребенка [24, 37, 80].

Изучение гистологического строения плодных оболочек показало, что они представляют собой метаболически активную ткань и состоят из амниотического эпителия, базальной мембраны, соединительной ткани, хориона и децидуальной оболочки. Соединительная ткань построена из коллагена 1 и 3 типов, которые обеспечивают прочность плодных оболочек. Базальная мембрана располагается под эпителием в виде узкой эозинофильной бесклеточной массы; компактный слой представлен гомогенной массой, лишенной клеток (свидетельствующий о прочности амниотической оболочки). Слой фибробластов располагается в густой сети коллагеновых и ретикулярных волокон и межклеточного вещества. Спонгиозный слой амниона связан посредством соединительнотканых волокон и межклеточного вещества с гладким хорионом. В гладком хорионе различают четыре слоя: клеточный; ретикулярный, содержащий фибробласты, и псевдобазальную мембрану, образованную слоем трофобласта [41].

Исследования показали, что с увеличением срока беременности плодные оболочки истончаются в результате уменьшения количества коллагена и из-за активации процессов апоптоза. Микроскопические исследования плодных оболочек, проведенные сразу после родов, выявили структурные изменения, связанные с разрывом амниона [14, 65]. Радзинский В. Е. (2004) одной из причин ПИОВ считает структурную незрелость нижнего сегмента плодного пузыря над внутренним зевом, который представлен только амниальным эпителием и истонченным компактным веществом, что было подтверждено биохимическими исследованиями [30].

В своих исследованиях Bell S. C. et al. показали, что прочность волокнистой соединительной ткани обусловлена количеством и биохимическими свойствами коллагена. Они выявили, что общая концентрация коллагена ниже в плодных оболочках у пациенток с ПИОВ, по сравнению с пациентками со своевременным излитием околоплодных вод [40, 69]. Wall P. D. et al. (2002) при изучении особенностей плодных оболочек у женщин с ПИОВ обнаружили деградацию коллагена плодных оболочек. Они считают, что формирование участка разрыва связано с местным изменением перекрестной связи коллагена. Вероятно, что важным посредником этих процессов является аскорбиновая кислота [90]. В ряде работ выявлено изменение биофизических свойств коллагена при ПИОВ, которое происходит без нарушения целостности мембран клеток поверхностного слоя плодных оболочек [9]. Также возможной причиной морфологических изменений плодных оболочек является значительные изменения в метаболизме коллагена [48]. Ряд авторов указывают, что ведущая роль в возникновении ПИОВ принадлежит не только абсолютному снижению количества коллагена, но и процентному изменению его фракций. Разница содержания коллагена у пациенток с ПИОВ связана с уменьшением концентрации коллагена 3 типа. У женщин с ПИОВ, в амниотических оболочках содержится более высокий процент общего коллагена, чем у женщин с неповрежденными оболочками [31].

Ibragim M. et al. при сравнении гистологического строения плодных оболочек у пациенток при своевременном и преждевременном излитии вод при доношенном сроке беременности выявили связь ПИОВ не только с уменьшением числа коллагеновых волокон, но и с нарушением обычного волнообразного рисунка этих волокон и отложением аморфного вещества между этими волокнами [63].

Однако Evaldson G. R. et al. не выявили отклонений от нормальной структуры в оболочках

с преждевременным и своевременным излитием вод, за исключением лейкоцитарной инфильтрации при ПИОВ и поэтому считают, что роль коллагена в данной патологии не имеет принципиального значения [51].

Установлено, что одной из первичных причин локальных дефектов плодных оболочек (утолщение, дегенерация, потеря коллагена) являются аномалии прикрепления пуповины (их частота при преждевременном разрыве плодных оболочек составляет 10–20%). Вторичными считают недостаточность обмена ряда витаминов и микроэлементов, которые, являясь компонентом металлоэнзимов, играют роль регулятора в процессах созревания коллагена и эластина оболочек [7, 19, 53, 87].

Снижение концентрации содержания коллагена при ПИОВ может происходить в результате разрушения его коллагеназами, ферментами матричной металлопротеазы (ММП). При гистохимическом исследовании плодных оболочек ряд авторов обнаружили в них тканевые ингибиторы матричной металлопротеиназы (ИММП), которые путем ковалентного соединения с ММП, ослабляют их ферментативную активность, этим препятствуя разрушению коллагена, что предотвращает ПИОВ [54, 31]. По данным Fortunato S. et al. (1996) установлено, что в процессе родового акта повышается ферментативная активность ММП-2, ММП-8, ММП-9 в амниотической жидкости и ММП-1 в материнской сыворотке крови [54]. По другим данным Fortunato S. et al. (2002) выявлено, что при ПИОВ уровень ММП-9, ММП-2 и ММП-8 в амниотической жидкости значительно выше у рожениц с ПИОВ, чем при своевременном излитии вод. Повышение концентрации ММП и снижение при этом ИММП может явиться одной из причин, приводящей к ПИОВ за счет разрушения коллагена в плодных оболочках [56].

В работе Дворянского С. А., Араслановой С. Н. (2002) при изучении упругости оболочек было установлено, что в разные сроки беременности они проявляли одинаковое сопротивление, но различались по модулю упругости Юнга и по толщине в области разрыва [7].

Доказано, что плодные оболочки имеют сложную химическую структуру, отличающуюся выраженной реактивностью. Они участвуют в обменных процессах, регулирующих состав амниотической жидкости, и тем самым, влияют на состояние плода. В ряде работ утверждается, что состояние матери и плода, нейрогуморальные сдвиги в организме беременной оказывают влияние на структуру и функцию плодных оболочек и могут приводить к ПИОВ [8, 15, 77, 45].

