

СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Н. Ю. Каткова¹✉, О. И. Бодрикова¹, А. В. Сергеева², И. М. Безрукова¹, К. Б. Покусаева¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии, факультет повышения квалификации врачей, Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

²Кафедра эпидемиологии, медико-профилактический факультет, Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

Преждевременные роды (ПР) — одна из наиболее актуальных проблем современного акушерства. Появляется все больше данных о роли элементов врожденного иммунитета в развитии преждевременных родов инфекционного генеза. Целью нашего исследования являлось изучение особенностей состояния локального иммунного статуса при различных вариантах ПР. В исследовании приняли участие 77 беременных женщин, из которых 25 составили контрольную группу (своевременные роды). Основная группа была разделена на две подгруппы по типу ПР: 28 рожениц с преждевременным излитием вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (подгруппа 1А) и 24 роженицы с истинными преждевременными родами (подгруппа 1Б). У всех пациенток определяли уровень экспрессии генов врожденного иммунитета: *IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNFA*, *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*. Биоматериал — соскоб из цервикального канала — анализировали с помощью тест-системы «ИммуноКвантэкс» («НПО ДНК-Технология», Россия). Выявили достоверное снижение экспрессии генов *TLR4* и *GATA3*, а также более высокий индекс воспаления ($Me = 99,5\%$, $p < 0,01$) у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности в сравнении с женщинами из подгруппы 1Б с истинными ПР и контрольной группы. Достоверных различий по этим показателям между подгруппой 1Б и контрольной группой не обнаружили. Выявленные нами различия в состоянии локального иммунного статуса при двух вариантах ПР свидетельствуют о разных механизмах их развития.

Ключевые слова: преждевременные роды, локальный иммунный статус, врожденный иммунитет, синдром системного воспалительного ответа, цитокины

✉ Для корреспонденции: Каткова Надежда Юрьевна
ул. Н. Сусловой, д. 12, корп. 2, кв. 108, г. Нижний Новгород, 603106; katkova_nu@inbox.ru

Статья получена: 10.04.2017 Статья принята к печати: 24.04.2017

THE LOCAL IMMUNE PROFILE OF THE WOMAN AND DIFFERENT SCENARIOS OF PRETERM DELIVERY

Katkova NYu¹✉, Bodrikova OI¹, Sergeeva AV², Bezrukova IM¹, Pokusaeva KB¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Advanced Vocational Training, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

²Department of Epidemiology, Faculty of Preventive Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Preterm delivery (PD) is one of the central challenges faced by contemporary obstetrics. There has been growing evidence of the role of the innate immune response in triggering infection-associated preterm labor. Our study aimed to investigate the local immune status of women in different PD scenarios. The study enrolled 77 pregnant women; 25 of them constituted the control group (delivery at term). The experimental group was divided into two subgroups based on the PD type: Subgroup 1A included 28 women with spontaneous premature rupture of membranes in the absence of active labor, and Subgroup 1B included 24 women who went into genuine preterm labor. Cervical scrape specimens were collected from all patients to determine the level of expression of the following innate immunity genes: *IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNFA*, *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, and *B2M*. The tests were performed using the ImmunoQuantex assay by DNA-Technology, Russia. Compared to the genuinely preterm women from Subgroup 1B and the controls, the women with premature rupture of membranes demonstrated statistically significant reduction in the expression of *TLR4* and *GATA3* and a higher inflammatory index ($Me = 99.5\%$, $p < 0.01$). No significant differences in these parameters were observed between Subgroup 1B and the controls. The revealed differences in the local immunity profiles of women indicate that pathways leading to the scenarios of premature labor studied in this work are not the same.

Keywords: preterm delivery, local immune status, innate immunity, systemic inflammatory response syndrome, cytokines

✉ Correspondence should be addressed: Nadezhda Katkova
ul. N. Suslovoy, d. 12, korp. 2, kv. 108, Nizhny Novgorod, Russia, 603106; katkova_nu@inbox.ru

Received: 10.04.2017 Accepted: 24.04.2017

Преждевременные роды (ПР) остаются одним из наиболее актуальных исследовательских направлений в современном акушерстве [1]. Это связано не только с медицинской, но и с социальной значимостью проблемы: ПР обуславливают значительную неонатальную заболеваемость и смертность новорожденных. На долю недоношенных детей приходится 60–70 % случаев ранней неонатальной смертности, до 50 % неврологических заболеваний; мертворождение среди недоношенных детей встречается в 8–13 раз чаще, чем среди доношенных [2, 3].

