

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДМИТРИЕВА МАРИЯ ПЕТРОВНА

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ
ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК:
ПРЕДИКЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА**

3.1.4 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Кузнецова Н. Б.

Ростов-на-Дону – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ	
НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ.....	21
1.1 Структура плодных оболочек при физиологически протекающей	
беременности и при преждевременном разрыве плодных оболочек в	
недоношенном сроке гестации.....	21
1.2 Патогенетические варианты преждевременного разрыва плодных	
оболочек	23
1.3 Современные представления о воспалительном ответе у женщин с	
преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом	
плодных оболочек	29
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ	
БЕРЕМЕННЫХ	34
2.1 Клинико-anamнестические данные и особенности течения	
беременности женщин, вошедших в исследование.....	34
2.2 Особенности микробиоценоза влагалища у беременных клинических	
групп	42
2.3 Полиморфизмы про- и противовоспалительных цитокинов и их	
транскриптомная активность на системном и локальном уровнях у пациенток	
клинических групп	43
2.4 Прогнозирование преждевременного разрыва плодных оболочек в	
сроке от 22 до 28 недель беременности	53
ГЛАВА 3 ВЛИЯНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И СПОСОБА	
РОДОРАЗРЕШЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ	
ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В СРОКЕ ОТ 22 ДО 28 НЕДЕЛЬ НА	
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ.....	57

3.1 Перинатальные исходы у беременных клинических групп в зависимости от тактики ведения и способа родоразрешения.....	57
3.2 Смертность недоношенных новорожденных в клинических группах беременных	63
ГЛАВА 4 ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК. ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК.....	
65	65
ОБСУЖДЕНИЕ	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75
ВЫВОДЫ.....	76
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	76
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	72
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	80
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	102
Приложение А. Статистические методы, использованные в ходе разработки способа прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек.....	102
Приложение Б. Клинические примеры, отражающие эффективность способа прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек....	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЕРП – естественные родовые пути

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

КС – кесарево сечение

ММР – матричная металлопротеиназа

ОШ – отношение шансов

ПАМГ-1 - плацентарный альфа-микроглобулин-1

ПР – преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УЗИ – ультразвуковое исследование

AIF – фактор, индуцирующий апоптоз

Bcl-2 – семейство антиапоптозных белков

IL – интерлейкин

NLR – NOD-подобный рецептор

TLR4 - Toll-подобный рецептор 4-го класса

TNF – фактор некроза опухоли

B2M - β 2-микроглобулин.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (2018), ежегодно в мире преждевременно рождается около 15 млн детей, порядка 5 млн из них рождается раньше срока вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО). ПРПО в сроке до 37 недель продолжает оставаться объектом пристального изучения, при этом самые неблагоприятные исходы имеют беременные с ПРПО до 28 недель [3; 4; 11; 48; 80; 86; 111]. Недоношенность новорожденных, особенно вследствие сверхранних преждевременных родов (ПР), является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности и второй по распространенности причиной смертности после пневмонии у детей в возрасте до 5 лет [1; 32; 33; 118, 142–144].

ПРПО составляет около 40% от всех спонтанных преждевременных родов, таким образом внося значимый вклад в перинатальные показатели по всему миру [6; 32; 39; 51; 78; 79; 118; 124; 147; 156]. У детей, рожденных после преждевременных родов, обусловленных ПРПО, выше смертность и заболеваемость по сравнению с детьми, родившимися после спонтанных преждевременных родов без ПРПО, что также подтверждает предположение, что их следует рассматривать как самостоятельные клинические варианты преждевременных родов [46; 77; 91; 141; 154; 160].

При случившемся ПРПО начало родовой деятельности происходит отсрочено и коррелирует со сроком беременности [30; 33; 111; 142]. При случившемся ПРПО возникает большое количество практических вопросов, одним из которых является оптимальная длительность безводного периода. Одни авторы утверждают, что длительное пролонгирование беременности повышает выживаемость новорожденных; другие – что выжидательная тактика увеличивает риски гнойно-септических осложнений как для матери, так и для плода [8; 13; 57; 58; 84; 87; 88; 107; 162].

Все доказанные этиологические факторы ПРПО (асептическое воспаление, образование ретрохориальной или ретроплацентарной гематомы, воздействие инфекционно-воспалительного фактора) ведут к универсальной защитной реакции организма – выработке медиаторов воспаления и запуску каскада воспалительных реакций [38; 42; 59; 101; 163]. Значимая роль в развитии ПРПО при недоношенной беременности отводится механо-биологическим свойствам плодных оболочек и триггерам, их повреждающим. Индуцирование апоптоза, ремоделирование коллагена и компонентов межклеточного матрикса плодных оболочек происходят под действием многих факторов, в основе которых лежит комплекс цитокиновых реакций, и, воздействуя перекрестно, приводят к истончению плодных оболочек и их преждевременному разрыву [24; 42; 65; 75; 102; 104; 121–123; 145; 159; 172; 173].

Биосинтез медиаторов воспаления является частью универсального физиологического защитного механизма организма матери в ответ на вторжение патогенных микроорганизмов или воздействие других триггерных факторов. Широко изучается вклад в процесс истончения плодных оболочек простагландинов, цитокинов (интерлейкины (IL)), фактора некроза опухоли (TNF), протеиназ (матричной металлопротеиназы (ММР), эластаз, катепсинов) [7; 17; 36; 60; 120; 140; 174–176].

От пути реализации генетически детерминированного воспалительного ответа в женском организме зависит течение беременности. На сегодняшний день в рамках теории о генетически детерминированном воспалительном ответе предусматривается несколько вариантов его реализации под воздействием альтерирующих факторов: достаточный воспалительный ответ с последующей элиминацией микроорганизмов и выздоровлением; гипоергический воспалительный ответ, приводящий к стремительному инфицированию как матери, так и плода и гибели одного из них или обоих; гиперергический воспалительный ответ, приводящий к повреждению тканей и, как следствие, запуску процессов, приводящих к преждевременным родам [9; 16; 17; 21; 59; 96; 99; 104; 114; 125; 135].

При наличии у беременных идентичного микробиома во влагалище активация воспалительного каскада происходит не всегда, и это связано с тем, что

данный патофизиологический процесс основан на сложном биомолекулярном взаимодействии на всех уровнях регуляции. Наивысшим уровнем регуляции является генетический. Для ряда генов про- и противовоспалительных цитокинов известны замены одиночных нуклеотидов, которые располагаются в регуляторных участках генов и оказывают влияние на транскриптомную активность, соответственно увеличивая или уменьшая уровень цитокина в плазме крови и тем самым программируя путь реализации воспалительного ответа [2; 9; 43–45; 59; 74; 96; 131].

В связи с этим изучение многоуровневой структуры цитокиновой сети, расшифровка механизмов регуляции функциональной активности про- и противовоспалительных цитокинов и генетического контроля противовоспалительного ответа могут приблизить нас к решению проблемы предикции осложнений беременности, ассоциированных с воспалительным фактором, таких как ПРПО при недоношенной беременности.

Степень разработанности темы

Тема исследования недостаточно представлена как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе. Работы по оптимизации тактики ведения беременных с ПРПО при недоношенной беременности известны, но однозначного решения проблемы все еще нет: отсутствуют единые критерии родоразрешения данных пациенток, разнятся взгляды на длительность пролонгирования беременности и другие важные аспекты проблемы ПРПО, влияющие на перинатальные исходы.

Более 30% пери- и неонатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах связаны с беременностью, осложненной ПРПО [1; 3]. В структуре заболеваемости и смертности новорожденных при ПРПО основное место занимают синдром дыхательных расстройств (СДР) (до 54%), сепсис новорожденных (до 70%), гипоксическое поражение головного мозга и внутрижелудочковые кровоизлияния. Сепсис новорожденных, родившихся от

матерей с ПРПО, трудно поддается лечению и вносит большой вклад в перинатальную смертность.

В то время как для диагностики ПРПО разработаны и внедрены в практическую деятельность достоверные тесты, основанные на обнаружении во влагалище плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1), до сих пор не существует метода, позволяющего эффективно прогнозировать риск ПРПО на раннем сроке беременности до его наступления.

За последние годы в отечественной и зарубежной литературе появилось множество работ по исследованию роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ПРПО. Экспертами, занимающимися проблемой ПРПО, доказано, что при таком осложнении беременности происходит изменение цитокинового профиля у беременной как на системном, так и на локальном уровне регуляции. Показана ценность определения регуляторных пептидов в биологических жидкостях и тканях для прогнозирования риска и исходов при преждевременных родах.

По-прежнему не установлены молекулярно-генетические маркеры ПРПО, приводящие к известным изменениям цитокинового профиля беременных. При генетически детерминированном гиперергическом воспалительном ответе, при воздействии триггерного фактора запускается цитокиновый каскад, приводящий к истончению плодных оболочек и их преждевременному разрыву.

Изучение генетической предрасположенности к воспалительному ответу с учетом полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов, влияющих на транскриптомную активность, представляет не только научный, но и практический интерес для определения тактики ведения беременности при ПРПО при недоношенной беременности в сверхранние сроки преждевременных родов. Кроме того, знание генетических маркеров высокого риска ПРПО позволит еще на предгравидарном этапе или на раннем сроке беременности спрогнозировать риск данного осложнения и спланировать персонализированный алгоритм ведения наступившей беременности.

Все вышесказанное позволило сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения недоношенной беременности в 22–27 недель 6 дней, ассоциированной с преждевременным разрывом плодных оболочек, с учетом системного и локального цитокинового профиля матери для улучшения перинатального исхода.

Задачи исследования

1. Установить клинико-anamнестические, молекулярно-генетические предикторы сверхранных преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней.

2. Проанализировать особенности про- и противовоспалительных цитокинов на системном и локальном уровнях регуляции иммунного ответа у беременных в сроке от 22 до 28 недель в зависимости от перинатальных исходов.

3. Оценить вклад полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов (IFN γ , IL10, IL12, IL18, IL1 β , IL6, IL8, TNF α) в транскриптомную активность генов у беременных в 22–27 недель 6 дней при различных перинатальных исходах.

4. Установить влияние тактики ведения беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней и метода родоразрешения на перинатальную заболеваемость (сепсис новорожденных, внутрижелудочковые кровоизлияния) и смертность.

5. На основании полученных результатов разработать новые подходы к профилактике неблагоприятных перинатальных исходов при преждевременных родах, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней.

Научная новизна работы

На основании оценки перинатальных исходов, а также многоуровневых исследований системного и локального цитокинового профиля у беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней:

– рассчитана вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, основанная на определении в крови у женщин полиморфизма провоспалительного цитокина IL18: -137G>C и концентрации в сыворотке крови провоспалительных (IL1 β , IL8, IFN γ) и противовоспалительного (IL10) цитокинов, позволяющая выделить высокую группу риска данного осложнения при превышении значения функции (P) $\geq 0,5$;

– расширены представления о факторах риска наступления преждевременных родов, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней: выявлен молекулярно-генетический маркер (генотип матери CC гена IL18: -137G>C), повышающий риск сверхранных преждевременных родов в 5,6 раза ($p = 0,001$);

– обнаружено, что гомозиготное состояние полиморфного варианта гена IL-18 в позиции -137G>C у беременных с преждевременными родами, связанными с преждевременным разрывом плодных оболочек, ассоциировано с повышением уровня IL-18 в их крови, что подчеркивает функциональное состояние гена;

– выявлено, что у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней в нижних отделах репродуктивного тракта отмечается повышение уровней экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов (IL1 β - на 24%, TNF α – на 97%), Toll-подобного рецептора 4-го класса (на 77%), β 2-микроглобулина (на 51 %); увеличение концентрации в крови провоспалительных цитокинов (IL18 – на 60%, IFN γ – на 72%, TNF α – на 22%) и снижение уровня противовоспалительного цитокина IL10 (на 32%);

– установлено, что предикторами сепсиса новорожденных от матерей со сверхранными преждевременными родами при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней являются: безводный период более двух суток (ОШ

4,1), выраженное маловодие (индекс амниотической жидкости менее 1-го перцентиля) на момент родоразрешения (ОШ 5,1); генотип матери СС гена IL18: -137G>C (ОШ 12,2).

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлен факт молекулярно-генетической детерминированности сверхранних преждевременных родов, ассоциированных с ПРПО, выражающейся в потенцировании избирательного повышения продукции определенных провоспалительных цитокинов во втором триместре беременности, при котором создаются условия, обеспечивающие формирование морфофункциональной основы для возникновения дефицитарных процессов в плодных оболочках с последующей реализацией их несостоятельности.

На основании полученных данных разработаны мероприятия, направленные на снижение частоты возникновения сепсиса у недоношенных новорожденных, заключающиеся в пролонгировании беременности не более двух суток после установки диагноза «преждевременный разрыв плодных оболочек» при индексе амниотической жидкости более 1-го перцентиля при наличии у матери генотипа СС IL18: -137G>C.

При развитии преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней у беременных с генотипом GG IL18: -137G>C рекомендуется пролонгирование беременности до срока ранних преждевременных родов (28–31 неделя 6 дней) с целью снижения перинатальной и неонатальной смертности.

Практическая значимость работы заключается в предложенном расчете вероятности преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней при интактных плодных оболочках, основанном на определении в крови у женщин полиморфизма провоспалительного цитокина IL18: -137G>C и концентрации в сыворотке крови провоспалительных (IL1 β , IL8, IFN γ) и противовоспалительного (IL10) цитокинов, позволяющем выделить высокую группу риска данного осложнения при превышении значения функции (P) $\geq 0,5$.

Полученные результаты могут быть использованы в работе отделений патологии беременности, родильных стационаров, а также в процессе преподавания на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских университетов.

Методология и методы исследования

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн исследования, представленный на рисунке 1.

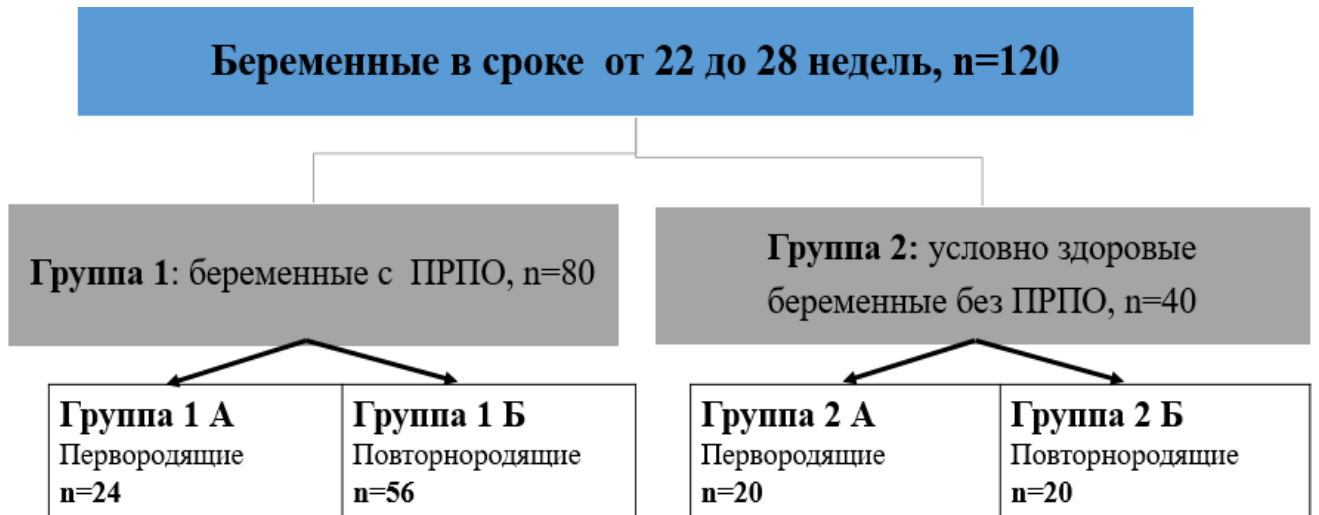
Исследование одобрено на заседании Локального независимого этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения (протокол заседания ЛНЭК № 19/16 от 04.10.2016).

Исследование выполнено в 2017–2019 гг. в ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, набор материала осуществлялся в отделении консультативной поликлиники и отделении патологии беременности Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр» (ГБУ РО «ПЦ»), лабораторные исследования выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Работа выполнена в рамках государственного задания «Стратегия снижения перинатальной смертности в группе беременных со сверхранными преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек», № госрегистрации АААА-А18-118013090209-8 от 30.01.2018.

В исследование было включено 120 беременных женщин в сроке беременности от 22 до 28 недель. Группу 1 составили 80 беременных с ПРПО в сроке от 22 до 28 недель, в группу 2 вошли 40 беременных с физиологически протекающей беременностью, без ПРПО. В зависимости от паритета обе группы были разделены на подгруппы: группа 1 – на группу 1А (первородящие, $n = 24$) и группу 1Б (повторнородящие, $n = 56$); группа 2 – на группу 2А (первородящие, $n = 20$) и группу 2Б (повторнородящие, $n = 20$). Обе группы были сопоставимы по количеству перво- и повторнородящих (см. рисунок 1). Критериями диагностики

ПРПО явились: подтекание околоплодных вод при осмотре в стерильных зеркалах, положительный нитрозиновый тест, определение индекса амниотической жидкости путем ультразвукового исследования.



Этапы исследования:

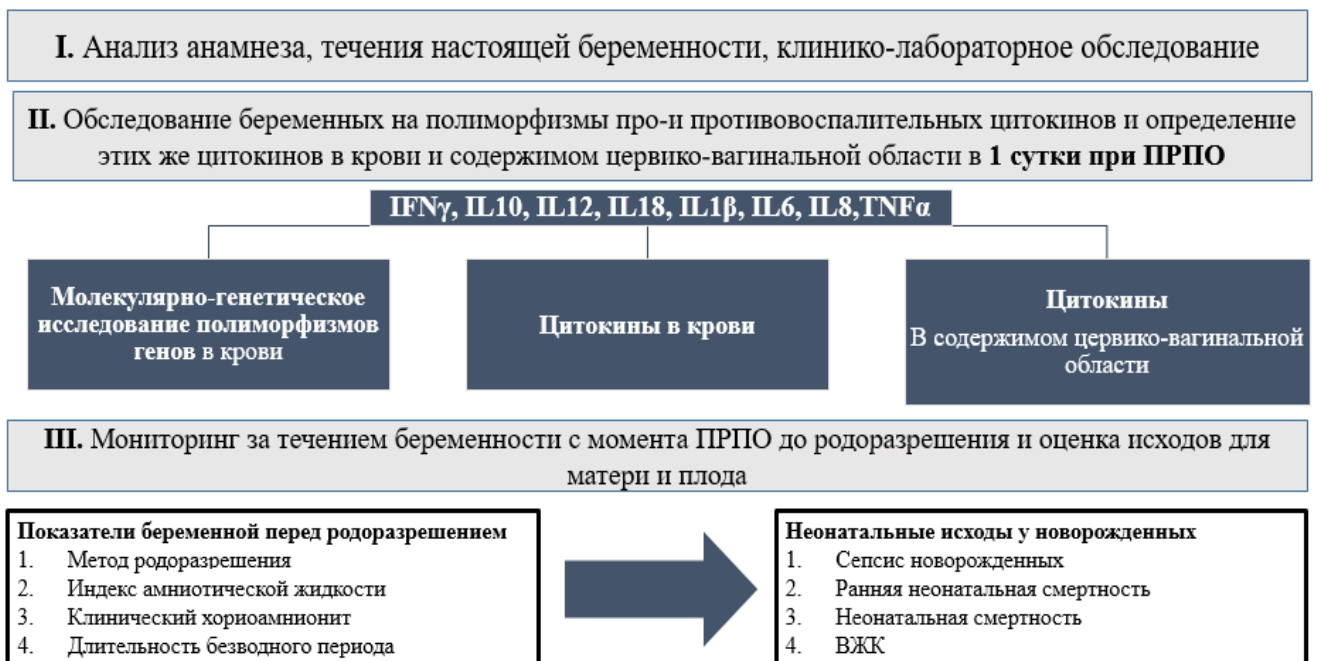


Рисунок 1 – Дизайн исследования. Проспективное исследование случай-контроль

Критерии включения в исследование: срок беременности от 22 до 28 недель, одноплодная беременность. Критерий невключения в исследование: срок

беременности более 28 недель, многоплодная беременность. Критерии исключения из исследования: хромосомные аномалии плода, подтвержденные во время беременности с помощью молекулярного кариотипирования; подтвержденные наследственные заболевания плода; врожденные пороки плода, установленные в течение беременности; многоплодная беременность; онкологические заболевания беременной; тяжелая экстрагенитальная патология беременной; инфекции, передаваемые половым путем (острая фаза воспаления); беременность, наступившая вследствие вспомогательных репродуктивных технологий.

Всем пациенткам, включенным в исследование, выполнены лечебные и диагностические мероприятия в объеме, предусмотренном действующим на момент исследования приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н и письмом Минздрава России от 17.12.2013 № 15-4/10/2-9480 «Преждевременные роды».

Из клинических данных анализировали: срок беременности на момент родоразрешения, длительность безводного промежутка, индекс амниотической жидкости перед родоразрешением, признаки клинического хориоамнионита, способ родоразрешения.