Исследования Jenkins D. M. et al. показали, что при ПИОВ плазминоген при связывании с цитоплазматическими компонентами поврежденных клеток амниотического эпителия и цитотрофобласта амниона и хориона активируется в плазмин, что приводит к истончению плодных оболочек и их разрыву [49].

При патоморфологическом исследовании места разрыва плодных оболочек, была выявлена особая зона морфологических изменений, характеризующаяся истончением слоя трофобласта, прилегающего к децидуальной оболочке матки, утолщением компонентов соединительной ткани оболочек и разрывом связи между амнионом и хорионом [40]. Зона измененной морфологии локализуется около шейки матки до начала родов, а повышенное внутриматочное давление во время родов усиливает давление на ослабленном участке плодной оболочки и приводит к ее разрыву. Также в этом месте имеется значительное уменьшение плотности коллагеновых волокон I, III и V типов и повышенное содержание тенасцина. Существует предположение, что появление тенасцина в ретикулярном слое свидетельствует о дефектах плодной оболочки и о предрасположенности к ПИОВ [40].

По данным Третьяковой О. В. (2008) ПИОВ является следствием наличия у пациенток плацентарной недостаточности. При данной патологии частота ПИОВ составляет 23% [28].

Daneshmand S. S. et al. (2002) в своем исследовании показали, что в эмбриональных мембранах эндотелиальный фактор роста является первичным регулятором, приводящим, в конечном счете, к ПИОВ, независимо от наличия или отсутствия хориоамнионита, а воспаление чаще возникает после ПИОВ [80].

Однако в других исследованиях выявлено, что одной из главных причин преждевременного излития околоплодных вод являются воспалительные изменения плодных оболочек [13, 61, 72]. Дворянский С. А. (1993) считает, что в основе патогенеза родового разрыва оболочек лежит воспаление, которое может быть инфекционным и асептическим [7]. ПИОВ происходит на фоне морфологически доказанного хронического воспалительного процесса в оболочках, а после излития вод развивается вторичный острый воспалительный процесс, распространенность и выраженность которого нарастает при увеличении безводного промежутка [12, 22].

По данным Максимович О. Н. (2007) патологические изменения плодных оболочек часто возникают у беременных с воспалительными заболеваниями полости матки в анамнезе. Поэтому в качестве профилактики ПИОВ предлагается тща-

тельная реабилитация пациенток с эндометритами [18].

Naeye R. L. отмечал, что локальное истончение оболочек может быть результатом восходящей инфекции и воспаления. При гистологических исследованиях хориоамнионит наблюдался в 2–3 раза чаще, при разрыве плодной оболочки непосредственно перед наступлением родов, а не после их начала [73]. Из этого следует, что воспаление часто является причиной, а не следствием ПИОВ.

Существует предположение, что одним из ведущих факторов патогенеза ПИОВ является активация хорионическо-децидуальной клеточной системы, и соответственно будущее в прогнозировании ПИОВ принадлежит лабораторным методам определения состояния этой системы (исследование коллагеназы сыворотки, цервикально-влагалищных цитокинов, эластазы гранулоцитов, функциональной активности гранулоцитов и др.) [68].

Известно, что в компактном и соединительнотканном слоях плодных оболочек хорошо выражены аргирофильные волокна, заполняющие межклеточное пространство тканей. Основной составляющей аргирофильных волокон являются высокополимерные кислые мукополисахариды, основным элементом которых является гиалуроновая кислота, подвергающаяся деполимеризации под специфическим воздействием гиалуронидазы. Установлено, что повышение активности гиалуронидазы может быть как микробного, так и тканевого происхождения [26].

Данные морфологических исследований (Манухин И. Б. и соавт., 2000; Cunningham F. G. et al., 2001) плодных оболочек при ПИОВ выявили отек соединительнотканного слоя амниона и хориона с набуханием и разволокнением коллагеновых структур, гипоплазию амниона, наличие лимфогистиоцитарных инфильтратов и обширные очаги гиалинового некроза в соединительнотканном слое, как хориона, так и амниона. При окраске мукополисахаридов в высокополимеризованном состоянии отмечено уменьшение количества либо полное исчезновение кислых мукополисахаридов типа гиалуроновой кислоты, особенно у места разрыва оболочек. В то время как окраска кислых мукополисахаридов в деполимеризованном состоянии выявила увеличение их содержания [87, 66].

Очевидно, что данные литературы свидетельствуют о том, что до настоящего времени отсутствует единое мнение об этиологии и патогенезе ПИОВ. Дальнейшее изучение патоморфологических аспектов ПИОВ является актуальным в теоретическом и практическом плане.

Генетические аспекты ПИОВ

Несмотря на достаточно большое внимание к проблеме ПИОВ со стороны многих исследователей, генетический аспект данной патологии изучен крайне слабо. Опубликованные в современной научной литературе результаты очень противоречивы, что вероятно, связано с полиэтиологичностью данной патологии.

Учитывая данные об участии матричных металлопротеиназ в механизме ПИОВ, была изучена ассоциация полиморфизма гена ММП-1 с преждевременным разрывом плодных оболочек. Полиморфизм в гене ММП-1 — инсерция гуанина (G) в 1607 положении промоторной области гена — определяет наличие двух аллелей гена: 1G (содержащий в своем составе один остаток гуанин в положении –1607) и 2G (содержащий последовательность из 2 остатков гуанина) [89]. Результатом мутации в гене ММП-1 является повышенная экспрессия и как следствие повышенное образование соответствующего фермента. Именно наличие данной мутации в гомо- (2G/2G) или гетерозиготном (1G/2G) состоянии гена ММП-1 ассоциируется в ряде работ с повышенным риском ПИОВ [79]. Было показано, что 2G аллель обуславливает более высокую промоторную активность в клетках амниона к стимулам, индуцирующим экспрессию ММП-1 и как следствие, данный полиморфный вариант может быть ассоциирован с преждевременным излитием околоплодных вод [57]. Можно предположить, что использование ингибиторов ММП сыграет определенную роль в предотвращении ПИОВ [93]. Wang H., Ogawa M. (2008) высказали мнение, что ММП-1 является ключевым ферментом в биохимических процессах экстрацеллюлярного матрикса, а генетические вариации в промоторе ММП-1 ассоциированы с ПИОВ. Подавление метилирования ДНК в фибробластах амниона приводило к значительному повышению транскрипции гена ММП-1 и соответственно к продукции ММП-1. В проведенном авторами исследовании был выявлен новый однонуклеотидный полиморфизм T>C в промоторе гена ММП-1. Наличие C-аллель приводит к снижению функции промотора [91] и обладает защитным эффектом в отношении развития ПИОВ.