Несмотря на повышение качества медицинской помощи, частота преждевременных родов не снижается, а в некоторых странах — растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 15 миллионов детей рождаются преждевременно, т. е. на сроке до 37 недель беременности [4]. Частота ПР в разных странах составляет 5–18 %, в России — 6–15 % в зависимости от региона [5].

Преждевременные роды подразделяются на спонтанные (70–80 % всех случаев ПР) и индуцированные, которые связаны с состоянием здоровья беременной и/или плода [6, 7]. Самопроизвольные роды могут начинаться как с развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (истинные преждевременные роды; на их долю приходится около 40–50 % случаев спонтанных ПР), так и с преждевременного разрыва плодных оболочек при отсутствии регулярной родовой деятельности [8, 9].

По данным литературы, около 40 % случаев ПР обусловлены инфекционными факторами [7, 8, 10]. К ведущему патогенетическому механизму в таких случаях относят развитие неспецифического системного воспалительного ответа (СВО) организма на инфекционные агенты. При синдроме СВО локальное повреждение тканей в зоне инокуляции патогенов вызывает совокупность системных реакций. Этот процесс ассоциирован с дисфункцией врожденного и приобретенного иммунитета и проявляется нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. В настоящее время очень активно изучается роль цитокинов в развитии преждевременных родов [11]. Так, имеются сведения о том, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в содержимом цервикального канала свидетельствует о возможном риске ПР [12]. Данные о состоянии локального иммунного статуса позволяют уточнять молекулярно-биологические аспекты развития различных вариантов ПР.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей локального иммунного статуса при различных вариантах преждевременных родов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами на базе Дзержинского перинатального центра (Нижегородская область) в 2016–2017 гг. были обследованы 77 рожениц, которых разделили на две группы. Первую (основную) группу составили 52 женщины с диагнозом «спонтанные преждевременные роды» на сроке 22–36 недель беременности, вторую (контрольную) — 25 женщин со своевременными родами. Основная группа была разделена на 2 подгруппы — по вариантам развития ПР. В первую подгруппу (1А) включили 28 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) при отсутствии регулярной родовой деятельности, во вторую (1Б) — 24 роженицы с развитием регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре. Возраст участ-

ниц исследования варьировал от 19 до 41 года и составил в среднем $29,8 \pm 5,0$ лет. Достоверных различий в группах по этому показателю выявлено не было ($p > 0,05$).

Общим критерием включения во все группы была одноплодная беременность. Критерии исключения из исследования являлись многоплодная беременность и тяжелые врожденные пороки развития плода.

Анализировали социально-экономическое положение женщин, акушерско-гинекологический и экстрагенитальный анамнез, заболеваемость острыми инфекциями во время беременности, измеряли массу и рост женщин и рассчитывали индекс массы тела.

Для оценки локального иммунного статуса рожениц с началом родов забирали соскоб из цервикального канала стерильным одноразовым зондом. Биоматериал помещали в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл, которые содержали 500 мкл среды для стабилизации ДНК. Для выделения нуклеиновых кислот из материала использовали наборы «Проба НК» («НПО ДНК-Технология», Россия). Далее осуществляли постановку теста «ИммуноКвантэкс» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). В данной тест-системе после выделения суммарного пула ДНК и РНК проводится реакция обратной транскрипции для получения матрицы м-РНК, комплементарной ДНК, которая в дальнейшем амплифицируется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). После этапа амплификации по показателю индикаторного цикла программно рассчитывали уровень экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета: *IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNFA*, *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*. На основе интегральной оценки полученных уровней экспрессии генов делали заключение о наличии или отсутствии локальной воспалительной реакции по величине индекса воспаления (ИВ). Значение ИВ более 60 % оценивали как воспаление, менее 50 % — как отсутствие воспалительной реакции, диапазон значения 50–60 % — как «нельзя исключить» (серая зона).

