

Получена: 8 марта 2019 / Принята: 2 июня 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 618.396+616-084(574.41)

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Анна С. Николаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Гуляш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

¹ Кафедра акушерства и гинекологии,
НАО «Медицинский университет Семей»,
г.Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Преждевременные роды представляют собой одну из наиболее важных проблем в акушерской практике. Актуальность данной темы несомненна, ввиду увеличения материнской заболеваемости, неонатальной заболеваемости и смертности.

Преждевременные роды, составляют по данным ВОЗ за последние 5 лет от 5 до 35% и не имеют тенденции к снижению. Следует также отметить, что преждевременные роды имеют тенденцию к повторному развитию в последующих родах с частотой до 20-32%.

Цель исследования: проведение структурированного анализа литературных данных исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам прогнозирования и профилактики преждевременных родов.

Стратегия поиска: был проведен анализ полнотекстных источников в базах Google Scholar, The Cochrane library, PubMed, eLIBRARY.RU, Cyberlenika. Глубина поиска составила 10 лет с 2009 по 2019 годы.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, полные версии статей, диссертации, протоколы диагностики на русском и английском языках с открытым доступом. Поиск информации осуществлялся по ключевым словам.

Критерии исключения: статьи, авторефераты и научные публикации, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и тезисы.

В ходе поиска было найдено 250 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 90 источников.

Результаты: Найденные опубликованные исследования содержали модели раннего прогнозирования преждевременных родов и неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Была обозначена проблема в отсутствие четкого единого алгоритма профилактических мероприятий по предотвращению преждевременных родов и, следовательно, неблагоприятных последствий, как для матери, так и для плода.

Выводы: в результате отсутствия новых решений в вопросах профилактики и предупреждения данной патологии эта проблема является достаточно актуальной, требующая более глубокого изучения и принятия новой модели для ее решения.

Ключевые слова: «cause of preterm birth», «preterm birth structure» «prevention of preterm birth», «прогнозирование преждевременных родов», «предикторы преждевременных родов», «осложнения преждевременных родов».

Abstract

MODERN ASPECTS OF PREDICTION AND PREVENTION OF PRETERM LABOR ACCORDING TO PUBLISHED DATA. LITERATURE REVIEW.

Anna S. Nikolaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Guliash A. Tanysheva¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

¹ Department of Obstetrics and Gynecology,
«Semey Medical University» NJSC,
Semey city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Premature rupture of membranes is one of the most important challenges in obstetric practice. Its relevance is undeniable because of the increase in maternal morbidity, neonatal morbidity and mortality. Births complicated by premature rupture of membranes at term, are according to the who over the last 5 years from 8,2% to 19,6%, with

preterm births (before 37 weeks of gestation) from 5 to 35% and do not tend to decrease. It should also be noted that a premature discharge of amniotic fluid tends to re-development in subsequent births with a frequency of up to 20-32%.

Purpose of the study: conducting a structured analysis of the literature data of studies of domestic and foreign authors on the prognosis and prevention of premature birth.

Search strategy: the analysis of full-text sources in the Google Scholar, The Cochrane library, PudMed, E-library.ru, Ciberlenika databases was carried out. The search depth was 10 years from 2009 to 2019

Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, full versions of articles, dissertations, diagnostic protocols in Russian and English with open access. Information was searched by keywords.

Exclusion criteria: articles, abstracts and scientific publications describing isolated cases, summaries of reports, personal communications and abstracts.

During the search, 250 sources were found, of which 90 sources were selected and analyzed for a more detailed study.

Results: Found published studies contained models for early prediction of preterm birth and adverse maternal and perinatal outcomes. The problem was identified in the absence of a clear unified algorithm of preventive measures to prevent premature birth and, consequently, adverse effects, both for the mother and the fetus.

Conclusion: as a result of the lack of new solutions in the prevention and prevention of this pathology, this problem is quite relevant, requiring more in-depth study and adoption of a new model to solve it.

Key words: "Cause of preterm birth", "preterm birth structure", "prevention of preterm birth", "prediction of preterm birth", "predictors of preterm birth", "complications of preterm birth".

Түйіндеме

ЖАРИЯЛАНҒАН МӘЛІМЕТТЕР БОЙЫНША ЕРТЕ БОСАНУДЫ БОЛЖАУ МЕН АЛДЫН АЛУДЫҢ ЗАМАНАУИ АСПЕКТИЛЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Анна С. Николаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Гуляш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

¹ Акушерия және гинекология кафедрасы,
КеАҚ «Семей медициналық университеті»,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе: Мерзімінен бұрын босану - акушерлік практикадағы маңызды мәселелердің бірі. Оның өзектілігі сөзсіз, аналар ауруының, неонатальды аурудың және өлімнің өсуіне байланысты. ДДҰ мәліметтері бойынша соңғы 5 жыл ішінде мерзімінен бұрын босану 5-тен 35% -ға дейін төмендейді және төмендейді. Сондай-ақ, шала туылған балалар 20-32% дейінгі жиілікпен кейінгі туа біткенде қайта дамуға бейім екенін атап өткен жөн.

Зерттеу мақсаты: отандық және шетелдік авторлардың ерте туылудың алдын-алу және алдын-алу жөніндегі зерттеулерінен алынған әдебиеттерге құрылымдық талдау жүргізу.

Әдістері: Google Scholar, Cochrane кітапханасы, PudMed, eLIBRARY.RU, Ciberlenika мәліметтер базасындағы толық мәтінді дереккөздерге талдау жүргізілді.

Іздеу тереңдігі 2009 жылдан 2019 жылға дейін 10 жыл болды

Қосу критерийлері: Үлкен популяциялар бойынша рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мақалалардың толық нұсқалары, диссертациялар, диагностикалық протоколдар орыс және ағылшын тілдерінде қол жетімді. Ақпаратты кілт сөздермен іздеді.