Из числа специальных лабораторных методов были использованы:

– метод количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием реагента «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) для оценки качественного и количественного состава биоценоза влагалища. «Фемофлор 16» позволяет из одной биопробы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выполнить количественную оценку общей бактериальной массы, нормофлоры (лактобациллы, типичные для урогенитального тракта женщин) и комплекса аэробных и анаэробных микроорганизмов, микоплазм, грибов рода *Candida*, ассоциированных с развитием специфических и неспецифических вульвовагинитов, а также бактериального вагиноза. С помощью тест-системы «Фемофлор 16» по соотношению лактобактерий и условно патогенной микрофлоры (УПМ, аэробной и анаэробной) выделяли: абсолютный нормоценоз (> 80% лактобактерии, < 10 УПМ), условный нормоценоз (> 80% лактобактерии, > 10 УПМ), умеренный

аэробный дисбиоз (лактобактерии 20–80%, > 10% аэробов, < 10% анаэробов), умеренный анаэробный дисбиоз (лактобактерии 20–80%, < 10% аэробов, > 10% анаэробов), умеренный смешанный дисбиоз (лактобактерии 20–80%, > 10% аэробов, > 10% анаэробов), выраженный аэробный дисбиоз (лактобактерии < 20%, > 10% аэробов, < 10% анаэробов), выраженный анаэробный дисбиоз (лактобактерии < 20%, < 10% аэробов, > 10% анаэробов), выраженный смешанный дисбиоз (лактобактерии < 20%, > 10% аэробов, > 10% анаэробов). При анализе микрофлоры в структуре системы «Фемофлор 16» выполняли оценку количества следующих групп микроорганизмов: нормофлора – *Lactobacillus* spp.; аэробные микроорганизмы (факультативно анаэробные) – сем. *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.; анаэробные микроорганизмы (облигатно анаэробные) – *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*; дрожжеподобные грибы – *Candida* spp.; микоплазмы – *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* (*urealyticum* + *parvum*); патогенные микроорганизмы – *Mycoplasma genitalium*;

– молекулярно-генетический анализ для определения полиморфизмов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL1 β , IL6, IL8, IL2, IFN γ , IL10, IL12 β , IL18, TNF α): с помощью комплекта реагентов «ПРОБА-ГС-ПЛЮС» («ДНК-Технология», Россия) выполняли выделение геномной ДНК из периферической венозной крови, стабилизированной ЭДТА; коммерческими наборами («ДНК-Технология», Россия) определяли однонуклеотидные полиморфизмы: IFNG: 874T>A, IL10: -1082G>A, IL10: -592A>C, IL10: -819C>T, IL12B: -1188C>A, IL18: -137G>C, IL18: -607G>T, IL18: -656A>C, IL1 β : -31T>C, IL1 β : 3953C>T, IL1 β : -511C>T, IL6: -174G>C, IL8: -251A>T, TNF: -238G>A, TNF: -308G>A методом ПЦР в реальном времени с помощью детектирующего амплификатора «ДТлайт» («ДНК-Технология», Россия);

– метод ПЦР в режиме реального времени с использованием системы «ИммуноКвантэкс»® («ДНК-Технология», Россия) с целью определения профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта у женщин для оценки локального воспалительного ответа: одним из показателей системы является индекс воспаления, кроме того, в структуру системы «ИммуноКвантэкс»® включено исследование таких показателей локального воспалительного ответа, как экспрессия мРНК гена интерлейкина 1β (IL 1β), интерлейкина 10 (IL10), интерлейкина 18 (IL18), фактор некроза опухоли α (TNF α), Toll-подобный рецептор 4-го класса (TLR4), β 2-микроглобулин (B2M). Индекс воспаления может принимать значения от 0 до 100%, при этом значение индекса воспаления менее 50% интерпретируется как низкое и свидетельствует об отсутствии локальной воспалительной реакции; значение индекса воспаления от 50 до 60% свидетельствует о промежуточном результате и говорит о том, что воспалительная реакция в данном случае не может быть исключена; индекс воспаления более 60% – это высокое значение, говорящее о том, что имеет место выявленная локальная воспалительная реакция;

– метод иммуноферментного анализа для определения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL 1β , IL6, IL8, IL2, IFN γ , IL10, IL12 β , IL18, TNF α) в сыворотке крови коммерческими наборами (АО «Вектор Бест», Россия) с использованием анализатора Wallac 1420 Multilaber Counter (Victor-2) (PerkinElmer, Финляндия) с помощью коммерческих наборов (АО «Вектор Бест», Россия). Образцы крови, забранные в вакуумные пробирки с активатором свертывания (кремнезем (SiO $_2$)), центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 минут при температуре 25 °С. Полученную сыворотку аликвотировали и хранили при –70 °С. После однократного размораживания методом ИФА определяли концентрацию цитокинов в сыворотке крови заявленными наборами.

После рождения оценивали: пол и массу тела новорожденного; состояние ребенка по шкале Апгар на 1-й, 5-й и 10-й минуте, шкале Даунс; время нахождения

в отделении реанимации и интенсивной терапии недоношенных новорожденных, наличие внутриутробного инфицирования, выживаемость.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23, с использованием следующих критериев: непараметрический U-критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 Пирсона, точный двусторонний критерий Фишера, логистическая регрессия с расчетом относительного риска и отношения шансов [180]. Для статистического анализа полученных данных привлекался сотрудник кафедры медицинской и биологической физики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения важнейших заболеваний женщины, матери и ребенка» ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Присутствовали на заседании 20 человек. Результаты голосования: за – 20 человек, против – 0, воздержалось – 0, протокол № 3 от 11.05.2021.

Личное участие автора

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна и плана исследования, обследовании пациенток по установленному плану исследования, анализе медицинской документации. Самостоятельно выполнен сбор, обработка и анализ полученного материала, формулировка основных положений диссертационной работы, подготовка научных публикаций, текста диссертации и автореферата.

Положения, выносимые на защиту

1. Ассоциированными со сверхранными и ранними преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, являются: преждевременные роды в анамнезе (ОШ 7,6), рецидивирующая угроза выкидыша с ретрохориальной гематомой в первом

триместре (ОШ 13,3), патологические выделения из половых путей с 12-й по 22-ю неделю, ассоциированные с вагинитом (ОШ 3,0), наличие полиморфного варианта (генотип СС) провоспалительного гена IL18: -137G>C (ОШ 5,6) в крови беременной.

2. Системный цитокиновый профиль у беременных при преждевременном излитии околоплодных вод в 22–27 недель 6 дней характеризуется повышенным уровнем провоспалительных цитокинов: IL18 (на 60%), IFN γ (на 72%), TNF α (на 22%) и сниженным уровнем противовоспалительного цитокина IL10 (на 32%) в крови; локальный цитокиновый профиль характеризуется повышением уровня экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов (IL1 β – на 24%, TNF α – на 97%), Toll-подобного рецептора 4-го класса (на 77%), β 2-микроглобулина (на 51%) и высоким уровнем индекса воспаления (85%) в нижнем отделе репродуктивного тракта.

3. Факторами риска развития сепсиса новорожденных от матерей с преждевременным разрывом плодных оболочек, родивших до 28 недель, являются: безводный период более двух суток (ОШ 4,1), выраженное маловодие (индекс амниотической жидкости менее 1-го перцентиля) на момент родоразрешения (ОШ 5,1), генотип матери СС гена IL18: -137G>C (ОШ 12,2); у родивших в сроки 28–31 неделя 6 дней – хориоамнионит с клиническими проявлениями. Пролонгирование беременности при случившемся преждевременном разрыве плодных оболочек до срока ранних преждевременных родов (28–31 неделя 6 дней) приводит к снижению перинатальной смертности в 1,5 раза, неонатальной смертности – в 2,5 раза по сравнению с родоразрешением в сроке сверхранних родов (до 28 недель).

Внедрение результатов исследования в практику

Практические рекомендации внедрены в работу поликлинического подразделения, отделения патологии беременности ГБУ РО «ПЦ».

Основные положения научно-квалификационной работы используются при подготовке информационных писем для регионов Ростовской области в структуре работы консультативно-диагностического центра ГБУ РО «ПЦ», а также при

подготовке лекционного материала Центра симуляционного обучения ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения данной работы неоднократно представлены на конференциях различного уровня:

- XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» и VI Съезд акушеров-гинекологов России (Москва, 26–28 сентября 2018 г.);
- FIGO, World Congress of Gynecology and Obstetrics (2018 г.);
- V Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 7–9 февраля 2019 г.);
- XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 21–24 января 2020 г.);
- V Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы. Весенние чтения» (Москва, 12–14 марта 2020 г.);
- RCOG World congress (Маскат, Оман, 25–28 марта 2020 г.).

Публикации

По результатам выполненных исследований опубликовано 11 печатных работ, из них 7 – в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК; патент на изобретение № 2752550 «Способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке до 28 недель беременности», дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ – 29.07.2021.

Объем и структура работы

Объем работы составляет 109 страниц компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и

списка литературы (183 источника, из них 89 отечественных и 94 зарубежных), содержит 16 таблиц, 8 рисунков и 2 приложения.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

1.1 Структура плодных оболочек при физиологически протекающей беременности и при преждевременном разрыве плодных оболочек в недоношенном сроке гестации

В течение всей беременности происходит рост матки, плода, а также нарастание количества околоплодных вод к середине беременности и постепенное снижение количества околоплодных вод к достижению доношенного срока. Все это является физиологическим процессом. Растущий плод окружен околоплодными водами, заключенными в плодные оболочки (амнион и хорион), имеющие связь с материнским организмом через плаценту и децидуальный слой. Это уникальное состояние гомеостаза сохраняется до достижения физиологической зрелости организма плода и готовности организма матери к родам.

Начало спонтанной родовой деятельности связано с этапами подготовки организма матери и плода к родам, включающими созревание родовых путей, физиологическое истончение плодных оболочек, маточные сокращения. В большом проценте случаев физиологически протекающих родов раскрытие шейки матки, сочетающееся с регулярной родовой деятельностью, вызывает разрыв оболочек плода на пике одной из схваток. Но очевидно, что перед этим происходит предварительное размягчение плодных оболочек, так как часто плодные оболочки разрываются до начала родовой деятельности [5; 98; 103; 172].

Аваскулярный амнион, лежащий между амниотической жидкостью и хорионом, состоит из пяти слоев: амниотического эпителия, базальной мембраны, компактного слоя, слоя фибробластов и губчатого слоя. Хорион имеет в своей

структуре ретикулярный слой и базальную мембрану на ложе из трофобластов, обращенных к децидуальной оболочке. Хотя хорион толще амниона, прочность оболочек плода обусловлена главным образом амниотической мембраной. Сила амниона обеспечивается в основном компактным слоем, богатым коллагеном I и III типов, при этом количество коллагена типов V, VI и VII значительно меньше. Однако именно коллаген V, VI и VII типов важен для прочности мембраны, поскольку эти виды обеспечивают основу и опору для других внеклеточных компонентов. Немаловажно, что уникальные свойства плодных оболочек реализуются посредством определенного пространственного расположения структурных компонентов, а также благодаря наличию в составе таких веществ, как эластины, микрофибриллы, фибронектины [65; 75; 102; 121; 123; 159; 164; 179].

Моделирование составных слоев оболочек плода в различных физиологических условиях позволило оценить значимость толщины межоболочечного пространства между амнионом и хорионом. Установлено, что уменьшение толщины жидкостного пространства между хорионом и амнионом приводит к увеличению мембранного напряжения, что влечет за собой увеличение риска преждевременного разрыва оболочек. Ближе к 37 неделям беременности в плодных оболочках нижнего маточного сегмента появляется истонченная зона в области, перекрывающей шейку матки, что обусловлено ремоделированием коллагена и других компонентов межклеточного матрикса, а также активизацией апоптоза. Наличие «тонкой» области в плодных оболочках играет важную роль в своевременном начале спонтанной родовой деятельности и физиологическом течении процесса родов [42; 102; 158].

При недоношенной беременности плодные оболочки также имеют уязвимую область, но в норме она обладает достаточной прочностью для обеспечения пролонгирования гестации до доношенного срока [75]. Формирование патологического воспалительного каскада любой этиологии индуцирует синтез

медиаторов и, как следствие, массивную гибель клеток, отвечающих за поддержание целостности плодных оболочек [76; 132; 173].

Таким образом, учитывая сложный структурный состав и механизм функционирования плодных оболочек, а также длительный процесс ремоделирования мембран перед их разрывом, можно предположить, что этиологический компонент преждевременного истончения и разрыва плодных оболочек многогранен и существует множество механизмов для его реализации.

1.2 Патогенетические варианты преждевременного разрыва плодных оболочек

Распространенность ПРПО варьируется от 2 до 15% всех беременностей и является ведущей причиной ПР [28; 48; 49; 79; 141]. Период от нарушения целостности плодных оболочек до начала родовой деятельности называется латентным периодом, длительность которого обратно пропорциональна сроку беременности [1; 4; 13; 15; 116; 128; 146].

По МКБ-10 ПРПО соответствует код О42. Имеется градация в зависимости от начала развития родовой деятельности после свершившегося ПРПО: О42.0 – ПРПО, начало родов в последующие 24 часа; О42.1 – ПРПО, начало родов после 24-часового безводного периода; О42.2 – ПРПО, задержка родов, связанная с проводимой терапией; О42.9 – ПРПО неуточненный.

Однако основным критерием ПРПО, который определяет исход данного осложнения беременности, является срок гестации, в котором данное осложнение произошло [41; 86; 91; 178]. ПРПО в зависимости от срока беременности, в котором произошел разрыв плодных оболочек, разделяется на две категории: случившийся при недоношенной беременности (до 37-й недели беременности) и случившийся при доношенной беременности (после 37-й недели беременности). Если провести параллель между двумя данными классификациями, то в большинстве случаев

ПРПО, произошедшему в сроке до 28 недель, будет соответствовать код МКБ-10 О42.2, поскольку в данном сроке все силы направлены на пролонгирование беременности.

ПРПО, сопровождаемый преждевременными родами, является основной причиной заболеваемости и смертности в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных [33; 79; 107].

По сравнению с другими причинами преждевременных родов ПРПО связан с высоким риском гнойно-септических осложнений у матери и плода и тем самым коррелирует с высоким уровнем неонатальной заболеваемости и смертности. Внутриутробное инфицирование плода сопряжено с более высокими показателями антенатальной гибели плода, врожденным сепсисом и некротическим энтероколитом плода [30; 50; 51; 92; 111; 124; 136].

Ежегодно во всем мире происходит 4 млн случаев смерти новорожденных, и примерно треть из них вызвана инфекциями. Сепсис и бактериальный менингит продолжают оставаться одной из основных причин неонатальной смертности, особенно среди новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении от матерей, беременность которых осложнилась ПРПО [34; 57; 84; 117; 142; 143; 152].

Значимая роль в патогенезе ПРПО при недоношенной беременности отводится механо-биологическим свойствам плодных оболочек [17; 75; 102; 119; 159; 172]. По мнению ряда исследователей, ведущим патоморфологическим проявлением разрыва мембран является ремоделирование нитей коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса плодных оболочек, которые по тем или иным причинам изменяют свои свойства, что ведет к несвоевременному разрыву мембран [42; 123].

Имеются данные, позволяющие предположить, что ПРПО происходит вследствие вторичного повреждения коллагена. Окислительный стресс, вызванный повышенным образованием активных форм кислорода и/или истощением

антиоксидантов, может разрушать коллаген и вызывать преждевременный разрыв мембран. У пациентов с ПРПО выявлено значимо большее количество клеток с поврежденной вследствие окислительного стресса ДНК, активированной стресскиназой, и признаками апоптоза [53; 66; 99; 133; 170].

Увеличение скорости деградации коллагена плодных оболочек можно объяснить ферментативным разрушением молекулы коллагена. В экспериментах *in vivo* было показано, что перерастяжение плодных оболочек способствует увеличению восприимчивости компонентов внеклеточного матрикса к ферментативному расщеплению. Если это явление по каким-либо причинам наблюдается в амнионе, то быстрое разрушение коллагеновых волокон может в итоге привести к катастрофическому разрушению ткани в целом [26; 27; 53; 129; 150].

Долгое время считалось, что инфекционно-воспалительный фактор выступает основным в генезе ПРПО при недоношенной беременности [12; 24; 168]. Именно инфекционно-воспалительный фактор является наиболее изученным компонентом патогенеза ПРПО. Косвенным доказательством значимой роли инфекционно-воспалительного фактора является высокая частота развития хориоамнионита у беременных с ПРПО. Гистологический хориоамнионит наблюдается почти в 50% всех случаев ПРПО, возникающих до 34 недель беременности, а частота клинического хориоамнионита даже при коротком латентном периоде (менее семи дней в 75,7%) составляет 17,8% [88; 90; 108; 117; 182]. Если говорить о видовой структуре возбудителя, то по-прежнему вопрос диагностики актуален, и связано это не столько с самим фактом верификации возбудителя, сколько с формированием штаммов, резистентных к антибактериальным лекарственным препаратам. Работы последних лет показали, что культуральные исследования реже выявляют микроорганизмы (34%) по сравнению с методом ПЦР (45%) [46; 85].

К предполагаемым этиологически важным микроорганизмам, обнаруживаемым при ПРПО, относят *Sneathia amnii*, коагулазо-негативный *Staphylococcus*, *Streptococcus viridans*. Вирусная инвазия в амниотическую полость выявляется в редких случаях [20; 22; 40; 58; 68; 81; 115]. Кроме того, стоит отметить следующую закономерность: чем меньше гестационный возраст при ПРПО, тем выше вероятность микробного воспаления. После 33 недель беременности большинство случаев ПРПО уже не связано с интраамниотическим воспалением [163].

Патогенез ПРПО при инфекционно-воспалительном факторе объясняют тем, что колонизация влагалища патогенными микроорганизмами активирует локальный (в нижнем отделе репродуктивного тракта и плодных оболочках) иммунный ответ, индуцируя воспалительный каскад, что приводит к ремоделированию мембран и ПРПО [16; 19; 21; 36].

В качестве еще одного патогенетического фактора ПРПО в настоящее время рассматривается децидуальное кровотечение [10; 28; 38; 42; 100; 119; 155]. Вагинальное кровотечение с формированием гематомы в первом триместре является важным предиктором ряда осложнений беременности, в том числе и ПРПО.

Установлено, что кровоизлияния с формированием гематомы на ранних сроках беременности наблюдались у 40% женщин с ПРПО и у 1% женщин, родивших в срок [123; 145]. Вагинальное кровотечение в первом триместре повышает риск ПРПО в 1,18 раза [157], а рецидив кровотечения – в 7 раз [18]. Механизм разрыва околоплодных оболочек связывают с действием тромбина. Однако предполагаемый патогенез не связан с рецепторами к тромбину, активируемыми протеазами (PARs-1, -2, -3, -4), так как они отсутствуют в ткани амниона или в амниотических клетках.

Выявлено, что тромбин способствует превращению проформы матричной металлопротеиназы-2, находящейся в межклеточном матриксе амниона, в

множественные активные формы [126; 127; 145]. Кроме того, показано, что тромбин способен «растворять» компоненты межклеточного матрикса амниона. Возможно, что при больших кровотечениях достаточное количество тромбина может проникнуть через хорион и непосредственно воздействовать на амнион, разрушая его. Опосредованное воздействие децидуальных кровоизлияний также может быть связано с выбросом большого количества простагландинов, высокой утеротонической активностью тромбина и наличием питательной среды для роста бактериальной микрофлоры [66; 77; 82].

Все проанализированные этиологические факторы, будь то асептическое воспаление, отслойка или воздействие инфекционного фактора, так или иначе ведут к выработке медиаторов воспаления и запуску каскада воспалительных реакций.

Воспалительные медиаторы являются одним из важных звеньев в цепочке, ведущей к ПРПО. Их биосинтез является частью физиологического защитного механизма организма матери в ответ на вторжение патогенных микроорганизмов. К таким веществам относятся простагландины, цитокины (интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли (TNF)), протеиназы (матричные металлопротеиназы (ММР), эластазы, катепсины), играющие ведущую роль в процессе истончения плодных оболочек и апоптозе [21; 22; 58; 62; 120; 122; 150].

Все рассмотренные выше этиологические факторы ПРПО (окислительный стресс, механическое воздействие, инфекционно-воспалительный фактор, децидуальное кровотечение) имеют материнское происхождение, и долгое время действительно считалось, что воспалительный процесс, приводящий к ПР, всегда имеет материнскую этиологию [61; 63; 69; 165]. Однако ряд исследований доказывает роль воспалительной реакции плода в развитии ПР и ПРПО [22; 23; 58; 95; 109; 120]. Заглатывание плодом инфицированной амниотической жидкости ведет к заселению кишечника различными микроорганизмами, что может вызывать воспалительный ответ и индуцировать ПР [84; 94; 151; 152; 161]. Ряд

воспалительных каскадов, начинающихся в организме плода, ведет непосредственно к ПРПО. Было обнаружено, что в крови плодов с разрывом плодных оболочек при ПР имеются повышенные концентрации фермента MMP-9 и цитокина IL6, участвующих в механизмах разрыва мембран, и более низкие концентрации IL1 β , растворимых рецепторов TNF (sTNF-R1 и sTNF-R2), чем у плодов с ПР и интактными оболочками. Действительно, здесь уместно вспомнить о том, что воспалительный процесс любой этиологии индуцирует синтез воспалительных медиаторов, повреждающих плодные оболочки, приводя к их разрыву [7; 14; 18; 21; 29; 97; 105; 106; 130; 139; 140].

Плодные оболочки имеют сложную структуру и участвуют в обменных процессах, регулирующих состав амниотической жидкости, тем самым влияя на состояние плода [65; 75; 102; 123]. Целостность плодных оболочек обеспечивает гомеостаз плода. ПРПО приводит к досрочному завершению беременности, рождению незрелого плода, развитию внутриутробной инфекции. Основная патогенетически значимая роль в механизмах ПРПО отводится факторам, индуцирующим апоптоз и ремоделирование коллагена и компонентов межклеточного матрикса.

Процессы, ведущие к запуску патологического каскада образования воспалительных медиаторов, вероятнее всего, являются полиэтиологическими и, воздействуя перекрестно, способствуют истончению плодных оболочек, приводя к их преждевременному разрыву. Изучение этих процессов имеет важное значение для понимания патологических механизмов, лежащих в основе ПРПО и преждевременных родов, поскольку является первым шагом на пути к разработке патогенетически обоснованной профилактики данного осложнения.

1.3 Современные представления о воспалительном ответе у женщин с преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек

По данным литературы, основным патогенетическим механизмом развития ПРПО является инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, что свидетельствует о восходящем пути инфицирования [24; 119]. Кроме того, говоря о патогенезе ПР, нельзя игнорировать некоторые про- и противовоспалительные цитокины, роль которых изучена достаточно хорошо [14; 16; 21; 29; 36; 61; 64; 82; 129]. Показана ценность определения этих регуляторных пептидов в биологических жидкостях и тканях для прогнозирования риска и исходов при ПР.