Матричная металлопротеаза ММП-8, разрушает фибриллярный коллаген, придающий прочность плодным оболочкам. ММП-8 экспрессируются лейкоцитами и клетками цитотрофобласта хориона. Выявлено, что некоторые однонуклеотидные замены в гене ММП-8 приводят к повышенной активности промотора, являясь функционально значимыми, ассоциированы с некоторыми осложнениями беременности, в част-

ности с ПИОВ. Определена связь между тремя редкими гаплотипами, обуславливающими наивысшую активность промотора ММП-8 в клетках трофобласта, и ПИОВ с высокой достоверностью (OR=4,63, P<0,0001), в то время как частый аллель проявлял защитную роль в отношении ПИОВ (OR=0,52, P<0,0002). Ни один из редких аллелей поодиночке не был связан с ПИОВ. Эти данные демонстрируют функциональную значимость однонуклеотидных замен в гене ММП-8 и их связь с частотой развития ПИОВ [92].

Эндогенная активация ММП в плодных оболочках способствует их ослаблению и раннему разрыву. Fortunato S. J., Menon R. (2002) определили уровни экспрессии ММП в амниохорионе при преждевременном излитии околоплодных вод: при недоношенной беременности, при доношенной беременности, до родовой деятельности и в родах. Авторы проанализировали экспрессию 9 различных металлопротеаз: ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-18, ММП-20, ММП-23, ММП-24, ММП-25, ММП-26. м-РНК большинства ММП генов выявлена в амниохорионе, однако РНК-продукт генов ММП-16, 20, 26 обнаружены не были. Показано, что амниохорион экспрессирует некоторые из ММП-генов при ПИОВ как в родах, так и до родов, как при доношенной беременности, так и на недоношенном сроке, что свидетельствует, что данная ткань имеет полноценно функционирующую систему ММП [56].

Существует мнение, что программированная клеточная гибель (апоптоз) вероятно является пусковым механизмом активации металлопротеиназ и деградации плодных оболочек. Fortunato S. J., Menon R (2000) отметили 10-кратное повышение экспрессии гена ММП-2 при ПИОВ. Это повышение совпадало с повышением экспрессии проапоптозных генов *p53* и *bax* и падением экспрессии антиапоптозного гена *bcl-2* [55].

Недостаточное освещение роли генетически детерминированной активности ферментов семейства ММП в патогенезе ПИОВ предполагает дальнейшее изучение этого аспекта данной патологии.

Многие авторы в настоящее время считают, что одним из ведущих механизмов ПИОВ является системная или локальная внутриматочная инфекция. Предполагают, что существуют связь между ПИОВ и особыми молекулярными механизмами воспаления. Как известно липополисахариды, компоненты клеточной стенки грамм-отрицательных бактерий, играют ключевую роль в инициации иммунного ответа. Липополисахариды распознаются белками иммунной системы, включающими Toll-подобный рецептор 4 (TLR-4). Выявлено, что женщины Южной Америки, носители редких

аллельных вариантов гена *TLR-4* (*Asp299Gly* полиморфизм), имеют повышенный риск развития инфекции, вызванной грамм-отрицательными микроорганизмами и в последующем — преждевременного излития околоплодных вод [81].

Инфекционную теорию патогенеза ПИОВ поддерживают также Erez O., Romero R. (2009). При исследовании дифференциальной экспрессии генов кодирующих антимикробные белки в плодных оболочках у пациенток с ПИОВ и без ПИОВ выявлено, что уровень м-РНК калгранулина-В в плодных оболочках пациенток с ПИОВ достоверно выше, чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод [52].

Lukaszewski T, Barlik M et al. изучили частоту двух полиморфизмов *Arg753Gln* (G20877A) в гене *TLR-2* и *Thr399Ile* (C8993T) в гене *TLR-4* у женщин с ПИОВ и в контрольной группе женщин со своевременным излитием околоплодных вод. Известно, что Toll-подобные (TLR) рецепторы 2 и 4 типов (*TLR-2* и *TLR-4*) являются частью базового механизма защиты от бактериальной инфекции. Они распознают продукты микробных клеток и запускают систему иммунного ответа. Выявлена повышенная частота носительства редкого Т аллеля у женщин контрольной группе по сравнению с пациентками с ПИОВ. Можно предположить, что наличие гетерозиготного генотипа С/Т и редкого аллеля Т полиморфизма С8993Т в гене *TLR-4* оказывает протективную роль в отношении развития ПИОВ [67].

Ряд исследователей считает, что на частоту ПИОВ влияют биохимические процессы, протекающие в организме плода. В частности Salminen A., Raananen R. et al. установили отсутствие влияния полиморфизма *rs4715* сурфактантного протеина С (SFTPC) матери на развитие ПИОВ и длительность безводного промежутка, однако при исследовании плодов пациенток с коротким безводным промежутком (<72 часов) было установлено значительное повышение частоты редкого аллеля А, тогда как при продолжительном безводном промежутке (>72 часов) его частота была более низкой. Высказано предположение, что ген сурфактантного протеина С плода может влиять на активацию воспалительного процесса в фетальных экстраэмбриональных структурах [84].