Анализ полученных данных проводили при помощи программ Microsoft Excel 2010 (надстройка AtteStat) и Statistica v10 (StatSoft, США). Количественные данные (уровни экспрессии генов) представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (нижний (0,25) и верхний (0,75) квартили). Для определения достоверности различий между исследуемыми группами рассчитывали критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных признаков применяли хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, при частотах меньше 5 — двусторонний точный критерий Фишера (p). Для оценки связи изучаемых факторов с развитием преждевременных родов рассчитывали величину отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95 %. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии (протокол № 12 от 05.10.2015). Все участницы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе социально-экономического положения пациенток выяснили, что в основной группе (с ПР) достоверно больше пациенток со средним образованием — 65,4 % ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,012$) — и одиноких женщин — 17,3 % ($p = 0,02$).

При оценке массо-ростовых показателей обнаружили, что более высоким значением индекса массы тела (ИМТ) обладали пациентки основной группы, где среднее значение показателя составило $25,4 \pm 5,2$ кг/м², в то время как в контрольной группе — $22,5 \pm 2,3$ кг/м² ($p = 0,009$). Статистически значимых отличий по росту среди беременных разных групп не отметили ($p > 0,05$).

Изучение особенностей акушерско-гинекологического анамнеза показало, что только в основной группе встречались пациентки с ПР в анамнезе (15,4 %, $p = 0,048$; ОШ = 9,7 [0,5–175,9]). Также в данной группе достоверно чаще, чем в контрольной, присутствовали женщины с двумя и более лечебно-диагностическими выскабливаниями полости матки в анамнезе (34,6 %, $p = 0,013$; ОШ = 6,1 [1,3–28,8]).

Нами были выявлены отличительные особенности акушерско-гинекологического анамнеза среди беременных с различными вариантами преждевременных родов. Так, в подгруппе с истинными ПР (подгруппа 1Б) статистически чаще, чем в подгруппе 1А, встречались первобеременные женщины — 45,8 % ($p = 0,038$). Пациентки подгруппы 1Б также достоверно раньше начинали жить половой жизнью, при этом средний возраст начала половой жизни составил $15,6 \pm 1,3$ года ($p = 0,009$). Кроме того, в этой подгруппе 37,5 % женщин отмечали наличие воспалительных заболеваний органов малого таза до беременности. Это достоверно больше, чем в подгруппе 1А ($p = 0,045$).

Анализ экстрагенитальной патологии исследуемых пациенток показал, что в основной группе было больше беременных с хронической никотиновой зависимостью (34,6 %, $p = 0,013$; ОШ = 6,0 [1,29–28,8]) и хроническими специфическими инфекциями (хронический гепатит С, хронический гепатит В, ВИЧ-инфекция): 13,5 %, $p = 0,047$; ОШ = 8,4 [0,5–153,3].

Наиболее частым осложнением беременности в основной группе в нашем исследовании оказалась угроза прерывания беременности, которая отмечалась у 44,2 % пациенток. В то же время частота встречаемости этой патологии в контрольной группе составила 12 %, что достоверно меньше, чем в основной группе ($p = 0,017$; ОШ = 4,9 [1,3–18,7]). Формирование истмико-цервикальной недостаточности во втором триместре у пациенток с ПР было выявлено в 19,2 % случаев, в контрольной группе беременных с ИЦН отмечено не было ($p = 0,025$; ОШ = 12,6 [0,7–224,3]).

Пациентки основной группы достоверно чаще в сравнении с пациентками контрольной группы болели острыми инфекционными заболеваниями (ОРВИ, инфекция мочеполовых путей, обострение пиелонефрита) во время беременности: 36,5 %, $p = 0,032$; ОШ = 4,2 [1,1–16,0]. Обращает на себя внимание тот факт, что у беременных с ПРПО (подгруппа 1А) чаще диагностировалась острая инфекция по сравнению с женщинами с истинными преждевременными родами (подгруппа 1Б) (46,4 %, $p = 0,044$). Только в группе с преждевременными родами были зарегистрированы признаки хронической плацентарной недостаточности, включая синдром задержки роста плода: 13,5 % случаев, ОШ 8,4 [0,5–153,3]. При этом следует отметить, что достоверно чаще данное осложнение беременности встречалось в подгруппе 1Б (25 %, $p = 0,04$).