Так, повышение уровня IL6, определяемое как критерий воспалительного ответа у беременных с ПРПО, было выявлено в амниотической жидкости, пуповинной крови, отделяемом из цервикального канала [18; 62; 97; 105; 106; 108; 110; 130; 132; 139]. Также было обнаружено повышение уровня IL8 [90; 105]. J. Zhu с соавт. было обнаружено повышение экспрессии NOD-подобного рецептора-3 (NLRP3), а также активированной им каспазы-1 (IL1) в оболочках, окружающих плод, и тканях плаценты беременных с ПРПО [120]. По сравнению с группой женщин с физиологически протекающей беременностью, а также с группой беременных с дородовым излитием околоплодных вод в срок экспрессия NLRP3 и IL1 в плодных оболочках и тканях плаценты была значительно увеличена, что указывает на то, что NLRP3 и IL1 могут быть связаны с возникновением и развитием ПРПО. Другими исследователями при изучении разрыва плодных оболочек в доношенном сроке было показано, что высокая экспрессия каспазы-3 (IL3) и AIF и низкая экспрессия Bcl-2, отвечающих за апоптоз, также являются факторами риска ПРПО [120; 174; 183].

Очевидное участие медиаторов воспаления в патогенезе ПРПО подтверждается и повышенной экспрессией С-реактивного белка, синтезируемого

в ответ на действие провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF α) [29; 105; 106; 108; 110; 130; 137; 138].

Все больше внимания привлекает роль матричных металлопротеиназ (ММР), находящихся в децидуальном слое, плодных оболочках и околоплодных водах. Еще 20 лет назад R. Romero с соавт. было проведено несколько исследований, подтверждающих причастность ММР к механизму ПРПО [163]. Конкретный триггер, секретлируемый хориальными клетками для индукции экспрессии различных ММР, неизвестен, но бактериальные продукты и/или провоспалительные цитокины, IL1 β и фактор некроза опухоли (TNF α) могут действовать как паракринные или аутокринные сигналы для металлопротеиназ во время беременности, осложненной интраамниотической инфекцией, что частично было показано на примере ММР-9. Также доказано, что липополисахарид, образующийся после внедрения инфекционного агента, стимулирует высвобождение ММР-3 из плодных оболочек. Позднее было обнаружено, что ММР-3 и ММР-9 связаны: эндогенная ММР-3 играет главную роль в процессе активации ММР-9; вероятно, они являются основными участниками запуска процессов деградации при участии инфекционного фактора [140; 145; 150; 175].

Однако отсутствуют сведения о практическом значении оценки локального врожденного иммунного статуса в генезе ПРПО при преждевременных родах и его роли при следующей беременности. Поиск предикторов преждевременных родов с учетом особенностей врожденного иммунитета представляет не только научный, но и практический интерес, поскольку при наличии у двух пациентов идентичного микробиома в том или ином локусе активация воспалительного каскада происходит не всегда, а это наводит на мысль о том, что воспалительный ответ является генетически детерминированным. Теория о генетически детерминированном воспалительном ответе предусматривает три пути реализации воспалительного ответа при попадании в организм инфекции. Первый путь – достаточный воспалительный ответ и, как следствие, элиминация микроорганизма

и выздоровление; второй путь – гипоэргический воспалительный ответ, приводящий к стремительному инфицированию как матери, так и плода и гибели одного из них или обоих; и третий путь – гиперергический воспалительный ответ, приводящий к повреждению тканей и, как следствие, преждевременному изгнанию плода из матки [9; 16; 17; 21; 59; 96; 99; 104; 114; 125; 135].

Нарушение биоценоза влагалища – известный фактор риска акушерских и перинатальных осложнений [12; 67; 20; 34; 40; 54–56; 112; 148]. Распространение бактерий из влагалища восходящим путем приводит последовательно сначала к поражению плодных оболочек, затем к микробной колонизации околоплодных вод и, как следствие, к преждевременному излитию околоплодных вод и преждевременным родам. Восхождению инфекции способствует свойство условно патогенных микроорганизмов продуцировать ферменты, гидролизующие цервикальную слизь, а также способность целого ряда энзимов разрушать структуру плодных оболочек [24; 119].

Для поддержания антимикробной защиты в нижнем отделе репродуктивного тракта особое значение имеет баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Развитие воспаления происходит с участием цитокинов, являющихся эндогенными медиаторами и действующих практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления (гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, Т- и В-лимфоциты). Особую роль в поддержании баланса играет динамическое равновесие цитокинового профиля, связанное с активностью Th2- или Th1-звена иммунного ответа [99; 104].

Учитывая, что первичный воспалительный ответ на патогены опосредован специфическими Toll-подобными рецепторами (TLRs), активация которых происходит при взаимодействии с клеточной стенкой микроорганизмов, роль TLR4, несомненно, важна в генезе воспалительного ответа. Известно, что следствием активации Toll-подобных рецепторов является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов, являющихся

инициаторами лейкоцитарной реакции, что способствует дилатации шейки матки и повышению активности протеаз, а это, в свою очередь, может привести к разрыву плодных оболочек [25].

Первая линия иммунологической защиты, представленная элементами врожденного иммунитета, является дискредитированной у беременных с ПРПО [19; 21; 60; 99; 166]. Это приводит к тому, что при попадании патогенов или активации условно патогенных микроорганизмов в нижнем отделе репродуктивного тракта мгновенно происходит активация воспалительной реакции с вовлечением про- и противовоспалительных цитокинов, приводящая к разрыву плодных оболочек [7; 14; 17; 61; 69].

Фетоплацентарная система является неотъемлемым звеном как в генерировании физиологически протекающих процессов при беременности, так и в развитии гестационных осложнений. Известно, что немаловажная роль в генезе ПРПО принадлежит наследственным факторам. Генный полиморфизм факторов, формирующих фетоплацентарную систему, в ряде случаев определяет особенности функционирования этой системы [39; 43–45; 59; 103].

В норме при беременности соблюдается оптимальное равновесие провоспалительных (вырабатываемых Th1-клетками) и противовоспалительных (вырабатываемых Th2-клетками) цитокинов в фетоплацентарном комплексе [19; 21; 27; 36; 99].

Иммунологические нарушения, возникающие при ПРПО, могут быть обусловлены особенностями генотипа, в том числе и по генам цитокинов, которые кодируют молекулы эндогенных медиаторов межклеточных взаимодействий. Дисрегуляция в каскадных механизмах работы цитокинов, обусловленная в том числе и особенностями генотипа, может приводить к формированию неблагоприятных для развития беременности условий [43–45; 59; 96; 131]. Уровень экспрессии провоспалительных цитокинов во многом определяется генетически. В связи с этим изучение полиморфной структуры цитокиновой сети, расшифровка

механизмов регуляции функциональной активности клеток иммунной системы и генетического контроля иммунного ответа могут приблизить нас к решению проблемы предикции осложнений беременности, ассоциированных с воспалительным фактором.

Для многих генов про- и противовоспалительных цитокинов известны замены одиночных нуклеотидов (SNP, от англ. Single Nucleotide Polymorphism), которые располагаются в регуляторных участках генов и оказывают влияние на транскриптомную активность, соответственно увеличивая или уменьшая уровень цитокина в плазме крови [9; 59; 74].

Интерлейкин-18 (IL18) является одним из основных иммунорегулирующих цитокинов, участвующих в противовоспалительной защите организма. IL18 стимулирует продукцию $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL1, IL2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность НК-клеток. Таким образом, IL18 участвует в формировании клеточного и гуморального, врожденного и приобретенного иммунных ответов. У человека ген IL18 расположен в хромосоме 11q22.2-g22.3 [89].

Резюме: данные, приведенные в обзоре литературы, свидетельствуют о необходимости поиска ранних предикторов ПРПО. Поскольку в основе патогенетических механизмов формирования ПРПО лежит каскад гиперергических воспалительных реакций, опосредованных генетически детерминированной системой про- и противовоспалительных цитокинов, целесообразно их определение в биологических жидкостях и тканях у беременных на предгравидарном этапе или в раннем сроке гестации, что позволит улучшить прогнозирование и профилактику преждевременных родов вследствие ПРПО, а также улучшить перинатальные и неонатальные исходы.

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

2.1 Клинико-анамнестические данные и особенности течения беременности женщин, вошедших в исследование

Исследование выполнено в 2017–2019 гг. в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, набор материала осуществлялся в отделении поликлиники и отделении патологии Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Перинатальный центр», лабораторные исследования выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

В исследование было включено 120 беременных женщин в сроке беременности от 22 до 28 недель. Группу 1 (основную) составили 80 беременных с ПРПО в сроке от 22 до 28 недель, родоразрешенных преждевременно; в группу 2 (контрольную) вошли 40 беременных с физиологически протекающей беременностью, без ПРПО, родивших в доношенном сроке. Обе группы были сопоставимы по количеству первородящих и повторнородящих. Группа 1: первородящих (группа 1А) – $n = 24$ (30%), повторнородящих (группа 1Б) – $n = 56$ (70%); группа 2: первородящих (группа 2А) – $n = 20$ (50%), повторнородящих (группа 2Б) – $n = 20$ (50%) (рисунок 2).

Средний возраст беременных группы 1 составил $29,7 \pm 4,3$ года, группы 2 – $29,4 \pm 5,4$ года, группы сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). Средний срок беременности на момент включения в исследование (при установке диагноза: преждевременный разрыв плодных оболочек) составил 24 недели \pm 1 неделя 2 дня.

Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп анализировали по данным, указанным в обменной карте.

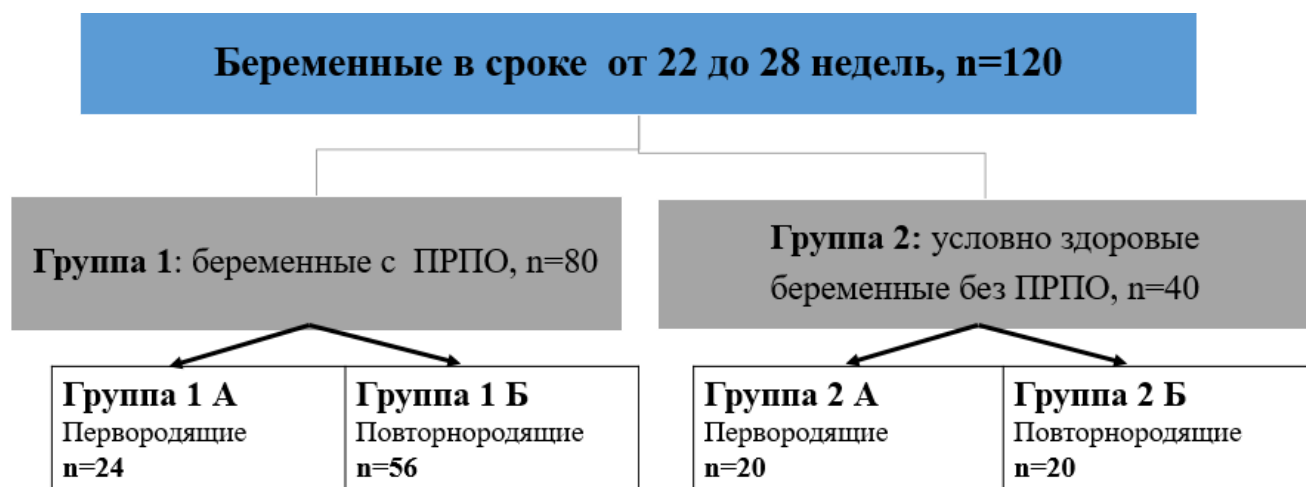


Рисунок 2 – Клинические группы беременных, вошедших в исследование

Один самопроизвольный выкидыш в анамнезе (до 12 недель) в группе 1 встречался у 20 пациенток (25%), в группе 2 – у 9 (24%); один поздний самопроизвольный выкидыш в анамнезе (от 12 до 21 недели 6 дней) в группе 1 – у 24 человек (30%), в группе 2 – у 6 (24%); одна неразвивающаяся беременность до 12 недель в анамнезе встречалась в группе 1 у 14 женщин (17%), в группе 2 – у 8 (20%); привычное невынашивание беременности в группе 1 было у 14 беременных (17%), в группе 2 – у 6 (15%); один медицинский аборт в анамнезе имел место у 28 женщин (35%) группы 1, у 18 пациенток (44%) группы 2; два и более медицинских аборта в анамнезе встречалось в группе 1 у 16 пациенток (20%), в группе 2 – у 10 (24%); кесарево сечение в анамнезе в группе 1 было у 15 женщин (19%), в группе 2 – у 6 (15%); операции на шейке матки в анамнезе были выполнены в группе 1 у 18 женщин (22%), в группе 2 – у 8 (20%) (таблица 1).

Сравнение анамнестических данных у обследуемых пациенток показало отсутствие статистически значимых различий в частоте медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, кесарева

сечения, операций на шейке матки у пациенток групп 1 и 2, что подчеркивает малую практическую значимость данных факторов в прогнозировании ПРПО.

Таблица 1 – Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток обследуемых групп (по данным обменных карт)

Акушерско-гинекологический анамнез	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40	p-value*
Один самопроизвольный выкидыш в анамнезе (до 12 недель)	20 (25%)	9 (24%)	> 0,05
Один поздний самопроизвольный выкидыш в анамнезе (12–21 неделя 6 дней)	24 (30%)	6 (16%)	> 0,05
Одна неразвивающаяся беременность до 12 недель в анамнезе	14 (17%)	8 (20%)	> 0,05
Привычное невынашивание беременности	14 (17%)	6 (15%)	> 0,05
Один медицинский аборт в анамнезе	28 (35%)	18 (44%)	> 0,05
Два медицинских аборта и более в анамнезе	16 (20%)	10 (24%)	> 0,05
Кесарево сечение в анамнезе	15 (19%)	6 (15%)	> 0,05
Операции на шейке матки в анамнезе	18 (22%)	8 (20%)	> 0,05

Примечание: *точный двусторонний критерий Фишера.

Особенности предыдущих родов у повторнородящих женщин. В обследуемых группах беременных был проведен анализ особенностей предыдущих родов у повторнородящих женщин. Выявлено, что в группе 1Б (*n* = 56) преждевременные роды в анамнезе встречались чаще, чем в группе 2Б (*n* = 20), – у 28% (*n* = 16) и 5% (*n* = 1) соответственно (*p* = 0,031).

При внутригрупповом сравнении по срокам наступления предыдущих родов в группе повторнородящих (1Б и 2Б) статистически значимой разницы выявлено не было, а именно: в группе 1Б было в анамнезе: 9 сверхранных преждевременных

родов в сроке 22–27 недель 6 дней; двое ранних преждевременных родов в сроке 28–30 недель 6 дней; двое преждевременных родов в сроке 31–33 недели 6 дней; трое поздних преждевременных родов в сроке 34–36 недель 6 дней; в группе 2Б сверхранные, ранние преждевременные роды, преждевременные роды в сроке 31–33 недели 6 дней в анамнезе не встречались, имели место одни поздние преждевременные роды в анамнезе в сроке 34–36 недель 6 дней (таблица 2).

Таблица 2 – Сведения о преждевременных родах в анамнезе у пациенток обследуемых групп (по данным обменных карт)

Акушерско-гинекологический анамнез	Группа 1Б, <i>n</i> = 56	Группа 2Б, <i>n</i> = 20	p-value*	ОШ (95%-ный ДИ), p-value**
Преждевременные роды в анамнезе, из них:	16 (28%)	1 (5%)	0,031	7,6 (1,0–61,6) <i>p</i> = 0,03
сверхранные ПР, 22–27 недель 6 дней	9 (16%)	0 (0%)	> 0,05	
ранние ПР, 28–30 недель 6 дней	2 (3,5%)	0 (0%)	> 0,05	
ПР в сроке 31– 33 недели 6 дней	2 (3,5%)	0 (0%)	> 0,05	
Поздние ПР в сроке 34–36 недель 6 дней	3 (5%)	1 (5%)	> 0,05	
ПР в сроке 22– 30 недель 6 дней	11 (19,5%)	0 (0%)	0,05	

Примечания: *точный двусторонний критерий Фишера; **метод логистической регрессии.

При использовании метода логистической регрессии было выявлено, что при наличии ПР в анамнезе риск ПРПО при последующей беременности возрастает в 7,6 раза (ОШ 7,6; 95%-ный ДИ 1,0–61,6, *p* = 0,03).

При анализе течения настоящей беременности у обследуемых групп пациенток были выделены следующие особенности течения гестации согласно данным обменных карт беременных: токсикоз первой половины беременности, один эпизод угрозы прерывания до 12 недель, рецидивирующая угроза прерывания беременности до 12 недель с ретрохориальной гематомой по данным УЗИ, один эпизод прерывания беременности в сроке 12–22 недели, рецидивирующая угроза прерывания беременности в сроке 12–22 недели с ретрохориальной гематомой по УЗИ, анемия легкой степени (до 22 недель, уровень гемоглобина от 100 до 110 г/л). В группе 1 беременных токсикоз первой половины беременности встречался у 20 женщин (25%), в группе 2 – у 12 (30%); один эпизод угрозы прерывания беременности до 12 недель у беременных группы 1 был у 7 женщин (9%), в группе 2 – у 1 (2,5%); рецидивирующая угроза прерывания беременности до 12 недель с ретрохориальной гематомой по данным УЗИ в группе 1 встречалась у 22 беременных (27%), в группе 2 – у 1 женщины (2,5%); один эпизод прерывания беременности в сроке 12–22 недели в группе 1 беременных встречался у 10 человек (12,5%), в группе 2 – у 2 (5%); рецидивирующая угроза прерывания беременности в сроке 12–22 недель с ретрохориальной гематомой по данным УЗИ в группе 1 исследования встречалась у 5 женщин (6%), в группе 2 – не встречалась; анемия легкой степени (до 22 недель) была у 18 женщин (22,5%) группы 1 и у 7 (17,5%) группы 2.

При анализе течения настоящей беременности у обследуемых групп пациенток было выявлено, что рецидивирующая угроза выкидыша с ретрохориальной гематомой по данным УЗИ в первом триместре статистически значимо чаще встречалась в группе 1 беременных. При расчете отношения шансов по развитию ПРПО в сроки до 28 недель при наличии рецидивирующей угрозы выкидыша шанс развития ПРПО в 22–28 недель был выше в 13,3 раза (ОШ 13,3; 95%-ный ДИ 1,7–102,8, $p < 0,001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Характер течения настоящей беременности
у пациенток исследуемых групп (по данным обменных карт)

Течение беременности	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40	<i>p</i> -value*	ОШ (95%-ный ДИ, <i>p</i> -value**
Токсикоз первой половины беременности	20 (25%)	12 (30%)	> 0,05	
Один эпизод угрозы прерывания беременности до 12 недель	7 (9%)	1 (2,5%)	> 0,05	
Рецидивирующая угроза прерывания беременности до 12 недель с РХГ	22 (27%)	1 (2,5%)	< 0,001	13,3 (1,7–102,8), <i>p</i> < 0,001
Один эпизод прерывания беременности в сроке 12–22 недели	10 (12,5%)	2 (5%)	> 0,05	
Рецидивирующая угроза прерывания беременности в сроке 12–22 недели с РХГ	5 (6%)	0 (0%)	> 0,05	
Анемия легкой степени (до 22 недель)	18 (22,5%)	7 (17,5%)	> 0,05	

Примечания: *точный двусторонний критерий Фишера; **метод логистической регрессии.

Также по данным обменных карт у обследуемых пациенток клинических групп анализировали частоту встречаемости патологических выделений из половых путей, исключая кровянистые выделения. Термин «патологические выделения из половых путей» согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (2019 г.), включает такие заболевания нижнего отдела репродуктивного тракта женщины, как бактериальный вагиноз, кандидоз или вагинит.

Патологические выделения из половых путей – один эпизод до 12 недель – встречались у беременных группы 1 в 25% случаев ($n = 20$), группы 2 – в 20% ($n = 8$), рецидивирующий характер патологических выделений до 22 недель (два эпизода и более) в группе 1 встречался у 18 беременных (22,5%), в группе 2 – у 4 (10%) (p -value > 0,05).

Патологические выделения из половых путей, отмеченные по данным медицинской документации, с 12-й по 22-ю неделю (один эпизод), в группе 1 встречались у 28 (35%) беременных, в группе 2 – у 6 (15%) (ОШ 3,051, 95%-ный ДИ 1,143–8,146, $p = 0,03$), при этом статистически значимо чаще встречался вагинит в группе 1 по сравнению с группой 2 – у 14 женщин (17%) и у 1 беременной (2,5%) соответственно ($p = 0,01$) (таблица 4).

Анализ результатов фрагмента проведенного исследования свидетельствует о статистически значимом влиянии некоторых анамнестических факторов на повышение вероятности возникновения преждевременного разрыва плодных оболочек: преждевременные роды в анамнезе (ОШ 7,6), рецидивирующая угроза выкидыша с ретрохориальной гематомой по УЗИ в первом триместре (ОШ 13,3), патологические выделения из половых путей, ассоциированные с вагинитом, с 12-й по 22-ю неделю (ОШ 3,0). Полученные результаты расширяют уже имеющиеся представления о факторах риска наступления преждевременных родов, ассоциированных с ПРПО.

Таблица 4 – Характер течения настоящей беременности у пациенток исследуемых групп (по данным обменных карт)

Течение беременности	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40	p-value*	ОШ (95%-ный ДИ, p-value**
Патологические выделения из половых путей до 12 недель (один эпизод), всего	20 (25%)	8 (20%)	> 0,05	
бактериальный вагиноз	10 (12,5%)	4 (10%)	> 0,05	
кандидоз	6 (7,5%)	2 (5%)	> 0,05	
вагинит	4 (5%)	2 (5%)	> 0,05	
Патологические выделения из половых путей с 12 до 22 недель (один эпизод), всего	28 (35%)	6 (15%)	0,03	3,051 (1,143–8,146), <i>p</i> = 0,03
бактериальный вагиноз	7 (9%)	3 (7,5%)	> 0,05	
кандидоз	7 (9%)	2 (5%)	> 0,05	
вагинит	14 (17%)	1 (2,5%)	0,01	
Рецидивирующие патологические выделения из половых путей до 22 недель (два эпизода и более)	18 (22,5%)	4 (10%)	> 0,05	

Примечания: *точный двусторонний критерий Фишера; **метод логистической регрессии.