Perni S. C., Vardhana S. (2005) изучали концентрацию протеина 16 клеток Клара (клетки бронхиол с короткими ворсинками, секретирующие гликозаминогликаны, для защиты бронхиол) в амниотической жидкости во втором триместре беременности. Данный белок имеет эмбриональное происхождение. Показана ассоциация уровня концентрации протеина 16 клеток Клара с ПИОВ. Таким образом, повышенный уровень протеина

16 клеток Клара в амниотической жидкости является прогностическим критерием для выявления женщин группы риска по ПИОВ [45].

Также зависимость частоты ПИОВ от особенностей генотипа плода доказали Fuks A., Parton L. A. (2005). В своих работах они исследовали связь между полиморфизмом в позиции 670 в гене *Fas* и в позиции -124 в гене *Fas ligand* (трансмембранный протеин принадлежит к семейству фактора некроза опухоли) новорожденного и частотой ПИОВ. Полученные ими данные свидетельствуют о связи между ПИОВ и повышенной частотой А/Г генотипа в позиции -760 гена *Fas* у плода. Таким образом, сделано предположение о том, что генетически детерминированная регуляция системы *Fas* и *Fas ligand* у плода играет важную роль в патогенезе ПИОВ [58].

Cho J. K., Kim Y. H. et al. обследовали 187 женщин корейской национальности с ПИОВ и 34 со своевременным излитием околоплодных вод. Установлено, что беременные носители гаптоглобина-1 (экспрессирующего как фенотип гаптоглобина 1-1) имеют более высокую частоту ПИОВ по сравнению с носителями гаптоглобина-2 (фенотип гаптоглобина-2) [44].

Известно что децидуальная оболочка и плацента синтезируют релаксины Н1 и Н2, которые, как предполагается, вовлечены в ремоделирование процессовамнионепоаутокринно-паракринному механизму. При анализе регуляции генов релаксина при беременности отмечено значительное повышение экспрессии релаксина как в децидуальной оболочке, так и в плаценте при сроке 12,5–14,5 недель беременности, с максимальными средними значениями в плаценте, которые почти в два раза превышают аналогичные показатели в децидуальной оболочке, что говорит о координированной регуляции генов релаксина. При доношенном сроке происходит незначительное повышение экспрессии гена релаксина в децидуальной оболочке и в плаценте. Причем экспрессия релаксина была значительно больше в децидуальной оболочке женщин с ПИОВ по сравнению с группой без ПИОВ. Плацента у пациенток с ПИОВ также проявила повышение экспрессии релаксина в синцитиотрофобласте [42].

Дальнейшее изучение генетической предрасположенности к ПИОВ позволит прогнозировать данное осложнение с возможностью коррекции методов ведения беременности и выбора способов подготовки беременных к родам.

Микробиологические аспекты ПИОВ

Ряд авторов указывает на ведущую роль инфекции в этиопатогенезе ПИОВ, так как ферменты бактерий снижают прочность и эластичность

плодных оболочек [14, 24]. В исследованиях, которые включали наблюдения за микроорганизмами генитального тракта *in vitro*, установлено, что бактерии могут вызывать ослабление механобиологических свойств плодных оболочек [14, 22]. Опираясь на эту теорию, многие авторы считают одной из главных причин ПИОВ воспалительные изменения плодных оболочек [36, 61, 72, 74, 59]. Есть мнение, что одним из предрасполагающих факторов ПИОВ является латентно протекающее инфицирование околоплодных вод [17, 72].

Сидельникова В. М., Антонов А. Г. (2006) считают, что основной путь инфицирования плодных оболочек различными микроорганизмами — восходящий [25]. В своих исследованиях они показали, что возникает повышение активации церулоплазмينا в слизи шейки матки при ПИОВ, что косвенно может свидетельствовать о воспалении в плодных оболочках, которую вызывает микрофлора мочевого тракта.

В работах Romero R. et al. выявлено, что микроорганизмы являются источником протеаз или фосфолипаз, которые, запуская биохимические реакции, приводят к изменению структурно-функциональных свойств компонентов плодных оболочек [32]. Также микробная инвазия в околоплодные воды способствует значительному повышению ферментов ММП-9 и, как следствие, ПИОВ [33]. Эти данные, были подтверждены в работах Fortunato S. (1997). При инфицировании плодных оболочек повышается индукция ряда ферментов металлопротеиназы, которые разрушают коллаген и естественно приводят к ПИОВ [54].

Колонизация родовых путей условно патогенными микроорганизмами, возможно, предшествует микробному обсеменению околоплодных вод при целом плодном пузыре [72, 76, 75, 62].

В работе Seong H. S. et al. (2008) указывается, что при доношенной беременности и своевременном излитии околоплодных вод микробная инвазия в околоплодные воды диагностируется в 19% всех случаев. ПИОВ при доношенном сроке беременности сопровождается микробной инвазией амниотической полости в 34% случаев. Таким образом, не во всех случаях в патогенезе ПИОВ первостепенное значение играет инфекционный фактор [86].