Наиболее интересные данные были получены нами при изучении профиля экспрессии генов *IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNFa*, *TLR4*, *GATA3*, *CD68* и *B2M* в клетках соскобов из цервикального канала. При использовании тест-системы «ИммюноКвантэкс» мы обнаружили, что определение отдельных

показателей локального иммунного ответа не имеет прогностической ценности в отношении преждевременных родов. Так, оказалось, что не было достоверных различий между уровнями экспрессии генов *IL1B*, *TNFa*, *CD68* и *B2M* ни по группам исследуемых, ни внутри основной группы, т. е. по подгруппам ($p > 0,05$). В то же время у пациенток с ПРПО без развития регулярной родовой деятельности (подгруппа 1А) значение экспрессии *TLR4* было достоверно ниже, чем у женщин с истинными преждевременными родами (подгруппа 1Б) ($p = 0,037$). В контрольной группе уровень экспрессии *TLR4* оказался самым высоким среди всех групп, а также статистически значимо отличался от значения показателя в подгруппе 1А ($p = 0,021$) и не отличался от значения показателя в подгруппе 1Б ($p = 0,408$).

Достоверное различие было выявлено нами по уровню экспрессии транскрипционного фактора *GATA3*. Его минимальное значение отмечалось в подгруппе 1А, а максимальное — в подгруппе 1Б ($p = 0,012$). При этом между значением показателя в подгруппе 1Б и контрольной значимого различия не было ($p > 0,05$).

Также были отмечены достоверные различия в уровнях экспрессии генов *IL10* и *IL18* между подгруппами: в подгруппе 1А значения данных показателей были достоверно ниже в сравнении с подгруппой 1Б ($p = 0,021$ и $p = 0,025$ соответственно).

Таким образом, увеличение или уменьшение экспрессии отдельных генов белков, обладающих про- и противовоспалительным действием, не дают полного представления об изменениях в состоянии мукозального иммунитета. В то же время интегральная оценка соотношений уровней экспрессии исследуемых генов и рассчитанный на ее основе индекс воспаления позволяет сделать заключение о наличии или отсутствии воспалительной реакции. Полученные нами значения ИВ (таблица) имели принципиальные различия как между основной и контрольной группами, так и внутри основной группы. Самым высоким ИВ обладали пациентки подгруппы 1А (с ПРПО) — 99,5 %, в то время как в подгруппе 1Б данный показатель составил 27,2 % ($p < 0,01$), а в группе контроля — 13,1 % ($p < 0,01$). Значения ИВ в подгруппе 1Б и группе контроля оказались сопоставимы ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время поиску причин преждевременных родов и определению возможности их прогнозирования посвящено много работ [1, 7, 11, 13]. Однако, несмотря на очевидный прогресс в исследованиях, многие вопросы остаются не до конца выясненными. К факторам риска развития ПР большинство исследователей относят: медицинские аборт в анамнезе, индуцированную беременность, поздние выкидыши, конизацию шейки матки, цервико-вагинальную инфекцию, инфекцию мочевыделительной системы, тяжелую экстрагенитальную патологию, никотиновую зависимость, низкий уровень жизни, стрессы [14]. Наше исследование подтвердило данные мировой литературы. Мы наблюдали высокий индекс массы тела у значительного числа женщин с ПР в сравнении с контрольной группой ($p = 0,009$). Факторами риска ПР в нашем исследовании явились: указания на преждевременные роды в анамнезе, два и более внутриматочных вмешательства, курение, нарушение жирового обмена, инфекции острые и хронические.

Уровни экспрессии исследованных генов в подгруппах с преждевременными родами и группой контроля (медиана и межквартильный интервал)

Ген	Основная группа (ПР, n = 52)		p ¹	Контрольная группа (n = 25)	p ²	p ³
	Подгруппа 1А, n = 28	Подгруппа 1Б, n = 24				
<i>IL1b</i>	5,55 (5,05–6,1)	5,75 (5,35–6,2)	0,435	5,9 (5,5–6,3)	0,148	0,406
<i>IL10</i>	2,55 (2,1–3,05)	3,1 (2,85–3,4)	0,021	2,9 (2,25–3,3)	0,205	0,477
<i>IL18</i>	4,6 (3,7–4,9)	5,1 (4,65–5,55)	0,025	4,9 (4,1–5,35)	0,088	0,464
<i>TNFa</i>	3,85 (3,4–4,25)	4,1 (3,7–4,5)	0,061	4,0 (3,5–4,3)	0,570	0,714
<i>TLR4</i>	3,5 (3,2–3,7)	3,9 (3,4–4,25)	0,037	4,1 (3,5–4,3)	0,021	0,408
<i>GATA3</i>	3,6 (2,95–3,9)	4,2 (3,6–4,45)	0,012	4,05 (3,45–4,5)	0,038	0,618
<i>CD68</i>	4,5 (4,15–4,7)	4,85 (4,4–5,15)	0,057	4,7 (4,45–4,95)	0,169	0,589
<i>B2M</i>	5,6 (5,25–5,85)	5,7 (5,3–6,1)	0,904	5,9 (5,4–6,16)	0,117	0,668
ИВ (%)	99,5 (95,3–99,9)	27,2 (12,8–58,9)	< 0,01	13,1 (10,5–17,7)	< 0,01	> 0,05