2.2 Особенности микробиоценоза влагалища у беременных клинических групп

Как уже упоминалось выше, у всех беременных клинических групп было проведено исследование количественного и качественного состава микрофлоры влагалища с использованием реагента «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва).

При анализе характера микробиоценоза влагалища не было выявлено статистически значимых различий между клиническими группами в частоте обнаружения:

- абсолютного и условного нормоценоза;
- умеренного аэробного и смешанного дисбиоза;
- выраженного аэробного и выраженного смешанного дисбиоза.

Однако были выявлены статистически значимые отличия в частоте встречаемости:

- умеренного анаэробного дисбиоза (в группе 1 – у 22,5%, в группе 2 – у 5% ($p\text{-value} < 0,05$));
- выраженного анаэробного дисбиоза (в группе 1 – у 15%, в группе 2 – не зарегистрировано ни одного случая ($p\text{-value} < 0,05$)).

Таким образом, умеренный и выраженный анаэробный дисбиоз влагалища достоверно чаще встречался у женщин в группе 1 (таблица 5).

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом участии анаэробного дисбиоза влагалища в механизмах формирования ПРПО в сроки от 22 до 28 недель беременности.

Таблица 5 – Характеристики (особенности) биоценоза влагалища у беременных клинических групп

Состояние биоценоза	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40	p-value*
Абсолютный нормоценоз	14 (17,5%)	13 (32,5%)	> 0,05
Условный нормоценоз	28 (35%)	14 (35%)	> 0,05
Умеренный аэробный дисбиоз	2 (2,5%)	3 (7,5%)	> 0,05
Умеренный анаэробный дисбиоз	18 (22,5%)	2 (5%)	0,018
Умеренный смешанный дисбиоз	2 (2,5%)	3 (7,5%)	> 0,05
Выраженный аэробный дисбиоз	2 (2,5%)	2 (5%)	> 0,05
Выраженный анаэробный дисбиоз	12 (15%)	0 (0%)	0,008
Выраженный смешанный дисбиоз	2 (2,5%)	3 (7,5%)	> 0,05

Примечание: *точный двусторонний критерий Фишера.

2.3 Полиморфизмы про- и противовоспалительных цитокинов и их транскриптомная активность на системном и локальном уровнях у пациенток клинических групп

С целью выявления генетических маркеров сверххранных ПР, ассоциированных с ПРПО, у женщин клинических групп проведено исследование полиморфизмов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: IFNG: 874T>A, IL10: -1082G>A, IL10: -592A>C, IL10: -819C>T, IL12B: -1188C>A, IL18: -137G>C, IL18: -607G>T, IL18: -656A>C, IL1β: -31T>C, IL1β: 3953C>T, IL1β: -511C>T, IL6: -174G>C, IL8: -251A>T, TNF: -238G>A, TNF: -308G>A.

По полиморфизму IFNG: 874T>A было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип ТТ) в 37% случаев

($n = 30$), гетерозигота (генотип ТА) в 46% ($n = 37$), мутантная гомозигота (генотип АА) в 17% ($n = 13$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип ТТ) в 38% ($n = 15$), гетерозигота (генотип ТА) в 35% ($n = 14$), мутантная гомозигота (генотип АА) в 27% случаев ($n = 11$).

По полиморфизму IL10: -1082G>A было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 13% случаев ($n = 10$), гетерозигота (генотип GA) в 48% ($n = 38$), мутантная гомозигота (генотип AA) в 39% ($n = 32$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 15% ($n = 6$), гетерозигота (генотип GA) в 65% ($n = 26$), мутантная гомозигота (генотип AA) в 20% случаев ($n = 8$).

По полиморфизму IL10: -592A>C было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип AA) в 15% случаев ($n = 12$), гетерозигота (генотип AC) в 35% ($n = 28$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 50% ($n = 40$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип AA) в 15% ($n = 6$), гетерозигота (генотип AC) в 35% ($n = 14$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 50% случаев ($n = 20$).

По полиморфизму IL10: -819C>T было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип CC) в 52% случаев ($n = 42$), гетерозигота (генотип CT) в 35% ($n = 28$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 13% ($n = 10$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип CC) в 50% ($n = 20$), гетерозигота (генотип CT) в 35% ($n = 14$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 15% случаев ($n = 6$).

По полиморфизму IL12B: -1188C>A было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип CC) в 6% случаев ($n = 5$), гетерозигота (генотип CA) в 33% ($n = 26$), мутантная гомозигота (генотип AA) в 61% ($n = 49$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип CC) в 4% ($n = 1$), гетерозигота (генотип CA) в 19% ($n = 8$), мутантная гомозигота (генотип AA) в 77% случаев ($n = 31$).

По полиморфизму IL18: -137G>C было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 6% случаев

($n = 5$), гетерозигота (генотип GC) в 27% ($n = 22$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 67% ($n = 53$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 54% ($n = 22$), гетерозигота (генотип GC) в 19% ($n = 8$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 27% случаев ($n = 10$).

По полиморфизму IL18: -607G>T было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 74% случаев ($n = 59$), гетерозигота (генотип GT) в 15% ($n = 12$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 11% ($n = 9$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 70% ($n = 28$), гетерозигота (генотип GT) в 15% ($n = 6$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 15% случаев ($n = 6$).

По полиморфизму IL18: -656 A>C было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип AA) в 67% случаев ($n = 54$), гетерозигота (генотип AC) в 33% ($n = 26$), мутантная гомозигота (генотип CC) отсутствовала; в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип AA) в 46% ($n = 18$), гетерозигота (генотип AC) в 46% ($n = 18$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 8% случаев ($n = 4$).

По полиморфизму IL1β: -31 T>C было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – генотип TT в 42% случаев ($n = 33$), генотип TC в 43% ($n = 34$), генотип CC в 15% ($n = 13$); во 2 группе – генотип TT в 27% ($n = 11$), генотип TC в 61% ($n = 24$), генотип CC в 12% случаев ($n = 5$).

По полиморфизму IL1β: 3953 C>T было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип CC) в 65% случаев ($n = 52$), гетерозигота (генотип CT) в 24% ($n = 19$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 11% ($n = 9$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип CC) в 61% ($n = 24$), гетерозигота (генотип CT) в 35% ($n = 14$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 4% случаев ($n = 2$).

По полиморфизму IL1β: -511 C>T было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип CC) в 43% случаев ($n = 34$), гетерозигота (генотип CT) в 33% ($n = 26$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 24% ($n = 20$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип CC) в 31%

($n = 12$), гетерозигота (генотип СТ) в 61% ($n = 24$), мутантная гомозигота (генотип ТТ) в 8% случаев ($n = 4$).

По полиморфизму IL6: -174 G>C было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 39% случаев ($n = 31$), гетерозигота (генотип GC) в 46% ($n = 37$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 15% ($n = 12$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 61% ($n = 24$), гетерозигота (генотип GC) в 31% ($n = 12$), мутантная гомозигота (генотип CC) в 8% случаев ($n = 4$).

По полиморфизму IL8: -251A>T было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип AA) в 13% случаев ($n = 10$), гетерозигота (генотип AT) в 65% ($n = 52$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 22% ($n = 18$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип AA) в 15% ($n = 6$), гетерозигота (генотип AT) в 58% ($n = 23$), мутантная гомозигота (генотип TT) в 27% случаев ($n = 11$).

По полиморфизму TNF: -238G>A было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 87% случаев ($n = 70$), гетерозигота (генотип GA) в 11% ($n = 8$), мутантная гомозигота (генотип AA) в 2% ($n = 2$); в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 85% ($n = 34$), гетерозигота (генотип GA) в 15% случаев ($n = 6$), мутантная гомозигота (генотип AA) отсутствовала.

По полиморфизму TNF: -308G>A было получено следующее распределение носительства: в группе 1 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 65% случаев ($n = 52$), гетерозигота (генотип GA) в 35% ($n = 28$), мутантная гомозигота (генотип AA) отсутствовала; в группе 2 – нормальная гомозигота (генотип GG) в 81% ($n = 32$), гетерозигота (генотип GA) в 19% случаев ($n = 8$), мутантная гомозигота (генотип AA) отсутствовала.

Согласно результатам фрагмента проведенного исследования, в группе беременных с ПРПО в сроке от 22 до 28 недель статистически значимо чаще встречалось носительство мутантной гомозиготы IL 18 в позиции -137G>C: 67% в группе 1 и 27% в группе 2 (рисунок 3).

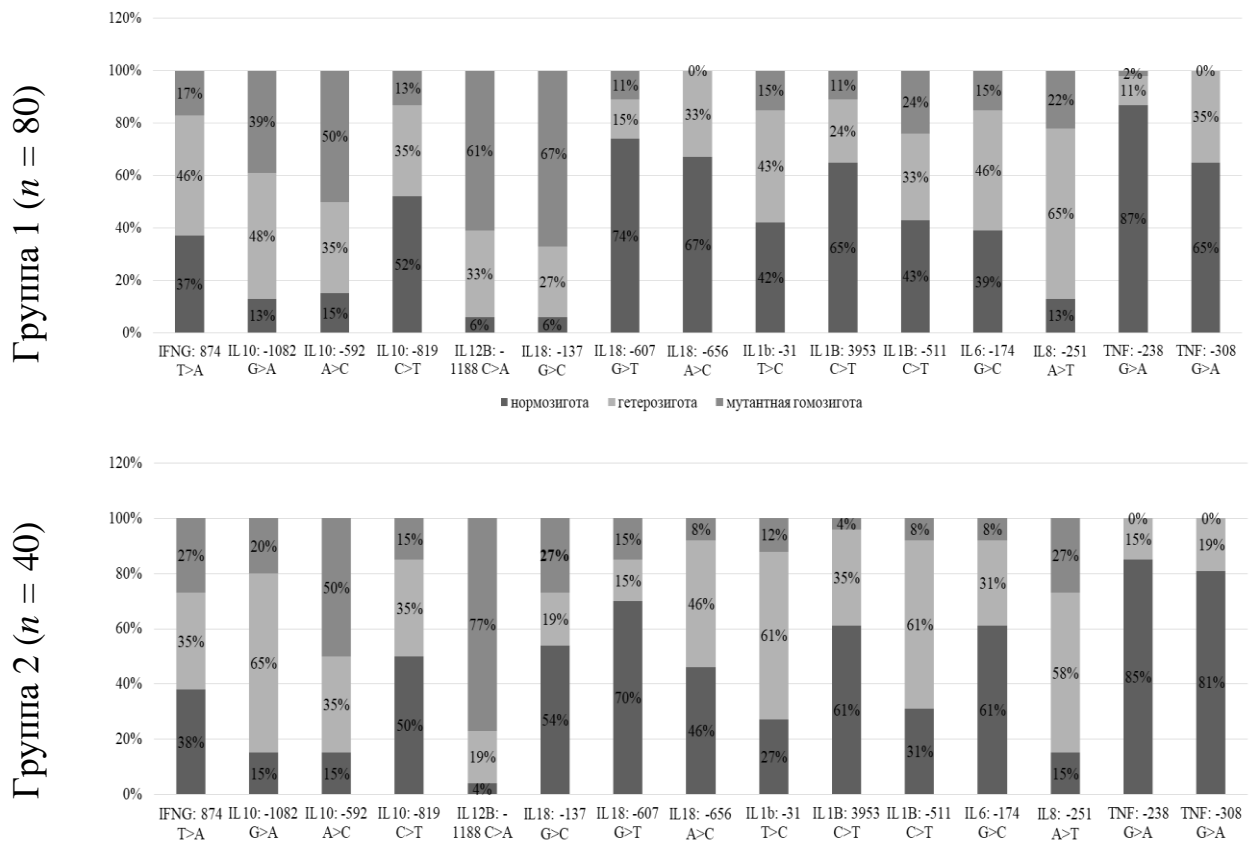


Рисунок 3 – Полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов у пациенток клинических групп

Установленные в исследовании результаты получены впервые. Таким образом, можно вести речь о выявлении генетического маркера ПРПО и его носительства, что позволяет формировать группу высокого риска по развитию ПРПО в сверхранние сроки гестации.

Оценка значимости молекулярно-генетических маркеров с применением метода логистической регрессии показала, что генотип матери СС гена IL18: -137G>C повышает риск ПРПО в сроке от 22 до 28 недель в 5,6 раза (таблица б). То есть при наличии у беременной мутантной гомозиготы гена IL18: -137G>C имеется высокий риск несвоевременного разрыва плодных оболочек в сверхранние сроки гестации.

Таблица 6 – Полиморфизм интерлейкина 18 (IL18: -137G>C)
у пациенток клинических групп

IL18: -137G>C	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40	ОШ	95%-ный ДИ	p-value *
Генотип GG	5 (6%)	22 (54%)	5,6	1,9–16,2	p < 0,001
Генотип GC	22 (27%)	8 (19%)			
Генотип CC	53 (67%)	10 (27%)			

Примечание: *метод логистической регрессии.

Таким образом, полиморфный вариант гена IL18: -137G>C может быть признан генетическим маркером ПРПО (ОШ 5,6).

Транскриптомная активность полиморфизмов про- и противовоспалительных цитокинов на системном уровне у пациенток клинических групп

Исследована транскриптомная активность полиморфизмов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на системном уровне (в сыворотке крови пациенток) исследуемых групп.

Согласно критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка все выборки не подчинялись нормальному закону распределения, поэтому для описания были применены медианы и квартили (25–75-й квартили), а для сравнения – непараметрический критерий Манна–Уитни.

Системный цитокиновый статус беременных клинических групп имел следующие характеристики: концентрация IL1 β в сыворотке крови в группе 1 составила 5 (3,25; 9,5) пг/мл, в группе 2 – 4,9 (3,0; 8,2); концентрация IL8 в сыворотке крови в группе 1 была 4,8 (2,7; 7,2), в группе 2 – 3,05 (1,7; 5,5) пг/мл (таблица 7).

Таблица 7 – Концентрации цитокинов в крови у пациенток
клинических групп

Уровень цитокина в крови, пг/мл	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40	p-value*
IL 1 β	5 [3,25; 9,5]	4,9 [3,0; 8,2]	> 0,05
IL8	4,8 [2,7; 7,2]	3,05 [1,7; 5,5]	> 0,05
IL10	6,8 [4,7; 9,7]	9 [6,6; 13,6]	0,016
IL18	334 [267; 384]	209 [143; 304]	0,001
IFN- α	13,3 [7,6; 19,1]	9,7 [5,5; 15,9]	> 0,05
IFN- γ	5,85 [4,8; 7]	3,4 [2; 6,9]	0,005
TNF α	15,4 [13,5; 23,7]	12,6 [10,6; 16,0]	0,001
IL6	5,3 [4,35; 7,12]	4,35 [4,14; 8,17]	0,18

Примечание: *критерий Манна–Уитни.

Концентрация в сыворотке крови IL10 статистически значимо различалась в обследуемых группах: в группе 1 уровень данного цитокина составил 6,8 (4,7; 9,7) пг/мл, в группе 2 – 9 (6,6; 13,6) пг/мл. Уровень IL18 в группах беременных имел статистически значимые различия: в группе 1 он составил 334 (267; 384) пг/мл, в группе 2 – 209 (143; 304) пг/мл. IFN α имел следующую концентрацию в сыворотке клинических групп: в группе 1 – 13,3 (7,6; 19,1) пг/мл, в группе 2 – 9,7 (5,5; 15,9) пг/мл.

Уровни в сыворотке крови цитокина IFN γ в клинических группах беременных имели статистически значимую разницу: в группе 1 – 5,85 (4,8; 7) пг/мл, в группе 2 – 3,4 (2; 6,9) пг/мл. Концентрация в сыворотке крови TNF α статистически значимо различалась в клинических группах: в группе 1 уровень данного цитокина составил 15,4 (13,5; 23,7) пг/мл, в группе 2 – 12,6 (10,6; 16,0) пг/мл. IL6 имел следующие концентрации в сыворотке обследуемых групп: в группе 1 – 5,3 (4,35; 7,12) пг/мл, в группе 2 – 4,35 (4,14; 8,17) пг/мл.

Таким образом, у беременных группы 1 статистически значимо в крови была выше концентрация IL18 (на 60 %), IFN γ (на 72%), TNF α (на 22 %) и ниже – IL10 (на 32 %) (см. таблицу 7). Полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных группы 1 активация провоспалительного ответа обусловлена увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (IL18, IFN γ , TNF α), которые продуцируются Т-хелперами 1-го класса, отвечающими за клеточные иммунные реакции. При этом угнетение противовоспалительного ответа ассоциировано со снижением концентрации IL10, который продуцируется Т-хелперами 2-го типа, отвечающими за гуморальные иммунные реакции.

С учетом полученных данных о генетической предрасположенности к ПРПО, а именно об ассоциации полиморфизма IL 18: -137G>C с ПРПО, было проведено исследование уровня IL18 в крови у беременных клинических групп с различными вариантами генотипа IL18: -137G>C (с генотипом GG – нормальная гомозигота, с генотипом GC – гетерозигота, с генотипом CC – мутантная гомозигота).

Было обнаружено, что в группе 1 беременных при наличии генотипа GG (нормальная гомозигота) IL18: -137G>C концентрация IL18 в сыворотке крови составила 260,5 (245; 272,4) пг/мл, при носительстве генотипа GC (гетерозигота) IL18: -137G>C – 258,3 (239,4; 270,5) пг/мл, при носительстве мутантной гомозиготы (генотип CC) IL18: -137G>C – 367,0 (338,5; 375,4) пг/мл. При внутригрупповом сравнении в пределах группы 1 при различном варианте генотипа IL18: -137G>C установлена более высокая концентрация IL18 в сыворотке крови беременных с носительством мутантной гомозиготы (генотип CC) IL18: -137G>C (p-value = 0,042, критерий Краскела–Уоллиса).

При анализе уровня IL18 в сыворотке крови у беременных группы 2 были получены следующие результаты: при наличии генотипа GG IL18: -137G>C (нормальная гомозигота) концентрация IL18 в сыворотке крови составила 182,4 (168,4; 189,5) пг/мл, при носительстве генотипа GC IL18: -137G>C (гетерозигота) – 190,1 (170,3; 205,5) пг/мл, при носительстве мутантной гомозиготы (генотип CC) IL18: -137G>C – 235,5 (228,5; 256,4) пг/мл. Внутригрупповой анализ уровня IL18 при различном генотипе полиморфизма IL18: -137G>C в группе 2 с применением

критерия Краскела–Уоллиса показал, так же как при внутригрупповом сравнении в группе 1, статистически значимо высокий уровень цитокина IL18 в сыворотке крови беременных при носительстве мутантной гомозиготы генотипа CC IL18: -137G>C (p-value = 0,04).

Третим этапом изучения характера продукции IL18 у беременных женщин было сравнение концентрации данного цитокина между клиническими группами в зависимости от вариантов генотипа IL18: -137G>C. При межгрупповом сравнении был использован критерий Манна–Уитни. Статистически значимых отличий уровня IL18 в сыворотке крови в группах 1 и 2 при варианте генотипа GG (нормальная гомозигота) и GC (гетерозигота) IL18: -137G>C получено не было. Однако выявлены статистически значимые отличия в уровнях IL18 при наличии генотипа CC (мутантная гомозигота) IL18: -137G>C: в группе 1 уровень данного цитокина был статистически значимо выше, чем в группе 2 (p-value = 0,032) (таблица 8).

Таблица 8 – Уровень интерлейкина 18 в сыворотке крови беременных с ПРПО с различными вариантами генотипа IL18: -137G>C

Вариант генотипа IL18: -137G>C	Уровень цитокина IL18, пг/мл	
	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40
GG	260,5 (245; 272,4)	182,4 (168,4; 189,5)
GC	258,3 (239,4; 270,5)	190,1 (170,3; 205,5)
CC	367,0 (338,5; 375,4)	235,5 (228,5; 256,4)

Таким образом, выявлена ассоциация генотипа CC (мутантная гомозигота) IL18: -137G>C с высоким уровнем IL18 в крови беременных с ПРПО. Полученный результат свидетельствует, что мутация полиморфного гена IL18: -137G>C изменяет транскриптомную активность регулируемого им провоспалительного

цитокина IL18. При генотипе CC IL18: -137G>C происходит повышенная секреция Т-хелперами 1-го типа IL18 и увеличение концентрации данного цитокина в крови.

**Транскриптомная активность полиморфизмов
про- и противовоспалительных цитокинов на локальном уровне
у пациенток клинических групп**

В клинических группах беременных был проведен анализ локальной воспалительной реакции в нижнем отделе репродуктивного тракта с помощью системы «ИммуноКвантэкс»®. Забор материала выполнялся в группе 1 беременных в первые сутки при постановке диагноза ПРПО в сроке от 22 до 28 недель при поступлении в ГБУ РО «ПЦ», в группе 2 – в сроке от 22 до 28 недель на амбулаторном приеме в консультативно-диагностической поликлинике ГБУ РО «ПЦ». При исследовании индекса воспаления у беременных были получены следующие результаты: в группе 1 индекс воспаления составил 85% (66; 93), в группе 2 – 20% (12; 28) (p-value < 0,001, критерий Манна–Уитни) (таблица 9).

Таблица 9 – Индекс воспаления у пациенток исследуемых групп
в нижнем отделе репродуктивного тракта (система «ИммуноКвантэкс»)

Показатель	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40	p-value
Индекс воспаления*, %	85 (66; 93)	20 (12; 28)	< 0,001

Примечания: *интерпретация индекса воспаления, %: менее 50 – индекс воспаления низкий, локальная воспалительная реакция отсутствует; 50–60 – индекс воспаления промежуточный, воспалительная реакция не может быть исключена; более 60 – индекс воспаления высокий, выявлена воспалительная реакция.

Анализ параметров воспалительного ответа в нижнем отделе репродуктивного тракта включал исследование таких показателей, как экспрессия мРНК генов IL1 β , IL10, IL18, фактора некроза опухоли TNF α , Toll-подобного рецептора 4-го класса (TLR4), β 2-микроглобулина (B2M).