Некоторые авторы считают, что основную роль в развитии ПИОВ играет наличие бактериального вагиноза, при котором частота данной патологии повышается в 2–3 раза [6, 27, 50, 61, 71, 76]. Как известно, многие микроорганизмы при бактериальном вагинозе вырабатывают различные протеазы, которые разрушают коллаген, составляющий основу соединительной ткани и

определяющий эластичность плодных оболочек. Анаэробные бактерии вырабатывают ряд цитотоксичных субстанций, таких как масляная и пропионовая жирные кислоты, которые являются ингибиторами фибробластов и вызывают повреждение и некроз участков амниона и хориона, прилегающих к шейке матки [34]. Кроме того, в исследованиях Зайдиевой О. В. (1999) установлено, что повышение рН среды влагалища более чем 4,5, которое отмечается при бактериальном вагинозе, само по себе приводит к ПИОВ [10]. Kurki T. et al. (1992) сообщили, что у беременных с диагнозом бактериального вагиноза при сроке 8–17 недель гестации наблюдался повышенный риск возникновения ПИОВ при пролонгировании беременности [64]. Выраженные нарушения вагинальной микрофлоры при бактериальном вагинозе являются фактором риска не только ПИОВ, но и хориоамнионита, эндометрита [13, 83].

Но в некоторых исследованиях констатировано, что бактериальный вагиноз в течение беременности не влияет на развитие в последующем ПИОВ [95].

В настоящее время нет единого мнения о первостепенной роли определенных видов микроорганизмов в этиопатогенезе ПИОВ.

Во многих исследованиях подчеркивается роль урогенитальной инфекции при ПИОВ в развитии внутриматочного воспаления во время беременности: хламидийной, микоплазменной [13, 47, 88].

Ряд авторов считают, что *U. urealyticum* играет важную роль в развитии внутриматочного воспаления и в увеличении концентрации ИЛ-8 в амниотической жидкости [60]. В исследованиях Calleri L. F et al. (2000) в 47,9% исследований микрофлоры влагалища обнаружены уреоплазмы. ПИОВ при этом наблюдали в 23% случаев. В 29 из 38 случаев ПИОВ ассоциировалось с наличием уреоплазм в отделяемом влагалища [43]. Было сделано заключение, что уреоплазмы играют важную роль в патогенезе ПИОВ, что не противоречит результатам многих других исследований [13, 88].

Широкая распространенность урогенитальных микоплазм и их частое выявление у практически здоровых лиц затрудняет решение вопроса о роли микоплазм в патогенезе ПИОВ. Ряд авторов относят микоплазмы к абсолютным патогенам, ответственным за развитие определенных нозологических форм воспаления (уретрит, послеродовый эндометрит, ПИОВ) [1, 47]. В ряде работ сообщается о выделении *M. hominis* из плаценты при амнионите, васкулите сосудов пупочного канатика, воспалении пуповины. В таких

случаях часто возникает ПИОВ и, поскольку при хориоамнионите и фунизите *M. hominis* во многих случаях выделяется в чистой культуре и является единственным выделенным микроорганизмом, высказывается предположение, что *M. hominis* является причиной преждевременного разрыва плодного пузыря [1, 16]. В своих исследованиях А. С. Анкирская (1995) также считает, что одним из важных факторов в этиопатогенезе ПИОВ является *M. hominis*. Главным звеном в этом механизме является восходящий путь проникновения возбудителя из урогенитального тракта матери и формирование очага инфекции в околоплодных водах. Обсемененность околоплодных вод *M. hominis* наблюдается часто. Описаны 2 случая выделения *M. hominis* из околоплодных вод, полученных во время проведения амниоцентеза при сроке беременности 16–20 недель и развития у этих женщин ПИОВ и хориоамнионита. Во время беременности частота выделения генитальных микоплазм увеличивается в 1,5–2 раза. Во многих случаях у инфицированных *M. hominis* женщин беременность протекает со следующими осложнениями: ПИОВ, хориоамнионит, многоводие, прерывание беременности, послеродовый эндометрит [3].

Для оценки роли *M. hominis* в развитии ПИОВ Cohen С. R. (2000) ретроспективно исследовал 1568 женщин с ПИОВ. В 154 случаях был выявлен кандидоз, в 212 случаях выделены *M. hominis*, в 268 случаях — *U. urealyticum*, в 208 случаях констатирован бактериальный вагиноз, в 240 случаях — кондиломатоз вульвы и влагалища, в 140 случаях — хламидиоз, в 54 случаях — трихомониаз, у 249 женщин не обнаружено патогенной микрофлоры. В других работах при ПИОВ была обнаружена *M. genitalium* в 16% случаев, *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* в 11% и 5%, соответственно. Эти исследования показали, что не только *M. hominis* но и все вышеуказанные микроорганизмы играют важную роль в патогенезе ПИОВ [47].

В исследованиях Макаровой О. В. и соавт. (2004) предполагается приоритетная роль хламидийной инфекции в возникновении ПИОВ [17]. Однако в работе Сидельниковой В. М. (2001) среди обследованных беременных, течение беременности и родов у которых осложнились ПИОВ, частота выявления хламидийной инфекции низкая, она составила 7,8%. В высоком проценте случаев выявлены вирусы коксаки А в 98%, коксаки В в 74,5%, цитомегаловирусы в 60,8% [24].

Многие авторы высказывают мнение, что основным фактором, способствующим развитию ПИОВ является условно патогенная микрофлора влагалища. Изучение влагалищной микрофлоры

при ПИОВ Asindi A. A. et al. (2002) оказало, что основными микроорганизмами, вовлеченными в колонизацию половых органов матерей коагулазоотрицательные стафилококки (24%), клебсиеллы (13%), псевдомонады (11,3%) и разновидности энтерококков (11,3%) [38]. Newton E. et al. сообщили, что у женщины с ПИОВ, у которых был выявлен стрептококк группы В, в родах был более короткий латентный период. У них чаще возникали хориоамнионит, эндометрит, инфицирование новорожденных, чем у беременных с ПИОВ и отсутствием стрептококков группы В, в цервикальном канале [76]. При изучении амнионитов установлено, что в развитии воспалительного процесса в полости амниона принимают участие представители условно патогенной микрофлоры — неспорообразующие анаэробы. Эти микроорганизмы выделяются преимущественно (64%) в ассоциациях с аэробной и факультативно-анаэробной микрофлорой и редко (35%) — в монокультуре [4].