Примечание. p¹ — p-значение при сравнении показателей между подгруппой 1А и подгруппой 1Б; p² — p-значение при сравнении показателей между подгруппой 1А и контрольной группой; p³ — p-значение при сравнении показателей между подгруппой 1Б и контрольной группой.

В последние годы развитие ПР связывают с нарушением баланса про- и противовоспалительных молекул в организме женщины. При ПР с преждевременным разрывом плодных оболочек индекс воспаления с большей вероятностью ($p < 0,01$) будет высоким. По данным отечественных и зарубежных авторов, наиболее распространенным патогенетическим механизмом развития ПРПО является инфицирование нижнего полюса плодного пузыря [9, 15]. При попадании патогенов в организм срабатывает первая линия иммунологической защиты, представленная элементами врожденного иммунитета. Первичный воспалительный ответ на патогены опосредован специфическими Toll-подобными рецепторами (TLRs), активация которых происходит при взаимодействии с клеточной стенкой микроорганизмов. Результатом этого взаимодействия является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов. Известно, что увеличение синтеза цитокинов в шейке матки является причиной лейкоцитарной инфильтрации и открытия шейки матки. Увеличивающаяся при этом активность протеаз может приводить к дестабилизации плодных оболочек и их преждевременному разрыву [16]. Участие TLRs в развитии преждевременных родов подтверждено многими исследованиями [17]. Так, Тютюнник и соавт. [13] показали достоверное снижение экспрессии гена *TLR4* в группе женщин с преждевременными родами, однако эта закономерность выявлена при наличии дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища у данных пациенток.

По данным других авторов [18, 19], при преждевременных родах наблюдается увеличение экспрессии гена *TLR4* и *TLR2* непосредственно перед родами как в слизистой оболочке цервикального канала, так и в плацентарной ткани. Повышенная экспрессия генов TLRs приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, которые попадают в кровоток, в том числе и кровоток плода, и способствуют преждевременной активации кортикотропин-рилизинг гормона и плацентарно-надпочечникового эндокринного каскада. Результат — повышение тонуса матки и возможность развития ПР.

В нашем исследовании мы не обнаружили достоверных различий между основной и контрольной группами по уровням экспрессии большинства генов врожденного иммунитета ($p > 0,05$). Как известно, в норме при развитии физиологической беременности цитокины регулируют наступление родовой деятельности. Началу родов предшествует инфильтрация плаценты и окружающих материнских тканей различными цитокинами даже при от-

сутствии инфекции. Результатом этой активации является синтез провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF и простагландинов, стимулирующих сокращение матки [20].

В нашей работе было установлено, что достоверной разницы между основной и контрольной группами по уровню экспрессии гена *TLR4* нет ($p > 0,05$), что связано, по-видимому, с большой разнородностью синдрома ПР. Однако изучение экспрессии генов *TLR4* и *GATA3* по подгруппам показало различия в их содержании при разных вариантах развития ПР. Так, у пациенток подгруппы 1А экспрессия *TLR4* была достоверно снижена ($p = 0,037$) в сравнении с пациентками подгруппы 1Б (истинные ПР) и пациентками контрольной группы ($p = 0,021$). В то же время различия в уровне экспрессии *TLR4* между подгруппой 1Б и группой контроля были недостоверны ($p > 0,05$). Похожая тенденция наблюдалась в отношении экспрессии гена *GATA3*, где минимальные значения показателя были отмечены у женщин в подгруппе 1А ($p < 0,05$ при сравнении с результатами в подгруппе 1Б). Различия в сравнении с контролем были недостоверными ($p > 0,05$).

В доступной нам литературе нет упоминаний о значимости индекса воспаления в развитии ПР. В нашем исследовании ИВ составил 99,5 % у женщин с ПРПО (подгруппа 1А), что достоверно выше ($p < 0,01$) значения показателя в подгруппе 1Б — 27,2 %.