В ходе исследования были получены следующие уровни экспрессии мРНК генов: IL1 β в группе 1 – 5,83 (5,0; 6,1), в группе 2 – 4,69 (4,0; 5,1); IL10 в группе 1 – 2,26 (2,1; 2,7), в группе 2 – 2,48 (2,3; 3,1); IL18 в группе 1 – 3,83 (2,9; 4,5), в группе 2 – 4,16 (3,2; 5,4); TNF α в группе 1 – 4,28 (3,8; 4,9), в группе 2 – 2,17 (1,9; 3,2); TLR4 в группе 1 – 3,36 (2,6; 4,3), в группе 2 – 1,9 (1,4; 2,2); B2M в группе 1 – 5,7 (5,0; 6,3), в группе 2 – 3,77 (2,9; 4,3) (таблица 10).

Таблица 10 – Локальный цитокиновый статус у пациенток клинических групп в нижнем отделе репродуктивного тракта (система «ИммуноКвантэкс»)

Экспрессия мРНК гена	Группа 1, <i>n</i> = 80	Группа 2, <i>n</i> = 40	p-value*
IL1 β	5,83 (5,0; 6,1)	4,69 (4,0;5,1)	0,034
IL10	2,26 (2,1;2,7)	2,48 (2,3;3,1)	>0,05
IL18	3,83 (2,9;4,5)	4,16 (3,2;5,4)	>0,05
TNF α	4,28 (3,8;4,9)	2,17 (1,9; 3,2)	0,001
TLR4	3,36 (2,6; 4,3)	1,9 (1,4;2,2)	0,042
B2M	5,7 (5,0; 6,3)	3,77 (2,9; 4,3)	0,002

Примечание: *критерий Манна–Уитни.

Таким образом, выявлено, что у беременных с ПРПО в нижнем отделе репродуктивного тракта были статистически значимо повышены уровни экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов (IL1 β – на 24%, TNF α – на 97%), TLR4 (на 77 %), B2M (на 51 %) по сравнению с условно здоровыми беременными.

2.4 Прогнозирование преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности

На сегодняшний день для диагностики факта ПРПО разработаны и внедрены в практическую деятельность достоверные тесты, основанные на обнаружении во влагалище плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1). Однако до сих пор не существует метода, позволяющего надежно определить риск ПРПО на раннем сроке беременности до его наступления. После патентного поиска [35; 52; 70–73; 181] нами разработан способ прогнозирования ПРПО в сроке до 28 недель беременности, включающий исследование биологического материала и отличающийся тем, что у женщин в сроке гестации до 28 недель в сыворотке крови определяют полиморфизм провоспалительного цитокина IL18: -137G>C, а также концентрации в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов IL1 β , IL8, IL10, IFN γ и по формуле (1) рассчитывают вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек (P) в сроки до 28 недель беременности:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (1)$$

где: e – константа Эйлера $\approx 2,718281$;

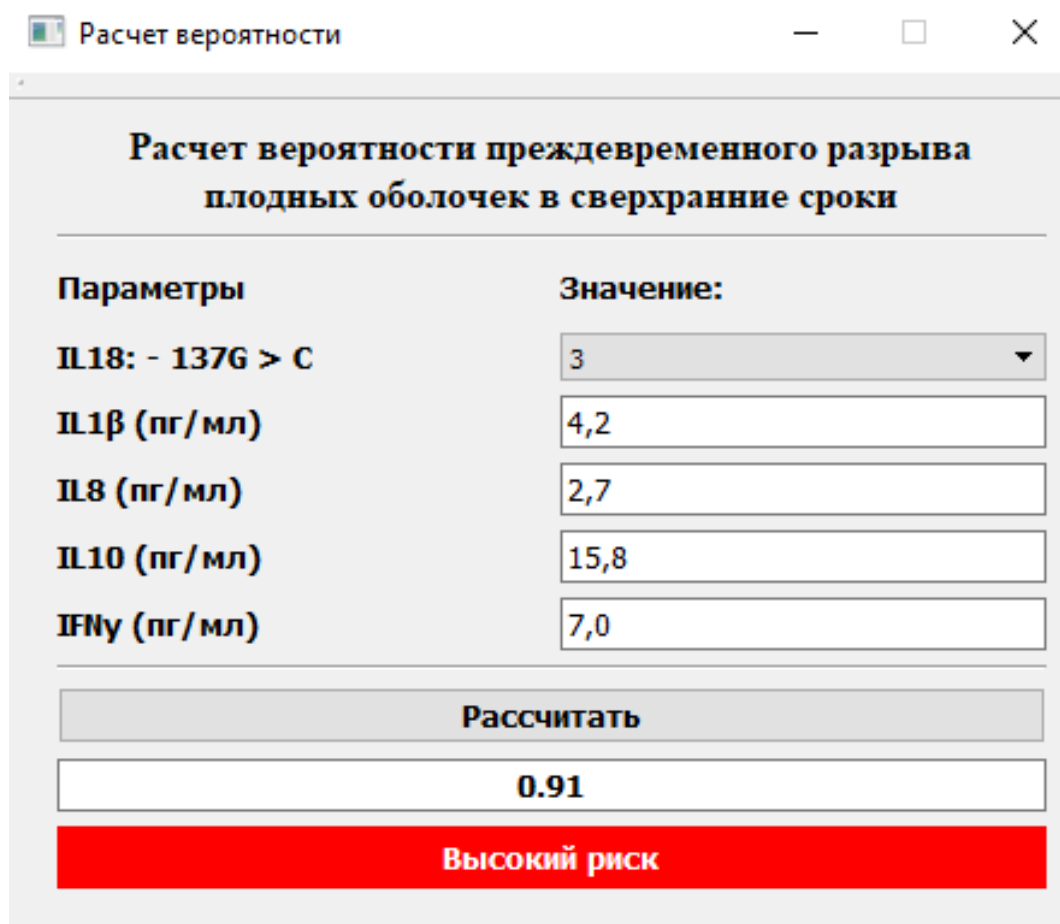
$$z = -3,08 + 1,07X_1 - 0,177X_2 + 0,186X_3 + 0,296X_4 - 0,318X_5,$$

где: X_1 – полиморфизм IL18: -137G>C, может принимать три возможных значения: 3 – генотип CC – мутантная гомозигота, 2 – генотип GC – гетерозигота, 1 – генотип GG – нормальная гомозигота (в формулу подставляется закодированный вариант носительства, а именно цифра 1, 2 или 3); X_2 – концентрация в сыворотке крови цитокина IL1 β (пг/мл); X_3 – концентрация в сыворотке крови цитокина IL8 (пг/мл); X_4 – концентрация в сыворотке крови цитокина IL10 (пг/мл); X_5 – концентрация в сыворотке крови цитокина IFN γ (пг/мл).

Пороговое значение логистической функции P составило 0,5. При значениях $P < 0,5$ прогнозировался низкий риск наступления ПРПО, при значениях $P \geq 0,5$ – высокий риск наступления ПРПО в сроке до 28 недель беременности (чувствительность – 65,2%, специфичность – 93%). Статистический анализ

предложенного для построения прогноза представлен в приложении 1, а его эффективность подтверждается клиническими примерами (приложение 2).

Для облегчения индивидуальных расчетов для беременных по формуле (1) и вычисления абсолютного показателя риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22-27 недель 6 дней, позволяющего отнести беременную к группе низкого или высокого риска по развитию преждевременного разрыва плодных оболочек в сверхранние сроки, была разработана компьютерная программа, пример использования которой представлен на рисунках 4 и 5. Как мы видим, полученное значение логистической функции p (0,91 и 0,38) позволяет отнести беременную к группе высокого риска или низкого риска по развитию преждевременного разрыва плодных оболочек в 22-27 недель 6 дней. Разработанная компьютерная программа автоматизирует расчет по формуле (1) и облегчает практическое применение данного метода.



Параметры	Значение:
П18: - 137G > C	3
П1β (пг/мл)	4,2
П8 (пг/мл)	2,7
П10 (пг/мл)	15,8
IFNy (пг/мл)	7,0

Расчитать

0.91

Высокий риск

Рисунок 4 – Скрин страницы компьютерной программы для расчета риска преждевременного разрыва плодных оболочек в сверхранние сроки

Расчет вероятности

Расчет вероятности преждевременного разрыва плодных оболочек в сверххранние сроки

Параметры	Значение:
П18: - 137G > C	1
П1β (пг/мл)	1,25
П8 (пг/мл)	9,7
П10 (пг/мл)	7,5
IFNy (пг/мл)	7,2

Рассчитать

0.38

Низкий риск

Рисунок 5 – Скрин страницы компьютерной программы для расчета риска преждевременного разрыва плодных оболочек в сверххранние сроки

На основании вышеизложенного получен патент на изобретение № 2752550 «Способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке до 28 недель беременности», дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ – 29.07.2021.

Таким образом, выявление вероятности риска развития ПРПО при помощи генетических и цитокиновых маркеров позволяет осуществить оптимизацию тактики ведения недоношенной беременности, обусловленной ПРПО. Кроме того, расчет вероятности наступления ПРПО в сверххранние сроки на предгравидарном этапе и в ранние сроки беременности (до 22 недель) позволит составить алгоритм мероприятий по профилактике данного осложнения в сроке от 22 до 28 недель.

ГЛАВА 3 ВЛИЯНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И СПОСОБА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В СРОКЕ ОТ 22 ДО 28 НЕДЕЛЬ НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

3.1 Перинатальные исходы у беременных клинических групп в зависимости от тактики ведения и способа родоразрешения

По сравнению с другими причинами ПР смертность недоношенных новорожденных при ПР, ассоциированных с ПРПО в сроки от 22 до 28 недель, обусловлена высоким процентом септических осложнений у новорожденных [30; 51; 92; 111; 124; 136].

Было проанализировано влияние тактики ведения беременности на развитие сепсиса новорожденных в группе беременных в сроки 22–27 недель 6 дней с ПРПО, родивших до 28-й недели.

Факторами, которые априори являются значимыми для родоразрешения беременных с ПРПО, признаны: количество околоплодных вод при принятии решения о родоразрешении (ИАЖ) – фактор, достаточно мобильный в плане математического измерения; родоразрешение при появлении клинического хориоамнионита – фактор, являющийся показанием для родоразрешения и означающий, что дальше пролонгировать небезопасно как для матери, так и для плода; длительность безводного периода на момент родов – фактор, имеющий неоднозначную оценку в литературных источниках и являющийся спорным, поскольку для него по-прежнему нет четких критериев длительности.

Пороговое значение такого клинического параметра оценки беременной, как ИАЖ, выбрано в соответствии с имеющимися в клиническом протоколе ведения беременных с ПРПО показаниями для родоразрешения: выраженное маловодие (ИАЖ менее 1-го перцентиля) в течение трех дней является показанием для родоразрешения, поскольку ИАЖ менее 1-го перцентиля повышает риск неблагоприятных неонатальных исходов [8; 15; 37; 83; 93; 167; 169]. Длительность

безводного периода до двух суток и более двух суток принималась из тех соображений, что двое суток при постановке диагноза ПРПО в сроке гестации 24–34 недели необходимо для проведения профилактики РДС плода, а также завершения ее экспозиции [47; 91; 113; 156; 177].

У пациенток группы 1 с выраженным маловодием (ИАЖ менее 1-го перцентиля) сепсис встречался значимо чаще по сравнению с пациентками с ИАЖ более 1-го перцентиля (ОШ 5,1; 95%-ный ДИ 1,62–16,4). Что касается длительности безводного периода, то сепсис новорожденных значимо чаще отмечен у пациенток с длительностью безводного периода более двух суток (ОШ 4,1; 95%-ный ДИ 1,27–13,2) (таблица 11).

Таблица 11 – Влияние тактики ведения беременности на развитие сепсиса недоношенных новорожденных у женщин с ПРПО в сроке от 22 до 28 недель, родивших до 28 недель

Показатель	Сепсис новорожденного		p-value*
	наличие, <i>n</i> = 26	отсутствие, <i>n</i> = 29	
Индекс амниотической жидкости			
Менее 1-го перцентиля, <i>n</i> = 29	19 (65,5%)	10 (34,5%)	0,006
Более 1-го перцентиля, <i>n</i> = 26	7 (27%)	19 (73%)	
Хориоамнионит с клиническими проявлениями			
Наличие, <i>n</i> = 20	13 (65%)	7 (35%)	> 0,05
Отсутствие, <i>n</i> = 35	13 (37%)	22 (63%)	
Длительность безводного периода			
До двух суток, <i>n</i> = 22	6 (27%)	16 (73%)	0,026
Более двух суток, <i>n</i> = 33	20 (61%)	13 (39%)	

Примечание: *точный двусторонний критерий Фишера.

Таким образом, факторами риска развития сепсиса у новорожденных, рожденных от матерей с ПРПО в сроке до 28 недель, являются: безводный период

более двух суток и выраженное маловодие на момент родоразрешения (ИАЖ менее 1-го перцентиля).

После завершения оценки перинатальных исходов был проведен ретроспективный анализ влияния носительства полиморфизма провоспалительного цитокина IL18: -137G>C матери на риск развития сепсиса новорожденных. Всего диагноз «сепсис новорожденных» был установлен у 44 новорожденных группы 1 ($n = 80$), что составляет 55%. У матерей новорожденных с сепсисом было следующее распределение генотипов полиморфизма IL18: -137G>C: мутантная гомозигота – генотип CC – у 39 (89%) женщин, гетерозигота – генотип GC – у 4 (9%) женщин, нормальная гомозигота – генотип GG – у 1 (2%) женщины. У матерей новорожденных без сепсиса при рождении ($n = 36$) было следующее распределение полиморфизма IL18: -137G>C: мутантная гомозигота – генотип CC – у 14 (39%) женщин, гетерозигота – генотип GC – у 18 (50%) женщин, нормальная гомозигота – генотип GG – у 4 (11%) женщин (таблица 12).

Таблица 12 – Влияние носительства полиморфизма провоспалительного цитокина IL18: -137G>C матери на развитие сепсиса недоношенных новорожденных у женщин с ПРПО в 22–27 недель 6 дней

Вариант генотипа IL18: -137G>C	Сепсис новорожденного		p-value*	ОШ (95%-ный ДИ, p-value**)
	наличие, n = 44	отсутствие, n = 36		
GG ($n = 5$)	1 (2%)	4 (11%)	>0,05	–
GC ($n = 22$)	4 (9%)	18 (50%)	<0,001	–
CC ($n = 53$)	39 (89%)	14 (39 %)	<0,001	12,2 (3,8–38,5, $p < 0,001$)

Примечания: *точный двусторонний критерий Фишера; **метод логистической регрессии.

Таким образом, установлено, что предиктором сепсиса новорожденных от матерей со сверхнормальными ПР при ПРПО в 22–27 недель 6 дней является генотип матери СС гена IL18: -137G>C (ОШ 12,2, 95%-ный ДИ – 3,8-38,5, $p < 0,001$).

Оценка влияния тактики ведения на неонатальные исходы при пролонгировании беременности до сроков 28–30 недель 6 дней показала, что только хориоамнионит с клиническими проявлениями на момент родоразрешения ассоциирован с развитием сепсиса новорожденных (таблица 13).

Таблица 13 – Влияние тактики ведения беременности на развитие сепсиса недоношенного новорожденного у женщин с ПРПО в 22-27 недель 6 дней, родивших в сроке с 28 до 30 недель 6 дней ($n = 22$)

Показатель	Сепсис новорожденного		p-value*
	наличие, $n = 18$	отсутствие, $n = 4$	
Индекс амниотической жидкости			
Менее 1-го перцентиля, $n = 17$	14 (82%)	3 (18%)	> 0,05
Более 1-го перцентиля, $n = 5$	4 (80%)	1 (20%)	
Хориоамнионит с клиническими проявлениями			
Наличие, $n = 17$	17 (100%)	–	< 0,01
Отсутствие, $n = 5$	1 (20%)	4 (80%)	
Длительность безводного периода			
До двух суток, $n = 22$	18 (82%)	4 (18%)	> 0,05
Более двух суток, $n = 0$	–	–	

Примечание: *точный двусторонний критерий Фишера.

Сепсис признан одной из наиболее тяжелых патологий у новорожденных и продолжает оставаться одной из основных причин неонатальной смертности,

особенно среди новорожденных с очень низкой массой тела при рождении от матерей, беременность которых осложнилась ПРПО.

В нашем исследовании при наличии сепсиса на момент рождения у недоношенных новорожденных смертность составила 70%. При наличии у новорожденного сепсиса риск смертности до 28 дней повышается в 2,6 раза (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели смертности среди новорожденных с сепсисом в возрасте от 0 суток до 28 дней (при рождении до 28 недель гестации)

Показатель смертности	Сепсис новорожденного		p-value *	Относительный риск	ДИ 95%
	наличие, <i>n</i> = 26	отсутствие, <i>n</i> = 29			
Умер, <i>n</i> = 20	14 (70%)	6 (30%)	0,013	2,6	1,17–5,7
Выжил, <i>n</i> = 35	12 (34%)	23 (67%)			

Примечание: *точный двусторонний критерий Фишера.

Рассматривая вопрос предпочтительного метода родоразрешения при сверхранных ПР, нельзя не упомянуть негативные последствия кесарева сечения для организма матери.

За счет невыраженности нижнего маточного сегмента в сроке менее 26 недель с целью снижения травматизации плода производят истмико-корпоральный разрез на матке. Продольный разрез заживает хуже, чаще встречается несостоятельность рубца. Кроме того, рубец на матке ассоциирован с повышенным риском предлежания и врастания плаценты, разрыва матки. Анализ влияния метода родоразрешения на неонатальные исходы в группе беременных, родивших до 28 недель гестации, показал, что метод родоразрешения не влияет на неонатальные исходы (таблица 15).

Таблица 15 – Влияние метода родоразрешения женщин с ПРПО в сроке от 22 до 28 недель (родивших до 28 недель) на неонатальные исходы ($n = 55$)

Показатель	Метод родоразрешения		p-value*
	через ЕРП, $n = 25$	кесарево сечение, $n = 30$	
Сепсис новорожденного			
Наличие, $n = 26$	10 (38%)	16 (62%)	>0,05
Отсутствие, $n = 29$	15 (52%)	14 (48%)	
Смертность до 7 дней			
Умер, $n = 7$	5 (71%)	2 (29%)	>0,05
Выжил, $n = 48$	20 (42%)	28 (58%)	
Внутрижелудочковые кровоизлияния			
Наличие, $n = 13$	5 (38%)	8 (62%)	>0,05
Отсутствие, $n = 42$	20 (48%)	22 (52%)	

Примечание: *точный двусторонний критерий Фишера.

Однако выбор метода родоразрешения при каждом клиническом случае сверхранных ПР всегда является результатом персонифицированного многогранного мультидисциплинарного подхода. Консилиум врачей в составе не только нескольких акушеров-гинекологов, но и неонатологов совместно с беременной всегда оценивает риски как для матери, так и для плода. Выбор метода родоразрешения при сверхранных ПР не всегда является очевидным и легким как для врачей, так и для беременной, поскольку затрагиваются вопросы здоровья и качества жизни не только женщины, но и нерожденного ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении.

Полученные результаты подтверждают данные о том, что ПРПО в сверхранные сроки гестации вносит большой вклад в перинатальные исходы. При возникновении данного необратимого осложнения в сроке от 22 до 28 недель беременности ПР неминуемы. Поэтому мероприятия для предикции и профилактики ПРПО в сроке от 22 до 28 недель должны начинаться как можно раньше после постановки на учет беременной женщины – только при таком подходе возможно повлиять на исход беременности.

3.2 Смертность недоношенных новорожденных в клинических группах беременных

Основным критерием оценки тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, являются показатели перинатальной и детской смертности.

У всех беременных, включенных в группу 1, беременность была пролонгирована: 55 пациенток были родоразрешены в сверххранние сроки (средний срок гестации на момент родоразрешения составил 26 недель \pm 1 неделя 2 дня), 22 пациентки – в ранние сроки (средний срок гестации на момент родоразрешения – 29 недель 3 дня \pm 3 дня), 3 пациентки – в сроки 31–33 недели 6 дней (средний срок гестации на момент родоразрешения – 32 недели 1 день \pm 1 неделя 1 день). Наивысший процент смертности новорожденных в первые 7 суток и от 7 до 28 дней наблюдался в группе сверххранних родов (до 28 недель) (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели смертности среди недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации на момент родов

Срок родов	Средний срок гестации на момент родов	Неонатальные исходы	
		смертность до 7 дней, <i>n</i> (%)	смертность с 7 до 28 дней, <i>n</i> (%)
Сверххранние преждевременные роды (с 22 до 27 недель 6 дней), <i>n</i> = 55	26 недель \pm 1 неделя 2 дня	7 (13%)	13 (24%)
Ранние преждевременные роды (с 28 до 30 недель 6 дней), <i>n</i> = 22	29 недель 3 дня \pm 3 дня	2 (9%)	0 (0%)
Преждевременные роды в сроке 31–33 недели 6 дней, <i>n</i> = 3	32 недели 1 день \pm 1 неделя 1 день	0 (0%)	0 (0%)

При детальном анализе смертности недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации было выявлено, что новорожденные, рожденные до 27–28 недель гестации, умирают в 2,5 раза чаще, чем рожденные после 28 недель, при одинаковой тактике ведения беременности (рисунок 6).