Несмотря на то, что внутриматочная инфекция может предшествовать ПИОВ, все-таки главная опасность, как считает Кейрс М. (1999), заключается в восходящей инфекции из влагалища в полость матки. В связи с этим необходимо проводить своевременную санацию родовых путей, при наличии таких микроорганизмов как стрептококки группы В, *Escherichia coli* и *Bacteroides spp.* Антибиотики, назначаемые в процессе родов у женщин-носительниц стрептококков группы В, снижают частоту возникновения сепсиса и неонатальной смерти от инфекции [12].

Большинство авторов высказывает мнение, что единого микроорганизма как причины ПИОВ не существует, и чаще всего наблюдается сочетание различных факторов [1, 13, 82, 78].

Другими исследователями было доказано, что присутствие бактерий и наличие воспаления в плодных оболочках не всегда приводит к их преждевременному разрыву [39, 70]. Alger L. S. (1986) в своих работах высказывает мнение, что восходящая инфекция не влияет на развитие и частоту ПИОВ [35].

Рядом авторов были получены данные, что никакие инфекционные агенты вообще не способны предрасполагать к ПИОВ, однако эти наблюдения были сделаны при обследовании беременных во II триместре [82]. До настоящего времени точно не установлено, является ли инфекция причиной или следствием ПИОВ [85].

Очевидно, что в настоящее время нет единой точки зрения на микробиологические аспекты ПИОВ. Взгляды исследователей иногда диаметрально противоположны. Крайне мало работ, посвященных особенностям микрофлоры

влагалища при нарастающем безводном промежутке и вариантам применения антибактериальной терапии для профилактики восходящей инфекции.

Заключение

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно много работ посвященных проблеме ПИОВ. Однако до сих пор нет единого мнения относительно патоморфологических причин развития данной патологии. Результаты генетических исследований не позволяют однозначно ответить на вопросы этиологии и патогенеза ПИОВ. Также по данным работ микробиологов нет единых взглядов по проблеме значимости инфекционного фактора в развитии ПИОВ и профилактики восходящей инфекции при проведении родов, осложненных ПИОВ. Исходя из этого, очевиден вывод о необходимости дальнейших исследований, направленных на разностороннее и более углубленное изучение этиологии и патогенеза ПИОВ.

Литература

1. *Авзалова Д. Г.* Оптимизация тактики ведения родов и послеродового периода при преждевременном разрыве плодных оболочек до начала срочных родов: дис. ... канд. мед. наук. — Душанбе, 2004. — 120 с.
2. *Айламазян Э. К.* Акушерство: учебник. — СПб.: Спецлит, 2005. — 528 с.
3. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностики и лечения / Анкирская А. С. [и др.] // МРЖ. — 1998, Т. 6, № 5. — С. 31–35.
4. *Берлев И. В.* Лабораторная диагностика бактериального амнионита: дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1995. — 140 с.
5. *Вдовиченко Ю. П.* Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности // Сб. науч. трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. — Киев: Феникс, 2001. — С. 483–486.
6. *Глотова В. Я., Беник В. А.* Прогнозирование преждевременных родов // Материалы VI съезда акуш.-гинекологов Казахстана. — Астана, 2000. — С. 15–16.
7. *Дворянский С. А., Арасланова С. Н.* Преждевременные роды (продолгование недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод). — М.: Медицинская книга, 2002. — С. 93–95.
8. *Джумалиева А. Д.* Оптимизация ведения родов при дородовом излитии околоплодных вод: дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2006. — 159 с.
9. *Жилко А. Л.* Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных: клинико-экспериментальные исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев., 1992.
10. *Зайдиева О. В., Тютюник В. Л., Орджоникидзе Н. В.* Перинатальные аспекты герпетической инфекции // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 1. — С. 4–8.
11. *Зарубина Е. Н., Фомичева В. И.* Значение хламидийной инфекции в акушерской практике // Клинический вестник. — 1999. — № 4. — С. 16–17.
12. *Кейрс М.* Разрыв плодного пузыря до начала родов // Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. — СПб., 1999. — С. 201–202.
13. *Козловская И. А.* Особенности клинического течения срочных родов при преждевременном излитии околоплодных вод: дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2009. — 187 с.
14. *Кулаков В. И., Мурашко Л. Е.* Преждевременные роды. — М.: Медицина, 2002. — 176 с.
15. *Кулаков В. И., Серов В. Н.* Руководство по безопасному материнству. — М., 1998. — 531 с.
16. *Левицкая С. К., Елиневская Г. Ф.* Некоторые аспекты внутриутробного инфицирования новорожденных: клиническая лекция // Акушерство и гинекология. — 1991. — № 11. — С. 5–7.
17. *Макаров О. В., Бахарева И. В.* Современные представления о внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 1. — С. 10–13.
18. *Максимович О. Н.* Разрыв плодного пузыря до начала родовой деятельности (особенности течения беременности, родов, исходы для новорожденных): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2007. — 22 с.
19. *Манухин И. Б., Бурдули Г. М., Селиванова Г. Б.* Сепсис после осложненных родов // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 34–38.
20. *Носарева С. В.* Преждевременное излитие околоплодных вод. Методы родовозбуждения: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 197 с.
21. *Нурсейтова Л. А.* Оптимизация ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2006. — 149 с.
22. *Плеханова Е. Р.* Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. Тактика ведения беременности и родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 30 с.
23. *Савельева Г. М.* Акушерство. — М.: Медицина, 2000. — 816 с.
24. *Сидельникова В. М.* Актуальные проблемы невынашивания беременности. — М., 2001. — 367 с.
25. *Сидельникова В. М., Антонов А. Г.* Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 448 с.
26. *Струков А. И., Серов В. В.* Патологическая анатомия. — М., 1995. — 427 с.
27. *Тоноян Л. А.* Тактика ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 189 с.
28. *Третьякова О. В.* Плацентарная недостаточность при гипертензивных нарушениях при беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2008. — 23 с.

30. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: коллективная монография / В. Е. Радзинский [и др.]. — М.: МИА, 2004. — 393 с.
31. 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase 9) activity in human chorion increases with labor / Vadillo-Ortega F. [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 1995. — Vol. 146. — P. 148.
32. A comparative study of the diagnostic performances of amniotic fluid glucose, WBC count, interleukin-6, and Gram stain in detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes / Romero R. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 159. — P. 661.
33. A role for matrix metalloproteinase 9 in premature rupture of the membranes / Athayde A. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002 Vol. 187, N5. — P. 1121–1128.
34. *Abitol M. M.* Prediction of difficult vaginal birth and of cesarean section for cephalopelvic disproportion in early labor // *J. Matern. Fetal Med.* — 1999. — Vol. 8, №2. — P. 51–56.
35. *Alger L. S., Pupkin M. J.* Etiology of preterm premature of the membranes // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 4. — P. 759–770.
36. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia / Canterino J. C. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 135–139.
37. *Arias F., Gonzalez-Ruiz A. R., Jacobson R. L.* Recent advances in the pathophysiology and management of preterm premature rupture of the fetal membranes // *Curr Opin Obstet Gynecol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 141–147.
38. *Asindi A. A., Archibong E. I., Mannan N. B.* Mother–infant colonization and neonatal sepsis in prelabor rupture of membranes // *Saudi Med. J.* — 2002. — Vol. 23, N 10. — P. 1270–1274.
39. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor / Steel J. H. [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 57, N3. — P. 404–411.
40. *Bell S. C., Malak T. M.* Structural and cellular biology of the fetal membranes // *Preterm labor.* — New York: Churchill Livingstone, 1997. — P. 401–428.
41. *Benirschke K., Kaufmann P.* Anatomy and pathology of the placental membranes // *Pathology of the human placenta.* — 3rd ed. — Berlin: Springer-Verlag, 1995. — P. 268.
42. *Bogic L. V., Yamamoto S. Y.* Developmental regulation of the human relaxin genes in the decidua and placenta: over expression in the preterm premature rupture of the fetal membranes // *Biol. Reprod.* — 1997. — Vol. 57, N4. — P. 908–920.
43. *Calleri L. F., Taccani C., Porcelli A.* Ureaplasma urealyticum vaginosis and premature rupture of membranes. What is its role? // *Minerva Ginecol.* — 2000. — Vol. 52. — P. 49–58.
44. *Cho J. K., Kim Y. H., Park I. Y.* Polymorphism of haptoglobin in patients with premature rupture of membrane // *Yonsei Med. J.* — 2009. — Vol. 50, N 1. — P. 132–136.
45. Clara cell protein 16 concentration in mid-trimester amniotic fluid: association with fetal gender, fetal G>A +38 CC16 gene polymorphism and pregnancy outcome / Perni S. C. [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* — 2005. — Vol. 68, N1–2. — P. 85–90.
46. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109. — P. 1007–1019.
47. *Cohen C. R.* Association of Mycoplasma genitalium with acute endometritis // *Int. J. STD AIDS.* — 2000. — Vol. 12. — P. 12–14.
48. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes / Vadillo-Ortega F. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 75, N1. — P. 84–88.
49. Degenerative changes and detection of plasminogen in fetal membranes that rupture prematurely / Jenkins D. M. [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1983. — Vol. 90. — P. 841.
50. *Delaere O., Dhem A.* Prenatal development of the human pelvis and acetabulum // *Acta Orthop. Belg.* — 1999. — Vol. 65, №3. — P. 255–260.
51. Does an intracervical infections influence the fibrinolytic activity and the collagen content of the fetal membranes? A study of ascending infections in pregnant ewes / Evaldson G. R. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1987. — Vol. 25, N3. — P. 259–266.
52. *Erez O., Romero R.* Differential expression pattern of genes encoding for anti-microbial peptides in the fetal membranes of patients with spontaneous preterm labor and intact membranes and those with preterm prelabor rupture of the membranes // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* — 2009. — Vol. 22, N12. — P. 1103–1115.
53. Extremely prolonged premature rupture of membranes / Amici B. [et al.] // *Minerva Ginecol.* — 1997. — Vol. 49. — P. 509–514.
54. *Fortunato S., Menon R., Lombardi S.* Induction of MMP-9 and normal presence of MMP-2, TIMP-1 and 2 in human fetal membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 14.
55. *Fortunato S. J., Menon R.* Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 182, N 6. — P. 1468–1476.
56. *Fortunato S. J., Menon R. J.* Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes // *Assis. Reprod. Genet.* — 2002. — Vol. 19, N10. — P. 483–486.
57. *Fujimoto T., Parry S.* A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter influences amnion cell MMP-1 expression and risk for preterm premature rupture of the fetal membranes // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, N8. — P. 6296–6302.
58. *Fuks A., Parton L. A.* Polymorphism of Fas and Fas ligand in preterm premature rupture of membranes in singleton pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 193, N3, pt. 2. — P. 1132–1136.
59. Histologic chorioamnionitis in pregnancies of various gestational ages: implications in preterm rupture of membranes / Perkins R. P. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 70, N6. — P. 856–860.

60. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity / Witt A. [et al.] // *J. Perinat. Med.* — 2005. — Vol. 33, N 1. — P. 22–26.
61. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome / Gravett M. G. [et al.] // *JAMA.* — 1986. — Vol. 256, N 14. — P. 1899–1903.
62. Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestation with preterm labor / Romero R. [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 163. — P. 757–761.
63. Intact fetal membranes: morphological predisposal to rupture / Ibrahim M. E. A. [et al.] // *Aciu. Ohw. Gynecol. Scand.* — 1983. — Vol. 62. — P. 481.
64. Kurki T., Sivonen A., Renkonen O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 173.
65. Ladfors L. Prelabor rupture of the membranes at or near term. Clinical and epidemiological studies. — Goteborg, 1999. — 78 p.
66. Liu Y., Scudder M., Gimovsky M. L. CAD modeling of the birth process. Pt. II // *Stud. Helth Technol. Inform.* — 1998. — Vol. 29. — P. 652–666.
67. Lukaszewski T., Barlik M. Polymorphism in the genes of Toll-like receptors type 2 and type 4 (TLR-2 and TLR-4) and the risk of premature rupture of the membranes — preliminary study // *Ginekol. Pol.* — 2009. — R. 80, N 12. — S. 914–919.
68. Magwali T. E., Chipato T., Majoko P. Prophylactic augmentin in prelabor preterm rupture of the membranes // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 1999. — Vol. 65. — P. 261–265.
69. Malak T., Bell S. Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1994. — Vol. 101. — P. 375.
70. Maternal origin of inflammatory leukocytes in preterm fetal membranes, shown by fluorescence in situ hybridization / Steel J. H. [et al.] // *Placenta.* — 2005. — Vol. 26, N 8–9. — P. 672–677.
71. Meis P. J., Goldenberg R. L. The preterm prediction study: significance of vaginal infections // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173, N 4. — P. 1231–1235.
72. Miller J. M., Pastorek J. G. The microbiology of premature rupture of the membranes // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 29. — P. 739–757.
73. Naeye R. E. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes // *Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 60. — P. 93.
74. Neil A., Roberto R. Matrix metalloproteinases-9 in preterm and term human parturition // *J. Maternal-fetal Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 213–219.
75. Newton E. R., Clark M. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 71, N 2. — P. 198–202.
76. Newton E. R., Piper J., Peairs W. Bacterial vaginosis and intraamniotic infection // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 672–677.
77. Obstetric maneuvers for shoulder dystocia / I. Iffy [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 179, № 5. — P. 1379–1380.
78. Olofsson P. How Swedish obstetricians manage premature rupture of the membranes in preterm gestations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 159, N 5. — P. 1028–1034.
79. Parry S., Strauss J. F. Premature rupture of the fetal membranes // *New England J. Medicine.* — 1998. — Vol. 338, № 10. — P. 663–670.
80. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis / Daneshmand S. S. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187, N 5. — P. 1131–1136.
81. Rey G., Skowronek F. Toll-receptor 4 Asp299Gly polymorphism and its association with preterm birth and premature rupture of membranes in a South American population // *Mol. Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 14, N 9. — P. 555–559.
82. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study / Kilpatrick S. J. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194, N 4. — P. 1168–1174.
83. Romanik M., Martirosian G. Frequency, diagnostic criteria and consequences of bacterial vaginosis in pregnant women // *Przegl. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 58, N 3. — P. 547–553.
84. Salminen A., Paananen R., Karjalainen M. K. Genetic association of SP-C with duration of preterm premature rupture of fetal membranes and expression in gestational tissues // *Ann. Med.* — 2009. — Vol. 41, N 8. — P. 629–642.
85. Sebire N. Choriodecidual inflammatory syndromic is the leading, and under recognised, cause of early preterm delivery and second trimester miscarriage // *J. Med. hypotheses.* — 2001. — Vol. 4. — P. 497–500.
86. Seong H. S., Lee S. E. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor // *Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 375–379.
87. The normal labor / F. G Cunningham [et al.] // *Williams obstetrics.* — N.-Y., 2001. — P. 225.
88. Ureaplasma urealyticum infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely / Kundsir R. B. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87, N 1. — P. 122–127.
89. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry // *Circulation research.* — 2003. — Vol. 92. — P. 827–839.
90. Wall P. D., Pressman E. K., Woods J. R. Preterm premature rupture of the membranes and antioxidants: the free radical connection // *J. Perinat. Med.* — 2002. — Vol. 30, N 6. — P. 447–457.
91. Wang H., Ogawa M. Genetic and epigenetic mechanisms combine to control MMP1 expression and its association with preterm premature rupture of membranes // *Hum. Mol. Genet.* — 2008. — Vol. 17, N 8. — P. 1087–1096.
92. Wang H., Parry S. Functionally significant SNP MMP8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM) // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13, N 21. — P. 2659–2669.

93. *Weiss A., Goldman S.* The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes // *Front. Biosci.* — 2007. — Vol. 12. — P. 649–659
94. *Wing D. A., Guberman C.* A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 192, N2. — P. 445–451.
95. *Ziaei S., Sadrkhanlu M.* Effect of bacterial vaginosis on premature rupture of membranes and related complications in pregnant women with a gestational age of 37–42 weeks // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2006. — Vol. 61, N3. — P. 135–138.

Статья представлена О. Н. Аржановой,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

CURRENT CONCEPT OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

Bolotskikh V. M.

■ **Summary:** The article represents the review of modern opinion on the etiology and pathogenesis of premature rupture of membranes. Pathomorphological, genetic and microbiological aspects of this complication are reviewed. Further approaches to the solution of the problems associated with premature rupture of membranes are suggested.

■ **Key words:** premature rupture of membranes; fetal membranes; gene; vaginal microflora; collagen; metalloproteinase.

■ Адреса авторов для переписки

Болотских Вячеслав Михайлович — к. м. н.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Bolotskikh Vyacheslav Mihailovich — Head branch pregnancy pathologies.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.