По всей видимости, соотношение уровней экспрессии генов *TLR4/GATA3* и индекс воспаления могут быть своеобразными маркерами начала преждевременных родов. Если провоспалительные молекулы численно преобладают над противовоспалительными, запускается каскад реакций, приводящий к развитию синдрома системного воспалительного ответа и, как следствие, к преждевременному разрыву плодных оболочек. В случае истинных преждевременных родов, по-видимому, задействуются другие механизмы активации системы «мать-плацента-плод», и их изучение продолжается.

Выводы

Исследование с тестом «ИммуноКвантэкс» у пациенток со спонтанными преждевременными родами позволяет определить состояние локального иммунного статуса и вариант развития ПР. При этом имеет значение определение не отдельных факторов мукозального иммунитета, обладающих про- и противовоспалительными свойствами, а именно их соотношения и расчет индекс воспаления.

Нами были выявлены особенности в состоянии локального иммунного статуса для различных вариантов преждевременных родов. Так, у рожениц с ПР и преждевременным разрывом плодных оболочек в иммунном ответе преобладает реакция воспаления со снижением уровня экспрессии генов *TLR4* и *GATA3*. У этих пациенток индекс воспаления выше, чем у женщин с истинными ПР и своевременными родами. Таким образом, местная воспалительная реакция является причиной преждевременных родов по типу ПРПО, причем в этом случае снижается значение противовоспалительных факторов, а не растет значение провоспалительных факторов. Что касается варианта истинных преждевременных родов, то нами не были об-

наружены достоверные отличия в состоянии локального иммунного статуса у таких пациенток и своевременно родивших женщин, что указывает на единый патогенетический механизм реализации родового акта.

Дальнейшего изучения требует возможность использования тест-системы «ИммуноКвантэкс» в качестве прогностического инструмента для оценки вероятности реализации спонтанных ПР у беременных с угрожающими ПР. Данные о наличии местной воспалительной реакции у пациенток из групп высокого риска по развитию ПР могут позволить своевременно провести комплекс профилактических мероприятий, направленных на пролонгирование беременности.

Литература

1. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А., Клименко П. А., Сичинава Л. Г., Панина О. Б. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012; 8 (2): 4–10.
2. Серов В. Н., Сухорукова О. И. Профилактика преждевременных родов. Русский медицинский журнал. 2014; (1): 3–10.
3. Mattison D, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. Paediatr Perinatal Epidemiol. 2001; 15 (2): 7–16.
4. World Health Organization [Интернет]. Media Centre. Preterm Birth. Factsheet [обновлено: ноябрь 2016 г.; процитировано: апрель 2017 г.] Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
5. Сухих Г. Т., редактор. Кокрановское руководство: Беременность и роды. М.: Логосфера; 2010. 440 с.
6. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens; 2012. 672 с.
7. Romero R, Goncalves LF, Chaiworapongsa T. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. В книге: Kurjak A, Chervenak F, editors. Textbook of Perinatal Medicine. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. 1173–86.
8. Кан Н. Е., Санникова М. В., Амирасланов Э. Ю., Тютюнник В. Л. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12 (3): 12–8.
9. ACOG Practice Bulletin No. 160: premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2016 Jan; 127 (1): e39–51.
10. Власова Т. А., Вальдман С. Ф., Иванова Н. В. и др. Факторы риска и особенности ведения преждевременных родов. Репродуктивное здоровье женщины. 2000; 2: 153–60.
11. Меджидова М. К., Тютюнников В. Л., Кан Н. Е., Курчакова Т. А., Кокоева Д. Н. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов. Проблемы репродукции. 2016; (2): 116–20.
12. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М.: МИА; 2010. 536 с.
13. Тютюнник В. Л., Курчакова Т. А., Кан Н. Е., Непша О. С., Донников А. Е., Меджидова М. К. и др. Локальные факторы врожденного иммунитета в прогнозировании преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2016; (10): 59–63.
14. Saito S. Cytokine network at the fetomaternal interface. J Reprod Immunol. 2000 Jul; 47 (2): 87–103.
15. Петров С. Н. Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек и тактика ведения преждевременных родов. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6 (1): 50–2.
16. Макаров О. В., Романовская В. В., Кузнецов П. А., Магомедова А. М. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза. Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. 2011; (6): 373–9.
17. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, Jernigan K, Chung H, Wirth J et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. J Reprod Immunol. 2010 Dec; 87 (1–2): 82–9.
18. Adams Waldorf KM, Persing D, Novy MJ, Sadowsky DW, Gravett MG. Pretreatment with toll-like receptor 4 antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced preterm uterine contractility, cytokines, and prostaglandins in rhesus monkeys. Reprod Sci. 2008 Feb; 15 (2): 121–7.
19. Макаров О. В., Бахарева И. А., Ганковская Л. В., Романовская В. В. Молекулярные механизмы инфекционного невынашивания беременности. Российский медицинский журнал. 2009; (2): 24–8.
20. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA et al. Leukocyte density and proinflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. Mol Hum Reprod. 2003 Jan; 9 (1): 41–5.