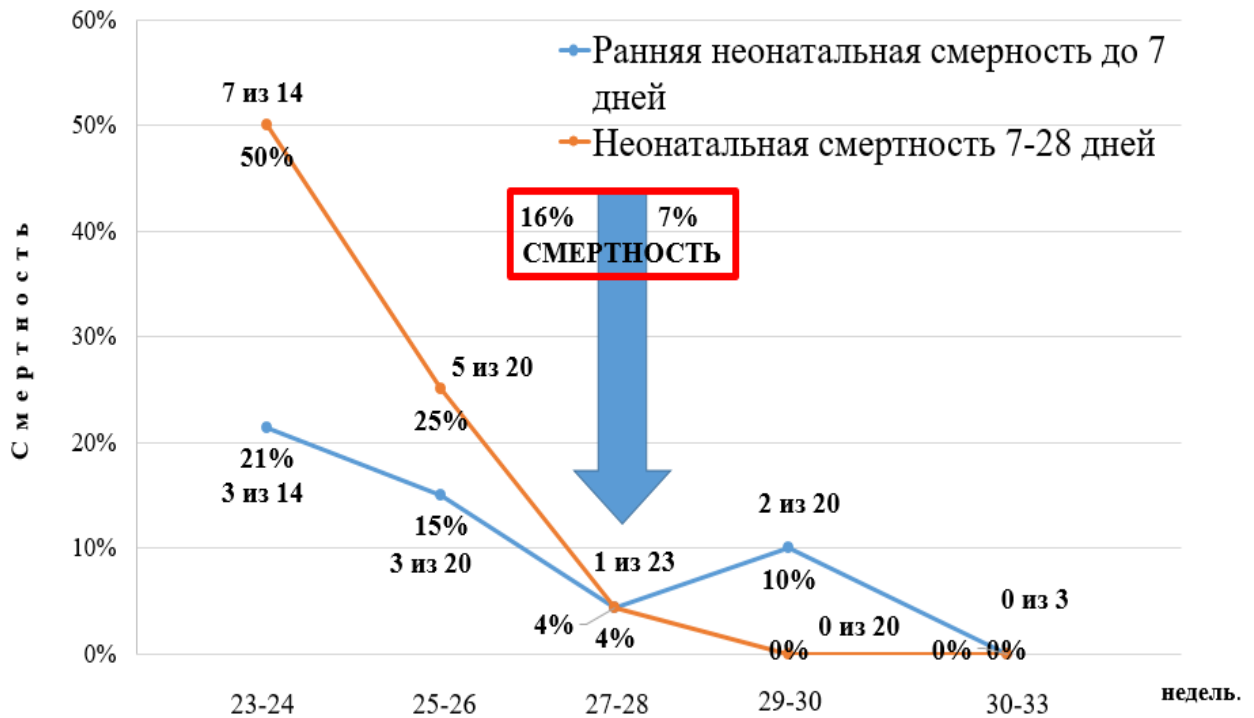


Рисунок 6 – Смертность недоношенных новорожденных и срок гестации на момент родоразрешения

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что пролонгация беременности с ПРПО до срока ранних преждевременных родов (28–30 неделя 6 дней) приводит к снижению перинатальной смертности в 1,5 раза, неонатальной смертности – в 2,5 раза по сравнению с родоразрешением в сроке сверхранних родов (до 28 недель), несмотря на риск развития сепсиса новорожденных.

ГЛАВА 4 ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК. ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Профилактика ПРПО, помимо оценки анамнестических факторов риска и течения настоящей беременности, на основании полученных нами данных расширена и подразумевает под собой исследование на предгравидарном этапе или при постановке на учет беременной следующих клинико-лабораторных показателей:

- полиморфизма IL18:-137G>C;
- концентрации в сыворотке крови цитокина IL1 β ;
- концентрации в сыворотке крови цитокина IL8;
- концентрации в сыворотке крови цитокина IL10;
- концентрации в сыворотке крови цитокина IFN γ .

На основании полученных данных с помощью разработанного способа профилактики (глава 2) выполнен расчет вероятности наступления ПРПО. В соответствии с расчетом пациентка будет отнесена к высокой или низкой группе риска по развитию ПРПО при беременности. Далее в зависимости от группы риска данного осложнения следует ведение беременности согласно разработанному по результатам проведенных исследований способу предикции и профилактики ПРПО (рисунок 7).

Модель предикции и профилактики ПРПО заключается в следующем:

1. При первичном обращении пациентки определяется ее паритет – повторнородящая с ПР в анамнезе относится к высокой группе риска ПРПО в 22–28 недель.

2. Первородящая и повторнородящая без ПР в анамнезе направляются на обследование полиморфизма генов IL18: -137G>C. При обнаружении носительства мутантной гомозиготы данного гена женщина относится к высокой группе риска ПРПО в сроке от 22 до 28 недель, или при расширенном исследовании необходимо

исследование в крови женщины концентрации цитокинов IL1 β , IL8, IL10, IFN- γ для расчета вероятности наступления ПРПО по запатентованной формуле.

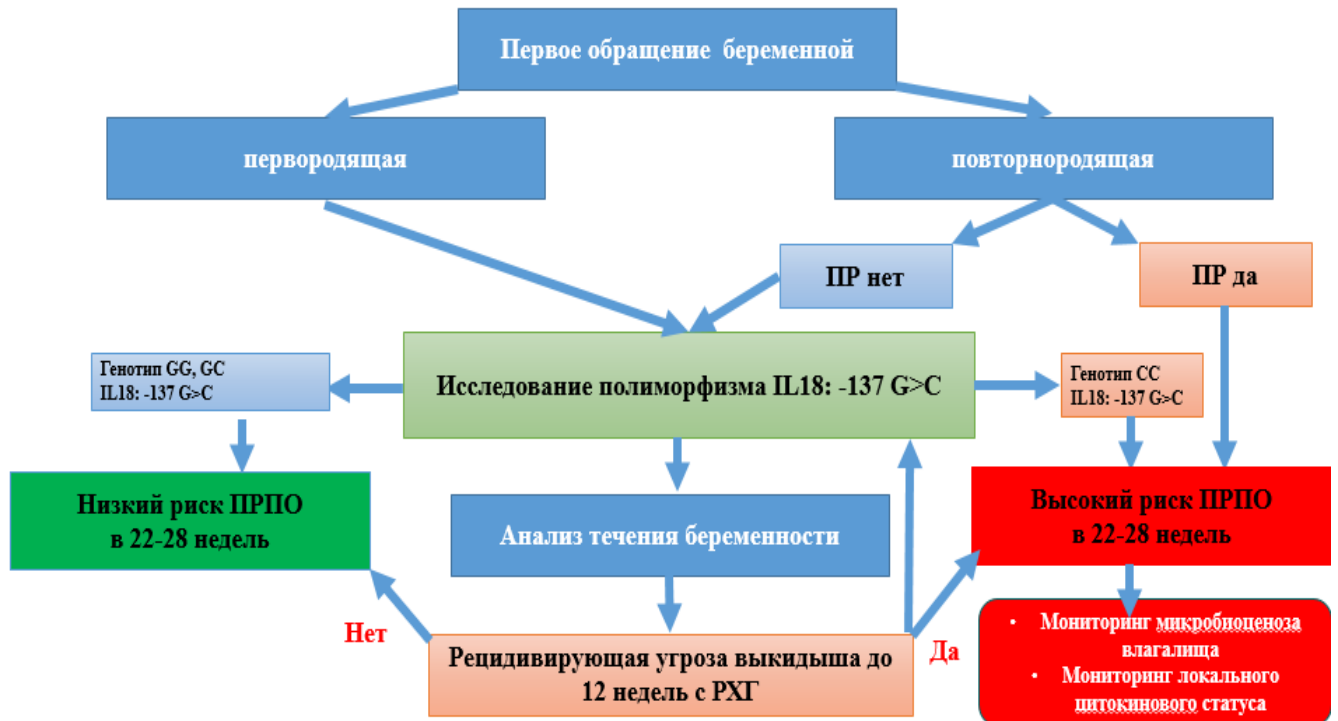


Рисунок 7 – Модель мероприятий для предикции и профилактики ПРПО

3. При обнаружении нормозиготы или гетерозиготы IL18: -137G>C пациентка относится к низкой группе риска ПРПО в сроке от 22 до 28 недель.

4. Также при наступлении беременности оцениваются особенности течения первого триместра. При наличии рецидивирующей угрозы выкидыша до 12 недель с ретрохориальной гематомой беременная относится к высокой группе риска ПРПО в сроке от 22 до 28 недель и дополнительно направляется на обследование полиморфизма IL18: -137G>C для оценки имеющегося риска ПРПО в сроке от 22 до 28 недель.

На основании полученных данных дополнена тактика ведения беременности при ПРПО в сроке от 22 до 28 недель, направленная на снижение риска сепсиса новорожденных и улучшение перинатальных исходов (рисунок 8):

1. При родах до 28 недель – пролонгирование до двух суток, ИАЖ не меньше 3 и родоразрешение через ЕРП при отсутствии противопоказаний.
2. При возможном пролонгировании беременности более 28 недель – мониторинг ИАЖ (не менее 1-го перцентиля), длительный латентный период (до срока ранних преждевременных родов в сроке 28–30 неделя 6 дней).
3. При достижении срока 28 недель и более – контроль за развитием клинических признаков хориоамнионита, при его развитии – родоразрешение через ЕРП при отсутствии противопоказаний.



Рисунок 8 – Акушерская тактика при ПРПО в сроке от 22 до 28 недель

Таким образом, итогом проведенных исследований является выявленный генетический фактор риска ПРПО в сверхранние сроки гестации. Им является носительство мутантной гомозиготы $\Pi 18: -137G>C$. При его наличии возрастает риск ПРПО у беременных за счет того, что запускается гиперергическая воспалительная реакция, триггером которой может быть как образование

ретрохориальной гематомы в первом триместре беременности, так и рецидивирующие патологические выделения из половых путей (бактериальный вагиноз, кандидоз, кольпит), в основе которых лежит анаэробный дисбиоз влагалища. Практически у каждой беременной в течение гестации появляются патологические выделения из половых путей (бактериальный вагиноз, кандидоз, кольпит), но не у всех беременность осложняется ПРПО. Ответ на этот вопрос получен в виде найденного нами генетического фактора риска ПРПО. Наличие данного гена, оказывающего влияние на весь каскад воспалительного ответа, приводит, по нашим данным, как к локальному, так и к системному гиперергическому ответу, повышая активность провоспалительных цитокинов и снижая при этом активность противовоспалительных.

При возможном выполнении расширенного исследования в объеме не только полиморфизма гена IL18: -137G>C, но и концентрации в крови женщины цитокинов IL1 β , IL8, IL10, IFN- γ на выходе мы получаем рассчитанную по формуле вероятность наступления ПРПО в сверхранние сроки.

Таким образом, у пациенток группы риска (по предлагаемым прогностическим критериям) важно не допустить воздействия триггера, при котором организм беременной активизирует каскад воспалительных реакций. Главными профилактическими мероприятиями по предотвращению ПРПО у беременных в высокой группе риска являются контроль микробиоценоза влагалища и предикция угрозы прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы, поскольку в основе данных осложнений беременности патогенетически лежит каскад воспалительных реакций. Контроль микробиоценоза влагалища заключается в самостоятельном еженедельном измерении беременной Rh влагалища посредством одноразовых тест-полосок, ежемесячном контроле мазка из влагалища, исследовании посева из влагалища у беременных в первом триместре беременности. При выявлении отклонений от нормы необходима своевременная коррекция. Все эти мероприятия являются простыми и регламентированы действующим протоколом ведения нормальной беременности (клинические рекомендации МЗ РФ «Нормальная беременность»),

2020 г.), и четкое и своевременное их выполнение позволит снизить вероятность наступления такого неблагоприятного осложнения, как ПРПО. Предикция угрозы прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы является отдельной проблемой современного акушерства, однако своевременное назначение микронизированного прогестерона с ранних сроков беременности женщинам с прогестерондефицитными состояниями в анамнезе является необходимым мероприятием по профилактике ПР, ассоциированных с ПРПО в сверхранние сроки.

Наилучший профилактический эффект при наличии генетического фактора риска ПРПО в сверхранние сроки имеют планирование беременности и предгравидарная подготовка. Основными лечебными мероприятиями являются коррекция прогестерондефицитного состояния (при его подтверждении на предгравидарном этапе) с целью профилактики угрозы прерывания беременности при ее наступлении, а также нормализация микробиоценоза влагалища.

Только комплексный подход и своевременная диагностика и лечение патологических состояний при беременности, приводящих к активации каскада воспалительных реакций у беременной с установленным генетическим фактором риска ПРПО (носительство мутантной гомозиготы IL18: -137G>C), позволят добиться благоприятного перинатального исхода и рождения доношенного новорожденного.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению во всем мире [3; 4; 11; 80; 111; 171]. До 40% преждевременных родов протекают по механизму преждевременного разрыва плодных оболочек с отсроченным началом родовой деятельности [39; 51; 78; 177].

До 60% случаев досрочного ПРПО происходят на фоне микробной инвазии амниотической полости и гистологического хориоамнионита, которые связаны с внутриамниотической воспалительной реакцией плода, ассоциирующейся с неблагоприятными исходами для новорожденных [33; 79; 107; 124; 136].

При физиологически протекающей доношенной беременности одновременно с созреванием шейки матки отмечается размягчение плодных оболочек в области внутреннего зева: наряду с утолщением соединительной ткани истончается слой цитотрофобласта и в децидуальной оболочке нарушаются связи между амнионом и хорионом. Это происходит под воздействием биологически активных веществ, таких как цитокины, протеазы, фосфолипазы и др. [24; 38; 42; 59; 75; 101; 104; 163; 172]. Однако запуск аналогичных механизмов может быть обусловлен и патологическими процессами, например локальным воспалением, формированием ретрохориальной гематомы, отслойкой плаценты при недоношенной беременности, тем самым инициируя ПРПО [28; 38; 42; 153; 155]. При ПРПО при недоношенной беременности происходит изменение морфологического строения плодных оболочек, а именно выраженный отек и нарушение коллагеновой сети, которые чаще всего могут быть вызваны бактериальными продуктами распада и запущенным каскадом образования провоспалительных цитокинов. Медиаторы воспаления играют причинную роль в нарушении целостности плодной мембраны [21; 22; 58; 62; 120; 122; 150].

В связи с этим изучение полиморфной структуры цитокиновой сети, расшифровка механизмов регуляции функциональной активности про- и

противовоспалительных цитокинов и генетический контроль противовоспалительного ответа могут приблизить нас к решению проблемы предикции осложнений беременности, ассоциированных с воспалительным фактором, таких как ПРПО при недоношенной беременности.

В ходе нашего исследования поэтапно были проанализированы факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек.

При анализе анамнестических факторов риска было выявлено отсутствие статистически значимых различий в частоте медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, кесарева сечения, операций на шейке матки у пациенток групп 1 и 2, что свидетельствует об их низкой прогностической значимости. Установленный в других исследованиях факт высокой прогностической значимости наличия преждевременных родов в анамнезе у беременных был также подтвержден на выборке обследованных беременных. Таким образом, при оценке анамнестических факторов риска ПРПО при первой встрече с беременной стоит оценить наличие или отсутствие преждевременных родов в анамнезе.

Немаловажными в исходе наступившей беременности являются особенности течения гестации, при этом особый интерес представляют события, протекающие до 22-й недели беременности, поскольку данный гестационный период является основополагающим для перинатальных исходов. Неоднократно повторяющиеся угрозы прерывания беременности, особенно в сочетании с ретрохориальными отслойками по данным УЗИ, патологические выделения из половых путей воспалительного характера повышают вероятность сверхранних преждевременных родов, ассоциированных с ПРПО. При этом у беременных с ПРПО (группа 1) статистически значимо чаще встречался умеренный и выраженный анаэробный дисбиоз влагалища по данным исследовательской системы «Фемофлор 16», что свидетельствует о вероятно длительном течении локального воспалительного процесса во влагалище беременных, чья беременность осложнилась ПРПО в

сверхранние сроки. Таким образом, очевидно, что своевременная диагностика дисбиоза влагалища с ранних сроков гестации позволит снизить вероятность преждевременных родов с ПРПО.

В ходе следующего этапа исследовательской работы было установлено, что беременные с ПРПО имеют особенности воспалительного ответа как на системном, так и на локальном уровне регуляции. Полученные данные свидетельствуют о наличии у беременных с ПРПО гиперергического варианта воспалительного ответа, который лежит в основе патогенеза ПРПО.

Необходимо учитывать, что далеко не у всех инфицированных женщин и носительниц условно патогенной флоры рождаются внутриутробно инфицированные дети (ВУИ), поскольку плацентарный барьер препятствует инфицированию плода от матери, а также не у каждой беременной длительно персистирующий локальный воспалительный процесс инициирует осложненное течение беременности, а именно ПРПО. Это можно попытаться объяснить генетической детерминированностью воспалительного ответа у этой категории женщин.

В ходе проведенных исследований был обнаружен генетический фактор риска ПРПО, который объясняет гиперергическую природу воспалительного ответа у данной группы беременных. При наличии мутантного гена полиморфизма IL18: -137G>C, являющегося генетическим фактором риска ПРПО, нарушается синтез цитокинов, участвующих в каскаде воспалительной реакции, что приводит к чрезмерной воспалительной реакции и, как следствие, к разрыву плодных оболочек в сверхранние сроки. Выявление мутантного гена полиморфизма IL18: -137G>C на предгравидарном этапе или в ранние сроки беременности позволяет сформировать персонифицированный алгоритм ведения беременности, направленный на снижение риска наступления ПРПО за счет своевременной профилактики дисбиоза влагалища, являющегося следствием уже запущенного воспалительного каскада.

На основании комплексного анализа полученных данных о характере системного и локального воспалительного ответа у беременных с ПРПО, а также результатов изучения генетических маркеров ПРПО был разработан «Способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке до 28 недель беременности» (патент на изобретение 2752550 С1, 29.07.2021. Заявка № 2020137495 от 16.11.2020), заключающийся в определении полиморфизма провоспалительного цитокина IL18: -137G>C, а также концентраций в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов IL1 β , IL8, IL10, IFN γ , на основе которых рассчитывают риски возникновения ПРПО.

В свою очередь, при высоком риске развития ПРПО возможно своевременно осуществить оптимизацию тактики ведения недоношенной беременности.

В настоящее время международным стандартом ведения беременных с неосложненным ПРПО в сроке сверхранных и ранних преждевременных родов рекомендуется пролонгирование беременности с целью увеличения гестационного возраста плода и достижения им большей степени морфофункциональной зрелости [80; 149]. Однако в этом случае значительно возрастает риск инфекционно-воспалительных осложнений не только у матери, но и у новорожденного – с частотой от 16 до 71% [157]. При ПРПО при недоношенной беременности необходим тщательный мониторинг признаков хориоамнионита для минимизации риска неонатальных и материнских осложнений. Нами была установлена корреляционная связь между клиническими параметрами беременной и риском инфекционных осложнений у новорожденного: безводный период более двух суток, выраженное маловодие (ИАЖ менее 1-го перцентиля) на момент родоразрешения, хориоамнионит с клиническими проявлениями ассоциированы с внутриутробным сепсисом новорожденного. Также установлен факт, что длительное пролонгирование беременности с ПРПО в сверхранные сроки позволяет снизить перинатальную и неонатальную смертность, несмотря на наличие внутриутробного сепсиса у новорожденного, ассоциированного с

клиническим хориоамнионитом. Данный факт понятен, поскольку смертность в сверхранние сроки гестации, помимо инфекционно-воспалительного компонента, связана с признаками недоношенности и незрелости преждевременно рожденного ребенка.

Выявленные у пациенток генетические маркеры и факторы воспаления, ассоциированные с ПРПО, позволяют не только определить риск и обосновать тактику гестационного сопровождения, но и составить объем мероприятий по реабилитации женщин на этапе планирования беременности и в течение антенатального наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременный разрыв плодных оболочек является необратимым осложнением беременности при его возникновении, и все профилактические мероприятия по его предотвращению должны начинаться задолго до достижения критического срока гестации. Только знание об объективном высоком риске данного осложнения позволит убедить пациентку следовать намеченному плану мероприятий и обосновать каждое назначение. В современном мире медицинская помощь беременным все больше приобретает стихийный характер, пациентки обращаются за медицинской помощью только при уже возникшем осложнении, когда все сроки начала профилактических мероприятий были упущены. Наличие данных об имеющихся генетически детерминированных рисках преждевременного разрыва плодных оболочек еще на предгравидарном этапе или на раннем сроке гестации сможет помочь обеим сторонам процесса – как врачу, так и пациентке – снизить вероятность данного осложнения и повлиять на перинатальные исходы.

ВЫВОДЫ

1. Предикторами сверхранных преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней являются: преждевременные роды в анамнезе (ОШ 7,6), рецидивирующая угроза выкидыша с ретрохориальной гематомой в первом триместре (ОШ 13,3), патологические выделения из половых путей с 12-й по 22-ю неделю, ассоциированные с вагинитом (ОШ 3,0), гомозиготное носительство полиморфного аллеля (генотип СС) провоспалительного гена IL18: -137G>C (ОШ 5,6).

2. Особенности цитокинового профиля беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней являются: высокий уровень индекса воспаления в нижнем отделе репродуктивного тракта (85%), потенцируемый повышением в крови продукции провоспалительных цитокинов IL18 (на 60 %), IFN γ (на 72%), TNF α (на 22 %), снижением уровня противовоспалительного цитокина IL10 (на 32%), каскад которых модулирует в нижнем отделе репродуктивного тракта повышение уровней экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов (IL1 β – на 24%, TNF α – на 97%), Toll-подобного рецептора 4-го класса (на 77%), β 2-микроглобулина (на 51 %).

3. Фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов (сверхранные преждевременные роды, сепсис новорожденных, перинатальная смертность) при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней являются молекулярно-генетические особенности матери – наличие полиморфизма (генотип СС) провоспалительного цитокина IL18: -137G>C, обуславливающего гиперергический воспалительный ответ матери.

4. Факторами риска развития сепсиса новорожденных от матерей при сверхранных преждевременных родах, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, являются: безводный период более двух суток (ОШ 4,1), выраженное маловодие (индекс амниотической жидкости менее 1-го перцентиля) на момент родоразрешения (ОШ 5,1), генотип матери СС IL18: -137G>C (ОШ 12,2); от матерей с ранними преждевременными

родами, ассоциированными с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней – хориоамнионит с клиническими проявлениями.

5. Пролонгирование беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней до срока ранних преждевременных родов (28–31 неделя) приводит к снижению перинатальной смертности в 1,5 раза, неонатальной смертности – в 2,5 раза по сравнению с родоразрешением в сроке сверхранних родов (до 28 недель). При наличии у новорожденного сепсиса риск смертности новорожденных повышается в 2,6 раза.