References

1. Savelyeva GM, Shalina RI, Kurtser MA, Klimenko PA, Sichinava LG, Panina OB et al. [Preterm birth as the most important problem of modern obstetrics]. Obstetrics and Gynecology. 2012; 8 (2): 4–10. Russian.
2. Serov VN, Sukhorukova OI. Profilaktika prezhdevremennykh rodov. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2014; (1): 3–10. Russian.
3. Mattison D, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. Paediatr Perinatal Epidemiol. 2001; 15 (2): 7–16.
4. World Health Organization [Internet]. Media Centre. Preterm Birth. Factsheet [updated 2016 Nov; cited 2017 Apr] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
5. Sukhikh GT, editor. Kokranovskoe rukovodstvo: Beremennost' i rody. Moscow: Logosfera; 2010. 440 p. Russian.
6. Radzinskiy VE. Akusherskaya agressiya. Moscow: Izdatel'stvo zhurnala StatusPraesens; 2012. 672 p. Russian.
7. Romero R, Goncalves LF, Chaiworapongsa T. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. In: Kurjak A, Chervenak F, editors. Textbook of Perinatal Medicine. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. 1173–86.
8. Kan NE, Sannikova MV, Amiraslanov EYu, Tyutyunnik VL. Klinicheskie prediktory prognozirovaniya prezhdevremennogo razryva plodnykh obolochek. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013; 12 (3): 12–8. Russian.
9. ACOG Practice Bulletin No. 160: premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2016 Jan; 127 (1): e39–51.

10. Vlasova TA, Valdman SF, Ivanova NV et al. Faktory riska i osobennosti vedeniya prezhdvremennykh rodov. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny*. 2000; 2: 153–60. Russian.
11. Medzhidova MK, Tyutyunnikov VL, Kan NE, Kurchakova TA, Kokoeva DN. [The role of systemic inflammatory response syndrome in preterm labour development]. *Problemy reproduksii*. 2016; (2): 116–20. Russian.
12. Sidelnikova VM, Sukhikh GT. *Nevynashivanie beremennosti*. Moscow: MIA; 2010. 536 p. Russian
13. Tyutyunnik VL, Kurchakova TA, Kan NE, Nepsha OS, Donnikov AE, Medzhidova MK et al. [Local factors of innate immunity in the prediction of preterm birth]. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (10): 59–63. Russian.
14. Saito S. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol*. 2000 Jul; 47 (2): 87–103.
15. Petrov SN. Problema prezhdvremennogo razryva plodnykh obolochek i taktika vede-niya prezhdvremennykh rodov. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012; 6 (1): 50–2. Russian.
16. Makarov OV, Romanovskaja VV, Kuznetsov PA, Magomedova AM. [Immunological aspects of premature births infectious genesis]. *Vestnik RUDN, series Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; (6): 373–9. Russian.
17. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, Jernigan K, Chung H, Wirth J et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J Reprod Immunol*. 2010 Dec; 87 (1–2): 82–9.
18. Adams Waldorf KM, Persing D, Novy MJ, Sadowsky DW, Gravett MG. Pretreatment with toll-like receptor 4 antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced preterm uterine contractility, cytokines, and prostaglandins in rhesus monkeys. *Reprod Sci*. 2008 Feb; 15 (2): 121–7.
19. Makarov OV, Bakhareva IA, Gankovskaya LV, Romanovskaya VV. Molekulyarnye mekhanizmy infektsionnogo nevnashivaniya beremennosti. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; (2): 24–8. Russian.
20. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA et al. Leukocyte density and proinflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod*. 2003 Jan; 9 (1): 41–5.