6. Метод родоразрешения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней не влияет на перинатальную заболеваемость (сепсис новорожденных, внутрижелудочковые кровоизлияния) и смертность.

7. Персонифицированное ведение беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней с учетом молекулярно-генетических детерминант (наличие полиморфизма – генотипа СС – провоспалительного цитокина IL18: -137G>C), инициирующих развитие гиперергического воспалительного ответа матери, модулирующего гнойно-септические осложнения у плода, позволяет профилактировать неблагоприятные перинатальные исходы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу высокого риска по развитию преждевременных родов, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней следует относить: повторнородящих с преждевременными родами в анамнезе; перво- и повторнородящих с осложненным течением настоящей беременности (рецидивирующая угроза с ретрохориальной гематомой в первом триместре, патологические выделения из половых путей с 12-й по 22-ю неделю, ассоциированные с вагинитом).

2. Первородящим и повторнородящим без преждевременных родов в анамнезе с осложненным течением настоящей беременности (рецидивирующая угроза с ретрохориальной гематомой в первом триместре, патологические выделения из половых путей с 12-й по 22-ю неделю, ассоциированные с вагинитом) рекомендуется проводить генотипирование (определение полиморфизма гена IL18: -137G>C) для оценки генетически обусловленного риска сверхранных преждевременных родов, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек.

3. При развитии преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней у беременных с генотипом GG IL18: -137G>C рекомендуется пролонгирование беременности до срока ранних преждевременных родов (28–31 неделя 6 дней) с целью снижения перинатальной и неонатальной смертности.

4. При развитии преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней у беременных с генотипом CC IL18: -137G>C рекомендуется при выраженном маловодии (индекс амниотической жидкости менее 1-го перцентиля) не пролонгировать беременность более двух суток для снижения риска сепсиса у новорожденных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выявленные в настоящем исследовании генетически и клинически детерминированные предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек обозначают перспективы его профилактики и лечения как на прегестационном, так и на собственно гестационном этапе с учетом эпигенетической направленности разрабатываемых стратегий, что позволит существенно снизить показатели младенческой заболеваемости и смертности, а также улучшить показатели здоровья детей на последующих этапах внеутробной жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Д.К. Ведение недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / Д.К. Абдуллаева // Авиценна. – 2020. – № 69. – С. 4–6.
2. Аллельный полиморфизм и альтернативный сплайсинг в системе цитокинов / А.Н. Силков [и др.] // Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике / под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. – Новосибирск: НГМУ, 2011. – С. 46–48.
3. Артымук, Н.В. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области / Н.В. Артымук, Н.Н. Елизарова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – № 2. – С. 6–11.
4. Афанасьева, М.Х. Преждевременное излитие околоплодных вод: оптимизация подходов к прогнозированию и родовозбуждению: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Афанасьева Марина Хивалиевна. – СПб., 2017. – 24 с.
5. Ашурова, Н.Г. Состояние готовности родовых путей у рожениц с дородовым разрывом плодных оболочек / Н.Г. Ашурова, И.И. Тошева, Д. Кудратова // Репродуктивная медицина. – 2018. – № 2 (35). – С. 32–35.
6. Ванюкевич, М.В. Прогнозирование преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности / М.В. Ванюкевич, Ю.В. Кухарчик, Е.Н. Пашенко // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф. – М., 2019. – С. 95–97.
7. Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов / И.И. Крукиер [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 4 (159). – С. 19–22.
8. Возможности и перспективы применения трансабдоминальной амниоинфузии для пролонгации беременности при преждевременном разрыве

плодных оболочек и маловодии / В.Б. Цхай [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – №11. – С. 5–10.

9. Генный полиморфизм иммуногенетической сигнальной системы / В.Н. Цыган [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – Т.3, № 2. – С. 21–27.

10. Гурьева В.А. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22–34 недели / В.А. Гурьева, Ю.А. Шадеева, Т.Н. Чугунова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2016. – № 8. – С. 84–92.

11. Гусейнова, Г.Э. Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах / Г.Э. Гусейнова, З.С. Ходжаева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 54–61.

12. Гусейнова, Г.Э. Роль микробиоты влагалища при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / Г.Э. Гусейнова, З.С. Ходжаева, В.В. Муравьева // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 20–25.

13. Дородовое излитие вод до 34 недель беременности. Выбор безопасного безводного периода / Л.Д. Белоцерковцева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 83–89.

14. Дятлова, Л.И. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / Л.И. Дятлова, Е.И. Ермолаева, Т.Н. Глухова // Инновационная наука. – 2015. – № 11–3. – С. 218–221.

15. Енькова, Е.В. Оценка индекса околоплодной жидкости, максимального кармана околоплодных вод и длины шейки матки как факторов, влияющих на длительность латентного периода родов при преждевременном дородовом разрыве плодных оболочек / Е.В. Енькова, А.С. Фомина, В.В. Енькова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2021. – № 85. – С. 15–22.

16. Закономерности изменений цитокинового профиля крови при преждевременном разрыве околоплодных мембран, их патогенетическая

значимость / А.В. Михайлов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 224–229.

17. Зенкина, З.В. Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Зенкина Зоя Вячеславовна. – Ростов н/Д, 2016. – 22 с.

18. Значение нарушений уровня IL6 при прогнозировании пролонгации беременности у беременных с дородовым излитием околоплодных вод / Н.Г. Шубитидзе [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 2 (70). – С. 29–32.

19. Зорина, В.Н. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии / В.Н. Зорина, Н.А. Зорин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – № 3. – С. 111–117.

20. Ивахнишина, Н.М. Выявление возбудителей перинатально значимых инфекций в плаценте при преждевременной беременности / Н.М. Ивахнишина, О.В. Островская, О.В. Кожарская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 57–60.

21. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза / О.В. Макаров [и др.] // Вестник РУДН. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 373–379.

22. Иммунорегуляторные белки в околоплодных водах при моно- и микстносительстве возбудителей перинатально значимых инфекций / Л.В. Ренге [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 15 (6). – С. 17–23.

23. Иммунорегуляторные и транспортные белки как маркеры антенатального прогноза состояния недоношенных детей при преждевременном разрыве плодных оболочек / Е.Ю. Григорьева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 148–154.

24. Инфицированное плодное яйцо: от зачатия до рождения / Г.А. Ушакова [и др.]. – М.: Литтерра, 2018. – 271 с.

25. Каганова, М.А. Особенности экспрессии генов TOLL-подобных рецепторов в плаценте и плодных оболочках при доношенной беременности, осложнившейся преждевременным излитием околоплодных вод / М.А. Каганова // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 55–60.
26. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрин [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 4. – С. 266–279.
27. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 14–18.
28. Князева, Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Т.П. Князева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 128–135.
29. Количественный критерий фактора некроза опухоли в развитии преждевременных родов / Н.А. Друккер [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 78.
30. Колядо, О.В. Сравнительная оценка перинатальных исходов при активной и выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / О.В. Колядо // Scientist (Russia). – 2019. – № 4 (10). – С. 14.
31. Копытина, П.А. Преиндукция родов при преждевременном разрыве плодных оболочек / П.А. Копытина // Научный альманах. – 2020. – № 6–2 (68). – С. 73–76.
32. Крючкова, О.Г. Диагностические аспекты системной воспалительной реакции при раннем неонатальном сепсисе / О.Г. Крючкова, Е.А. Великанова, Е.В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 6. – С. 68–77.

33. Кузьмин, В.Н. Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 34–39.
34. Кузьмин, В.Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 3. – С. 32–36.
35. Лашкевич, Е.Л. Метод прогнозирования внутриутробной инфекции у новорожденных от женщин с недоношенной беременностью и преждевременным разрывом плодных оболочек: инструкция по применению / Е.Л. Лашкевич, Т.Н. Захаренкова, Е.И. Барановская. – Гомель: УО ГГМУ, 2015. – 14 с.
36. Локальные факторы врожденного иммунитета в прогнозировании преждевременных родов / В.Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 59–63.
37. Мудров, В.А. Особенности определения объема околоплодных вод на современном этапе. / В.А. Мудров, М.Н. Мочалова, А.А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 5. – С. 74–84.
38. Муминова, З.А. Клинические данные беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / З.А. Муминова, Д.Д. Джуманиязов, У.Х. Солиева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 4. – С. 132–134.
39. Недосейкина, М.С. Преждевременные роды: инфекционный фактор и полиморфизм генов контроля продукции цитокинов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Недосейкина Марина Сергеевна. – Гомель, 2016. – 29 с.
40. Особенности микробиоты цервикального канала при дородовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности / М.А. Каганова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 77–84.
41. Оценка влияния клинических факторов на преждевременный разрыв плодных оболочек в 24–33 недели гестации / Е.Ю. Григорьева [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – № 3 (19). – С. 31–36.

42. Повышение ангиогенеза как фактора, способствующего разрыву плодных оболочек при физиологическом течении беременности и при преждевременных родах / Н.В. Низяева [и др.] // Гены и клетки. – 2019. – Т. 14, прил. – С. 164–165.
43. Полиморфизм генов второй фазы детоксикации в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек / А.С. Загородняя [и др.] // Здоровье женщины. – 2015. – № 5 (101). – С. 99–101.
44. Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы – независимый фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Б.М. Венцовский [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 6 (42). – С. 8–14.
45. Полиморфизм генов цитокинов IL1B, TNF, IL1RA И IL4 повышает риск развития преждевременных родов / В.С. Белоусова [и др.] // Биохимия. – 2019. – Т. 84, № 9. – С. 1281–1288.
46. Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек: современные принципы диагностики / А.Г. Арушанова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №5. – С. 22–24.
47. Преждевременные роды. Клинические рекомендации / МЗ РФ; ООО РОАГ; АААР. – М.: МЗ РФ, 2020. – 42 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1 (дата доступа: 18.01.2022).
48. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века / В.Е. Радзинский [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 4. – С. 27–37.
49. Преждевременные роды, осложненные преждевременным разрывом плодных оболочек / О.Ф. Серова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2017. – № 2 (22). – С. 43–46.
50. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроках менее 34 недель гестации, результаты пролонгирования беременности / И.В. Курносенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 143–153.

51. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности. Тактика ведения: реальность и перспективы / Е.В. Тимохина [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 93–100.
52. Прогнозирование преждевременных родов по профилю экспрессии генов врожденного иммунитета в клетках цервикального канала: пат. 2620153 Рос. Федерация, МПК G 01N 33/48, C 12Q 1/68 / В.Л. Тютюнник [и др.]. – № 2016104310; заявл. 10.02.2016; опубл. 23.05.2017, Бюл. № 15.
53. Прогнозирование преждевременных родов путем комбинированного определения цитокинов и внеклеточной ДНК / А.М. Красный [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 86–91.
54. Прогнозирование реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 71–75.
55. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранних и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек / Ю.А. Шадеева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 490–501.
56. Рахматуллаева, М.М. Лечение бактериального вагиноза в ранние сроки беременности / М.М. Рахматуллаева // Фарматека. – 2017. – № 12. – С. 67–68.
57. Ренге, Л.В. Диагностика и прогнозирование внутриутробной инфекции / Л.В. Ренге, Л.Г. Баженова, В.Н. Зорина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 40–44.
58. Ренге, Л.В. Иммунорегуляторные белки в околоплодных водах при моно- и микстносительстве возбудителей TORCH-инфекций и антител к ним / Л.В. Ренге, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина. – Новокузнецк, 2016.

59. Ризванова, Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуза // Практическая медицина. – 2010. – № 45. – С. 41–42.
60. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 5–10.
61. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии / В.И. Щербаков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 15–21.
62. Роль продукции цитокинов, органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости в развитии спонтанных преждевременных родов / И.И. Крукиер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 60–65.
63. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе / И.В. Жуковец [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 8–13.
64. Саркисова, Л.В. Профилактика преждевременных родов посредством определения цитокинов / Л.В. Саркисова, С.К. Эгамова // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2019. – № 3 (27). – С. 232–234.
65. Сарыева, О.П. Патоморфология плодных оболочек при их преждевременном разрыве / О.П. Сарыева, А.П. Вахромеев, В.В. Парейшвили // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 105–106.
66. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 18–41.
67. Современные аспекты лечения вагинальных инфекций в период гестации / Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Гинекология. – 2016. – № 3 (18). – С. 9–16.

68. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов / А.В. Сергеева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 51–57.

69. Состояние локального иммунного статуса, содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов / Н.Ю. Каткова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 60–70.

70. Способ оценки риска преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных: пат. 2740950 Рос. Федерация, МПК С 12N 15/00, С 12Q 1/68 / М.А. Каганова [и др.]. – № 2020127471; заявл. 17.08.2020; опубл. 21.01.2021, Бюл. № 3.

71. Способ прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод у беременных: пат. 2405453 Рос. Федерация, МПК А 61В 10/00, G 01N 33/53 / Н.Ю. Сотникова [и др.]. – № 2009125383/14; заявл. 02.07.2009; опубл. 10.12.2010, Бюл. № 34.

72. Способ прогнозирования продолжительности латентного периода при сверхранних и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек: пат. 2716973 Рос. Федерация, МПК G 01N 33/49 / В.А. Гурьева, Ю.А. Шадеева, Н.В. Евтушенко. – № 2019114247; заявл. 07.05.2019; опубл. 17.03.2020, Бюл. № 8.

73. Способ прогнозирования состояния плода при преждевременном разрыве плодных оболочек с 24 до 33 недель беременности: пат. 2695356 Рос. Федерация, МПК G 01N 33/48, G 01N 33/53 / Е.Ю. Григорьева [и др.]. – № 2018140281; заявл. 14.11.2018; опубл. 23.07.2019, Бюл. № 21.

74. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения / Д.С. Сташкевич, Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова. – Челябинск: Цицеро, 2016. – 82 с.

75. Структурные особенности плодных оболочек при преждевременных родах / Н.В. Низяева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 8. – С. 63–70.
76. Сухих, Г.Т. Иммуные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 1. – С. 128–136.
77. Тошева, И.И. Акушерские осложнения у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод / И.И. Тошева, Г.А. Ихтиярова // *Биология ва тиббиет муаммолари*. – 2019. – № 42 (115). – С. 146–149.
78. Тошева, И.И. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек / И.И. Тошева, Г.А. Ихтиярова // *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. – 2020. – Т. 3, № 1. – С. 16–19.
79. Туманова, У.Н. Преждевременный разрыв плодных оболочек и перинатальная смертность / У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И. Щеголев // *Неонатология : новости, мнения, обучение*. – 2017. – № 1 (15). – С. 86–92.
80. Ходжаева, З.С. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента / З.С. Ходжаева, Г.Э. Гусейнова, К.А. Горина // *Медицинский оппонент*. – 2018. – № 2. – С. 70–76.
81. Ходжаева З.С. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек / З.С. Ходжаева, Г.Э. Гусейнова, В.В. Муравьева // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 12. – С. 64–72.
82. Цитокины сыворотки крови и околоплодных вод при некоторых осложнениях беременности / И.И. Крукиер [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019. – Т. 14, № 2. – С. 380–382.
83. Чистякова, О.М. Клиническое значение маловодия у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности

/ О.М. Чистякова, Л.В. Гуреева, О.В. Радьков // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 9–15.

84. Чистякова, О.М. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, Л.В. Гуреева // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 417.

85. Шавзи, Н.Н. Современные подходы в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных женщин / Н.Н. Шавзи // Новый день в медицине. – 2020. – № 1 (29). – С. 453–456.

86. Шадеева, Ю.А. Сверххранние и ранние преждевременные роды: стратегия перинатального риска: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Шадеева Юлия Александровна. – Барнаул, 2020. – 150 с.

87. Шафиева, К.А. Особенности течения послеродового периода и профилактика осложнений у женщин, родоразрешившихся в сроке сверххранних преждевременных родов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Шафиева Ксения Александровна. – Екатеринбург, 2019. – 165 с.

88. Шубитидзе, Н.Г. Пролонгация беременности до 14 дней и более 14 при преждевременном излитии околоплодных вод / Н.Г. Шубитидзе, Т.А. Густоварова, И.И. Таборидзе // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2021. – № 3. – С. 311–318.

89. Якушенко, Е.В. Интерлейкин-18. Биологические эффекты и перспективы клинического применения: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09 / Якушенко Елена Владимировна. – Новосибирск, 2012. – 180 с.

90. Accurate prediction of the stage of histological chorioamnionitis before delivery by IL-8 level / S. Yoneda [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 73, no. 6. – P. 568–576.

91. ACOG Practice Bulletin No.160: premature rupture of membranes // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 127, no. 1. – P. e39–51.

92. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C.J. Kim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, no. 4. – P. 29–52.
93. Amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes (AMIPROM): a randomised controlled trial of amnioinfusion versus expectant management in very early preterm premature rupture of membranes – a pilot study / D. Roberts [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2014. – Vol. 18. – P. 131–135.
94. Amniotic fluid prostaglandin E2 in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of the membranes / I. Musilova [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, no. 18. – P. 2915–2923.
95. Amniotic fluid volume at presentation with early preterm prelabor rupture of membranes and association with severe neonatal respiratory morbidity / E. Weiner [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 54, no. 6. – P. 767–773.
96. Annells, M.F. Polymorphisms in immunoregulatory genes and the risk of histologic chorioamnionitis in Caucasoid women: a case control study / M. F. Annells, Ch.G. Mullighan, S.L. Heatley // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2005. – Vol. 5. – P. 4.
97. A point of care test for interleukin–6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra–amniotic inflammation/infection / P. Chaemsaitong [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, no. 3. – P. 360–367.
98. Application of quantitative structure-activity relationships for modeling drug and chemical transport across the human placenta barrier: A multivariate data analysis approach / C. Giaginis [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* – 2009. – Vol. 29, no. 8. – P. 724–733.
99. Areia, A.L. The role of innate immunity in spontaneous preterm labor: A systematic review / A.L. Areia, P. Moura, A. Mota-Pinto // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 136. – P. 102616.

100. Association between maternal comorbidity and preterm birth by severity and clinical subtype: retrospective cohort study / N. Auger [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2011. – Vol. 11. – P. 67–77.
101. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review / F. Lucaroni [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31, no. 6. – P. 726–734.
102. Bryant-Greenwood, G.D. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function / G.D. Bryant-Greenwood // *Placenta*. – 1998. – Vol. 19, no. 1. – P. 1–11.
103. Burton, G.J. The placenta: a multifaceted, transient organ / G.J. Burton, A.L. Fowden // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 2015. – Vol. 370, no. 1663. – P. 66–74.
104. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes / J. Galaz [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2020. – Vol. 48, no. 3. – P. 222–233.
105. Cervical fluid IL-6 and IL-8 levels in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes / M. Kacerovsky [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, no. 2. – P. 134–140.
106. Cervical fluid interleukin 6 and intraamniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, no. 7. – P. 827–836.
107. Comparison between maternal and neonatal outcome of PPRM in the cases of amniotic fluid index (AFI) of more and less than 5 cm / A.S. Mousavi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38, no. 5. – P. 611–615.
108. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis / A.T. Dulay [et al.] // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 76, no. 2. – P. 236–243.

109. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants / L.B. Mithal [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, no. 1. – P. e0168677.
110. CXCL10 and Il-6: Markers of two different forms of intra-amniotic inflammation in preterm labor / R. Romero [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 78, no. 1. – P. e12685.
111. Di Renzo, G.C. European Association of Perinatal Medicine-Study group on "Preterm Birth": Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: Identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth 20 / G.C. Di Renzo, L. Cabero, F. Facchinetti // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24, no. 5. – P. 659–667.
112. Effect of different antibiotic use strategies on infection in neonates with premature rupture of membranes and high-risk factors for neonatal infection / X.G. He [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2020. – Vol. 22, no. 4. – P. 310–315.
113. Ehsanipoor, R. Prelabor Rupture of Membranes. ACOG Practice Bulletin, Number 217 Practice Guideline / R. Ehsanipoor, C.M. Pettker // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, no. 3. – P. 80–97.
114. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway / S. Wei [et al.] // *Exp Cell Res.* – 2017. – Vol. 361, no. 2. – P. 342–352.
115. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes / R.G. Brown [et al.] // *Transl. Res.* – 2019. – Vol. 207. – P. 30–43.
116. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation / A.M. Peaceman [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 32, no. 1. – P. 57–62.

117. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop / R.D. Higgins [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 127, no. 3. – P. 426–436.
118. Evaluation of perinatal outcomes in pregnant women with preterm premature rupture of membranes / A.S. Souza [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1992. – 2016. – Vol. 62, no. 3. – P. 269–275.
119. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion – a molecular microbiological study / R. Romero [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2019. – Vol. 47, no. 9. – P. 915–931.
120. Expression and clinical significance of NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) and caspase-1 in fetal membrane and placental tissues of patients with premature rupture of membrane / J. Zhu [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1560–1566.
121. Fitzsimmons, E.D. *Embryology, Amniotic Fluid* / E.D. Fitzsimmons, T. Bajaj. – Treasure Island: StatPearls, 2020.
122. Fortunato, S.J. Stromelysins in placental membranes and amniotic fluid with premature rupture of membranes / S.J. Fortunato, R. Menon, S.J. Lombardi // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 94, no. 3. – P. 435–440.
123. Function and failure of the fetal membrane: modelling the mechanics of the chorion and amnion / S.W. Verbruggen [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, no. 3. – P. e0171588.
124. Gupta, S. Neonatal complications in women with premature rupture of membranes (PROM) at term and near term and its correlation with time lapsed since PROM to delivery / S. Gupta, S. Malik, S. Gupta // *Trop Doct.* – 2020. – Vol. 50, no. 1. – P. 8–11.
125. HIV-1 Tat disrupts blood-brain barrier integrity and increases phagocytic perivascular macrophages and microglia in the dorsal striatum of transgenic mice / C.R. Leibrand [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2017. – Vol. 640. – P. 136–143.

126. Identification of biomarkers for preterm delivery in mid-trimester amniotic fluid / A. Kim [et al.] // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34, no. 10. – P. 873–878.
127. Ikhtiyarova, G.A. Causes of fetal loss syndrome at different gestation times / G.A. Ikhtiyarova, I.I. Tosheva, N.S. Narzulloeva // *Asian. J. Res.* – 2017. – Vol. 3, no. 3. – P. 13–31.
128. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: a national population-based cohort study / E. Lorthe [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 182. – P. 47–52.
129. Inflammatory proteins in maternal plasma, cervicovaginal and amniotic fluids as predictors of intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes / S.M. Lee [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, no. 7. – P. e0200311.
130. Interleukin-6 and C-reactive protein levels in the amniotic fluid as indicators of preterm delivery in Turkish women / M. Öz [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 42, no. 6. – P. 801–804.
131. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery / N.M. Jones [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 87, no. 1–2. – P. 82–89.
132. Intraamniotic inflammation and umbilical cord blood interleukin-6 concentrations in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2017. – Vol. 30, no. 8. – P. 900–910.
133. Japanese encephalitis virus disrupts blood-brain barrier and modulates apoptosis proteins in THBMEC cells / M.M.J. Al-Obaidi [et al.] // *Virus Res.* – 2017. – Vol. 233. – P. 17–28.
134. Late preterms: are they all the same? / M.R.G. Carrapato [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 29. – P. 1–6.

135. Maternal lead exposure and premature rupture of membranes: a birth cohort study in China / Sha Huang [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, no. 7. – P. e021565.
136. Maternal risk score for the prediction of fetal inflammatory response syndrome after preterm premature rupture of membranes / M. Nakahara [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2020. – Vol. 46, no. 10. – P. 2019–2026.
137. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, no. 8. – P. e0182731.
138. Maternal serum C-reactive protein in women with preterm prelabor rupture of membranes / M. Stepa [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, no. 3. – P. e0150217.
139. Maternal serum interleukin-6 in the management of patients with preterm premature rupture of membranes / W.A. Sayed Ahmed [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, no. 19. – P. 3162–3166.
140. Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) is an endogenous activator of the MMP-9 secreted by placental leukocytes: implication in human labor / A. Flores-Pliego [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, no. 12. – P. e0145366.
141. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome / M. Tchirikov [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol. 46, no. 5. – P. 465–488.
142. Neonatal sepsis: new preventive strategies / M. Stronati [et al.] // *Minerva Pediatr.* – 2013. – Vol. 65, no. 1. – P. 103–110.
143. Ocviyanti, D. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane / D. Ocviyanti, W.T. Wahono // *J. Pregnancy*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 4823404.
144. Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24+0 weeks' gestation / P. Wagner [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 203. – P. 121–126.

145. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes / E.H. Dutta [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 22, no. 2. – P. 143–157.
146. Parry, S. Premature rupture of the fetal membranes / S. Parry, J.F. Strauss 3rd. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, no. 10. – P. 663–670.
147. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: a retrospective review / H. Yu [et al.] // *Biosci Trends.* – 2015. – Vol. 9, no. 1. – P. 35–41.
148. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery / E.A. Baldwin [et al.] // *Peer J.* – 2015. – Vol. 3. – P. e1398.
149. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome / D.M. Bond [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 3, no. 3. – P. 47–35.
150. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study / H. Park [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18, no. 1. – P. 146–155.
151. Plasma lactoferrin levels in newborn preterm infants with sepsis / L. Decembrino [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, no. 23. – P. 2890–2893.
152. Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at <32 weeks of gestation / A. Palatnik [et al.] // *J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 39, no. 7. – P. 949–955.
153. Predictors of premature rupture of membranes among pregnant women in rural Uganda: A cross-sectional study at a Tertiary Teaching Hospital / S. Byonanuwe [et al.] // *Int. J. Reprod. Med.* – 2020. – Vol. 3. – P. 1862786.

154. Prelabor rupture of membranes. ACOG Practice Bulletin No. 188. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 131. – P. e1–14.
155. Premature rupture of the membranes at 16 weeks: report of a successful outcome of pregnancy and review of the literature / D. Tomica [et al.] // *Wien Med. Wochenschr.* – 2020. – Vol. 171, no. 9–10. – P. 238–241.
156. Pre-rupture of membranes: ACOG practice: Bulletin, № 217 / American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics // *Obstetrician-Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, no. 3. – P. 80–97.
157. Preterm premature rupture of membranes at 22–25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2) / E. Lorthe [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219, no. 3. – P. 298–314.
158. Processed human amniotic fluid retains its antibacterial activity / Y. Mao [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 17, no. 1. – P. 68.
159. Ramkumar, M. Fetal membranes, not a mere appendage of the placenta, but a critical part of the fetal-maternal interface controlling parturition / M. Ramkumar // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47, no. 1. – P. 147–162.
160. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis / C. Phillips [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, no. 6. – P. e015402.
161. Sharma, D. Lactoferrin and neonatology – role in neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: present, past and future / D. Sharma, S. Shastri // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, no. 5. – P. 763–770.
162. Sim, W.H. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability / W.H. Sim, H. Ng, P. Sheehan // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33, no. 4. – P. 533–541.

163. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R. Romero [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, iss. 12. – P. 1394–1409.
164. Structure-based modeling in reproductive toxicology: (Q)SARs for the placental barrier. SAR QSAR / M. Hewitt [et al.] // *Environ. Res.* – 2007. – Vol. 18, no. 1–2. – P. 57–76.
165. Systemic and local inflammatory response in women with preterm prelabor rupture of membranes / T. Cobo [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, no. 10. – P. e0095905.
166. Tengvall, S. Interleukin-26: an emerging player in host defense and inflammation / S. Tengvall, K.F. Che, A. Lindén // *J. Innate Immun.* – 2016. – Vol. 8, no. 1. – P. 15–22.
167. The association of the amniotic fluid index (AFI) with perinatal fetal and maternal outcomes in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes / T. Günay [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2020. – Vol. 91, no. 8. – P. 465–472.
168. The delta neutrophil index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study / H.Y. Cho [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, no. 3. – P. e0173382.
169. The impact of residual oligohydramnios following preterm premature rupture of membranes on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis / V. Pergialiotis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, no. 6. – P. 628–630.
170. The mechanism of the Zika virus crossing the placental barrier and the blood-brain barrier / C.F. Chiu [et al.] // *Front Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 214–228.
171. The natural history of preterm premature rupture of membranes in twin pregnancies / M. Kibel [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2017. – Vol. 30, no. 15. – P. 1829–1835.

172. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited / D. Kumar [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol. 42. – P. 59–73.
173. The role of apoptosis in preterm premature rupture of the human fetal membranes / A. Saglam [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 288, no. 3. – P. 501–505.
174. The role of caspase-3, apoptosis-inducing factor, and B-cell lymphoma-2 expressions in term premature rupture of membrane / K.S. Negara [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 40, no. 12. – P. 733–739.
175. The role of extracellular inducer of matrix metalloproteinases in premature rupture of membranes / G.T. Sukhikh [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, no. 4. – P. 656–659.
176. The utility of amniotic fluid pH and electrolytes for prediction of neonatal respiratory disorder / S. Yılmaz Semerci [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33, no. 2. – P. 253–257.
177. Thomson, A.J. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24 + 0 weeks of gestation: Green-top guideline № 73 / A.J. Thomson // *BJOG*. – 2019. – Vol. 126, no. 9. – P. 152–166.
178. Turcan, N. Unfavorable influence of prematurity on the neonatal prognostic of small for gestational age fetuses / N. Turcan, R.E. Bohiltea, F. Ionita-Radu // *Exp. Ther. Med.* – 2020. – Vol. 20, no. 3. – P. 2415–2422.
179. Two-dimensional differential gel electrophoresis to identify protein biomarkers in amniotic fluid of Edwards syndrome (Trisomy 18) pregnancies / T.Y. Hsu [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, no. 1. – P. e0145908.
180. Unal, I. Defining an optimal cut-point value in ROC analysis: An alternative approach / I. Unal // *Comput. Math. Methods Med.* – 2017. – No. 3762651. – P. 1–14.

181. Use of urea and creatinine levels in vaginal fluid for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes and delivery interval after membrane rupture / C. Gezer [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2017. – Vol. 30, no. 7. – P. 772–778.

182. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin / R.G. Brown [et al.] // *BMC Med.* – 2018. – Vol. 16, no. 1. – P. 9.

183. Wang, X.J. Role of collagen III, CTGF and TNF-alpha in premature rupture of human fetal membranes / X.J. Wang, L. Li, S.H. Cui // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2009. – Vol. 40, no. 4. – P. 658–675.

ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение А***(обязательное)***Статистические методы, использованные в ходе разработки способа прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек**

Для построения модели использовали метод логистической регрессии с пошаговым исключением (метод Вальда). Всего при анализе было получено 17 шагов, после чего была выбрана наиболее оптимальная модель.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы IL18, IL8 и IL10 имеют прямую связь с вероятностью развития болезни (попадание пациента в группу «больные»). Факторы IL1 β и IFN γ имеют обратную связь с вероятностью развития болезни (попадание пациента в группу «больные»). Наличие фактора IL18 увеличивает шанс заболеть в 2,94 раза, наличие фактора IL8 – в 1,2 раза, наличие фактора IL10 – в 1,34 раза. При отсутствии фактора IL1 β увеличивается шанс заболеть в 1,19 раза, а при отсутствии фактора IFN γ – в 1,37 раза.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,0001$).

Чувствительность составила 65,2% – соответствует проценту верных прогнозов о наличии исхода (болезни).

Специфичность составила 93% – соответствует проценту верных прогнозов об отсутствии исхода (болезни).

Диагностическая эффективность составила 83,3% – соответствует проценту верных прогнозов как о наличии, так и об отсутствии исхода (болезни).

Исходя из значения коэффициента детерминации R² Найджелкерка, в модели были учтены 43,1% факторов, оказывающих влияние на вероятность заболевания.

**Клинические примеры, отражающие эффективность способа
прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек**

Пример 1. Пациентка Х-ова, 1980 года рождения, повторно (3) беременная, повторно (2) родящая. Срок беременности на момент забора материала – 23 недели 4 дня. Значения исследуемых признаков: носительство генотипа СС полиморфизма гена IL18: -137G>C (мутантная гомозигота, соответствует закодированному в формуле значению = 3), концентрация в сыворотке крови IL1β – 5,2 пг/мл, IL8 – 6,0 пг/мл, IL10 – 23,3 пг/мл, IFNγ – 9,5 пг/мл.

Рассчитываем

$$z = -3,08 + 1,07 \times 3 - 0,177 \times 5,2 + 0,186 \times 6,0 + 0,296 \times 23,3 - 0,318 \times 9,5.$$

Расчет по формуле $P = 0,98544$, что согласно заявляемому методу соответствует высокому риску ПРПО в сроке от 22 до 28 недель беременности. У данной пациентки исход беременности: роды третьи, сверххранние, преждевременные в сроке 24 недели, оперативные. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Выраженное маловодие. Длительный безводный период. Выпадение петель пуповины плода, родился новорожденный женского пола, 3–3–3 балла по шкале Апгар, 490 граммов, 24 см.

Пример 2. Пациентка С-ева, 1986 года рождения, повторно (2) беременная, повторно (2) родящая. Срок беременности на момент забора материала – 25 недель 5 дня. Значения исследуемых признаков: носительство генотипа СС полиморфизма гена IL18: -137G>C (мутантная гомозигота, соответствует закодированному в формуле значению = 3), концентрация в сыворотке крови IL1β – 0,6 пг/мл, IL8 – 4,8 пг/мл, IL10 – 4,8 пг/мл, IFNγ – 0,9 пг/мл.

Рассчитываем

$$z = -3,08 + 1,07 \times 3 - 0,177 \times 0,6 + 0,186 \times 4,8 + 0,296 \times 4,8 - 0,318 \times 0,9.$$

Расчет по формуле $P = 0,88758$, что согласно заявляемому методу соответствует высокому риску ПРПО в сроке от 22 до 28 недель беременности. У

данной пациентки исход беременности: роды вторые, преждевременные, в сроке 29 недель 2 дня, оперативные. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Длительный безводный период. Поперечное положение плода. Рубец на матке после одной операции кесарева сечения, родился новорожденный женского пола 5–6 баллов по шкале Апгар, 1300 граммов, 36 см.

Пример 3. Пациентка Б-ова, 1989 года рождения, первобеременная, первородящая. Срок беременности на момент забора материала – 25 недель. Значения исследуемых признаков: носительство генотипа GG полиморфизма гена IL18: -137G>C (нормальная гомозигота, соответствует закодированному в формуле значению = 1), концентрация в сыворотке крови IL1 β – 1,25 пг/мл, IL8 – 9,7 пг/мл, IL10 – 7,5 пг/мл, IFN γ – 7,2 пг/мл.

Рассчитываем

$$z = -3,08 + 1,07 \times 1 - 0,177 \times 1,25 + 0,186 \times 9,7 + 0,296 \times 7,5 - 0,318 \times 7,2.$$

Расчет по формуле $P = 0,37805$, что согласно заявляемому методу соответствует низкому риску ПРПО в сроке от 22 до 28 недель беременности. У данной пациентки исход беременности: роды первые, в сроке 40 недель 4 дня, родился новорожденный женского пола с оценкой по Апгар 9–10 баллов, 3400 граммов, 50 см.

Пример 4. Пациентка З-ева, 1991 года рождения, повторно (2) беременная, первородящая. Срок беременности на момент забора материала – 24 недели 2 дня. Значения исследуемых признаков: носительство генотипа GC полиморфизма гена IL18: -137G>C (гетерозигота, соответствует закодированному в формуле значению = 2), концентрация в сыворотке крови IL1 β – 1,75 пг/мл, IL8 – 5,5 пг/мл, IL10 – 3,6 пг/мл, IFN γ – 6,9 пг/мл.

Рассчитываем

$$z = -3,08 + 1,07 \times 2 - 0,177 \times 1,75 + 0,186 \times 5,5 + 0,296 \times 3,6 - 0,318 \times 6,9.$$

Расчет по формуле $P = 0,20632$, что согласно заявляемому методу соответствует низкому риску ПРПО в сроке от 22 до 28 недель беременности. У данной пациентки исход беременности: роды первые, в сроке 39 недель 5 дней,

родился новорожденный женского пола с оценкой по Апгар 8–8 баллов, 2780 граммов, 48 см.

Пример 5. Пациентка Ш-ева, 1992 года рождения, первобеременная, первородящая. Срок беременности на момент забора материала – 23 недели 5 дней. Значения исследуемых признаков: носительство генотипа GC полиморфизма гена IL18: -137G>C (гетерозигота, соответствует закодированному в формуле значению = 2), концентрация в сыворотке крови IL1 β – 10,8 пг/мл, IL8 – 5,6 пг/мл, IL10 – 10,0 пг/мл, IFN γ – 2,9 пг/мл.

Рассчитываем

$$z = -3,08 + 1,07 \times 2 - 0,177 \times 10,8 + 0,186 \times 5,6 + 0,296 \times 10,0 - 0,318 \times 2,9.$$

Расчет по формуле $P = 0,55795$, что согласно заявляемому методу соответствует высокому риску ПРПО в сроке от 22 до 28 недель беременности. У данной пациентки исход беременности: роды первые, сверхранние, преждевременные, в сроке 24 недели. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Длительный безводный период. Интранатальная гибель плода, родился мертвый новорожденный мужского пола, 650 граммов, 35 см.

Пример 6. Пациентка Б-ян, 1987 года рождения, повторно (2) беременная, повторно (2) родящая. Срок беременности на момент забора материала – 24 недели 5 дней. Значения исследуемых признаков: носительство генотипа CC полиморфизма гена IL18: -137G>C (мутантная гомозигота, соответствует закодированному в формуле значению = 3), концентрация в сыворотке крови IL1 β – 17,4 пг/мл, IL8 – 9,4 пг/мл, IL10 – 6,0 пг/мл, IFN γ – 7,2 пг/мл.

Рассчитываем

$$z = -3,08 + 1,07 \times 3 - 0,177 \times 17,4 + 0,186 \times 9,4 + 0,296 \times 6,0 - 0,318 \times 7,2.$$

Расчет по формуле $P = 0,15427$, что согласно заявляемому методу соответствует низкому риску ПРПО в сроке от 22 до 28 недель беременности. У данной пациентки исход беременности: роды вторые, в сроке 39 недель. Разрыв задней стенки влагалища, ушит. Родился живой новорожденный мужского пола с оценкой по Апгар 9–9 баллов, 3680 граммов, 52 см.

Таблица Б1 – Примеры работы формулы (1) в исследовательской
группе беременных

Образец	X1: IL18: -137G>C	X2: IL1 β	X3: IL8	X4: IL10	X5: IFN γ	<i>P</i>	Вероятность (%)
Больной*	3	5,2	6,0	23,3	9,5	0,9854	98,5
Больной	3	0,6	4,8	4,8	0,9	0,8876	88,8
Больной	3	1,7	1,2	5,8	1,7	0,7763	77,6
Больной	2	6,4	7,1	13,6	8,8	0,6218	62,2
Больной	2	2,6	2,6	11,6	2,3	0,8571	85,7
Больной	3	4,8	3,5	7,7	3,5	0,7526	75,3
Больной	2	10,8	5,6	10,0	2,9	0,558	55,8
Больной	2	15,8	6,2	21,5	10,7	0,5944	59,4
Здоровый *	2	3,4	4,4	3,8	1,3	0,4965	49,6
Здоровый	3	2,6	2,1	7,1	2,4	0,8044	80,4
Больной	3	3,3	1,9	9,0	4,8	0,7412	74,1
Здоровый	3	4,9	3,2	8,5	4,5	0,7227	72,3
Больной	2	6,5	8,2	30,0	6,3	0,9982	99,8
Больной	2	1,8	7,2	7,7	7,2	0,5194	51,9
Больной	2	1,6	1,9	4,8	4,2	0,315	31,5

Продолжение таблицы Б1

Образец	X1: IL18: -137G>C	X2: IL1 β	X3: IL8	X4: IL10	X5: IFN γ	P	Вероятность (%)
Больной	3	2,3	26,5	9,6	3,2	0,9985	99,8
Больной	3	4,2	2,7	15,8	7,0	0,9125	91,3
Здоровый	2	8,1	1,6	13,2	5,5	0,522	52,2
Здоровый	3	6,9	4,5	14,9	5,3	0,923	92,3
Здоровый	2	9,5	7,3	15,8	7,0	0,7671	76,7
Здоровый	3	1,1	4,6	10,0	2,2	0,9555	95,5
Больной	3	2,7	19,5	8,8	9,7	0,9434	94,3
Больной	3	6,8	2,9	7,9	0,5	0,8401	84,0
Больной	2	7,8	18,7	13,2	6,1	0,9581	95,8
Больной	3	6,4	8,9	13,9	3,4	0,9758	97,6
Больной	2	6,8	2,8	11,6	1,2	0,8076	80,8
Больной	2	8,0	3,2	25,8	1,2	0,9959	99,6
Больной	2	7,9	5,4	13,0	0,1	0,9232	92,3
Больной	3	0,45	4,8	4,6	4,5	0,7121	71,2
Больной	2	1,25	1,8	14,4	3,0	0,9244	92,4
Больной	3	1,5	1,4	5,0	4,2	0,5711	57,1
Больной	3	2,25	3,8	7,0	4,2	0,767	76,7

Продолжение таблицы Б1

Образец	X1: IL18: -137G>C	X2: IL1 β	X3: IL8	X4: IL10	X5: IFN γ	<i>P</i>	Вероятность (%)
Больной	3	1,4	3,2	6,6	2,4	0,8435	84,3
Больной	3	1,8	6,8	14,9	2,0	0,9922	99,2
Больной	3	0,45	4,4	2,2	0,3	0,8109	81,1
Больной	2	0,6	14,1	17,3	12,2	0,9432	94,3
Больной	2	0,45	8,5	8,3	6,9	0,6934	69,3
Больной	3	0,45	3,7	5,2	3,7	0,7507	75,1
Больной	3	0,45	3,4	6,0	5,1	0,7045	70,5
Больной	3	1	5,5	5,8	1,7	0,8973	89,7
Больной	3	0,6	4,8	7,3	3,0	0,8946	89,5
Больной	3	2,9	2,0	12,5	2,4	0,9498	95,0
Больной	2	0,95	8,0	8,9	8,8	0,5519	55,2
Здоровый	1	1,25	9,7	7,5	7,2	0,3781	37,8
Здоровый	3	17,4	9,4	6,0	7,2	0,1543	15,4
Здоровый	2	3,7	1,7	6,8	6,0	0,2349	23,5
Здоровый	2	5,12	2,5	8,5	6,6	0,2775	27,8
Здоровый	2	3,25	0,9	6,6	8,2	0,1216	12,2
Здоровый	2	1,6	2,6	9,7	7,2	0,4625	46,2

Продолжение таблицы Б1

Образец	X1: IL18: -137G>C	X2: IL1 β	X3: IL8	X4: IL10	X5: IFN γ	P	Вероятность (%)
Здоровый	2	1,25	1,7	8,3	5,7	0,4482	44,8
Здоровый	2	1,75	5,5	3,6	6,9	0,2063	20,6
Здоровый	3	4,2	10,5	5,0	5,7	0,7324	73,2
Здоровый	2	7,9	4,9	4,3	5,7	0,1235	12,4
Здоровый	1	14,3	4,3	4,3	4,8	0,018	1,8
Здоровый	3	13,2	2,9	6,0	6,7	0,1202	12,0
Больной	2	0,9	1,2	3,5	2,1	0,3778	37,8
Больной	3	1	0,0	6,9	3,3	0,7267	72,7
Больной	3	1	0,8	12,7	7,0	0,8391	83,9
Больной	3	8,4	9,2	6,2	7,0	0,4948	49,5
Больной	3	4,65	6,6	10,2	8,2	0,7236	72,4
Больной	2	9,35	4,5	14,4	5,1	0,7117	71,2
Больной	3	12,9	0,6	13,6	6,0	0,5224	52,2
Больной	2	4,4	0,7	8,7	7,6	0,1968	19,7
Здоровый	3	9,6	0,6	4,2	5,1	0,1376	13,8
Здоровый	3	3,5	0,7	4,7	6,7	0,2533	25,3
Здоровый	3	1,5	2,4	9,8	9,1	0,5792	57,9

Примечания: больной – беременная группы 1; здоровый – беременная группы 2.