Шығару критерийлері: оқшауланған жағдайларды сипаттайтын мақалалар, рефераттар және ғылыми жарияланымдар, есептердің қысқаша мазмұны, жеке хабарламалар мен рефераттар.

Іздеу барысында 250 дерек көзі табылды, оның ішінде 90 дерек іріктеліп, егжей-тегжейлі зерттеу үшін талданды.

Нәтижелер: Жарияланған зерттеулерде ерте босануды және ана мен перинаталды қолайсыз нәтижелерді ерте болжауға арналған модельдер бар. Проблема алдын-алу шараларының нақты бірыңғай алгоритмі болмаған кезде анықталды, соның салдарынан ерте туылудың алдын алу және, демек, ана мен ұрық үшін қолайсыз әсерлер.

Қорытынды: осы патологияның алдын-алу және алдын-алу бойынша жаңа шешімдердің болмауына байланысты, бұл проблема өте терең, оны тереңдетіп зерттеуді және оны шешудің жаңа моделін қабылдауды талап етеді.

Түйін сөздер: «мерзімінен бұрын босанудың себебі», «шала туылған нәрестенің құрылымы», «мерзімінен бұрын босанудың алдын-алу», «шала туылған нәрестені болжау», «ерте босанудың болжамдары», «шала туылғандағы».

Библиографическая ссылка:

Николаева А.С., Танышева Г.А. Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 23-36.

Nikolaeva A.S., Tanyшева G.A. Modern aspects of prediction and prevention of preterm labor according to published data. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 23-36.

Николаева А.С., Танышева Г.А. Жарияланған мәліметтер бойынша ерте босануды болжау мен алдын алудың заманауи аспектілері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 23-36.

Введение:

Преждевременные роды (ПР) напрямую связаны с частотой неонатальной и перинатальной заболеваемости и смертности, поэтому и относятся к числу наиболее актуальных проблем в акушерстве [1, 2, 78]. В течение последних лет во многих странах не снижается процент ПР, например, в России частота преждевременных родов сохраняется в пределах 7-12% [1, 15, 18], в Казахстане 6-12%, в Европе – 5-9%, а в США она даже возросла до 12-13% [32, 86].

У недоношенных детей перинатальная смертность наблюдается в 33 и более раз чаще по сравнению с доношенными новорожденными. И около 70% случаев ранней неонатальной смертности связано именно с недоношенностью [17, 19]. В настоящее время проблемы состоит в своевременной диагностике и проведении последующей профилактики ПР [16].

Преждевременными считают роды, наступившие от 22 до 37 недель, и масса плода составляет 500 и более грамм [19]. При этом спонтанные ПР составляют 40-45%, из них в 25-30% случаев предшествует преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО). Остальные 30-35% составляют индуцированные преждевременные роды, досрочно выполненные в связи с угрозой здоровью матери или плода [2, 8, 15]. Ежегодно в мире рождается около 15 млн. детей преждевременно, что, естественно, является наиболее распространенной причиной младенческой смертности [18]. Ребенок в утробе матери в течение последних недель и месяцев беременности проходит важный этап роста и развития. Практически все системы органов, в том числе головной мозг, легкие и печень нуждаются в полноценном развитии в последние недели беременности [3]. Но, преждевременные роды прерывают данный процесс, и являются главенствующей причиной долгосрочной неврологической инвалидности у детей [17]. Объединяя вышесказанное, преждевременные роды представлены комплексной проблемой, как медицинской, так и социально-экономической, связанной с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными, и связанные с материально-экономическими затратами [2, 17]. Так сложилось, что при ПР все мероприятия направлены на улучшение показателей выживания и здоровья недоношенных детей. Но и эти усилия не позволяют снизить частоту преждевременных родов. В половине случаев причина преждевременных родов остается вообще не выясненной [17, 16].

Независимо от наличия различных клинико-лабораторных методов диагностики угрожающих

преждевременных родов, вопрос о прогнозировании исхода беременности, как для матери, так и для плода нельзя считать окончательно решенным [22, 51, 125].

Реализация преждевременных родов является мультифакторной проблемой.

Очень часто причинами преждевременных родов являются: истмико-цервикальная недостаточность, инфицирование нижнего полюса плодного пузыря и его преждевременного разрыва. Естественно, что исход родов для плода зависит от срока гестации, наиболее неблагоприятными считаются сроки от 22 до 27 недель беременности, в связи с чрезвычайной перинатальной заболеваемостью и смертностью [7, 8, 18]. При преждевременных родах очень часто наблюдаются отслойка нормально или низко расположенной плаценты, неправильное положение плода, тазовое предлежание, быстрые или стремительные роды, при которых в несколько раз увеличивается риск перинатальной гибели плода и новорожденного, а также различные осложнения со стороны матери. [16]. Среди факторов риска можно выделить как медицинские факторы, например, преждевременные роды в анамнезе, самопроизвольные выкидыши, аборт, воспалительные заболевания половых органов и инфекции мочевыводящих путей, а так же социально-демографические факторы, включающие молодой возраст, низкий социальный уровень, неустойчивость семейной жизни и т.д. [21, 24].

Большую роль в возникновении ПР играют различные заболевания перенесенные беременной [24]. Особое место занимают вирусные инфекции, в том числе ОРВИ, перенесенные во время беременности. Так же стоит отметить рост числа женщин входящих в группу риска по развитию преждевременных родов, таких как пациентки с рубцом на матке, с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, многоводием, многоплодием и др. [18, 22, 61]. Широкое использование репродуктивных технологий вносит свою лепту и является одним из факторов риска ПР [18, 22]. Однако знание эти факторов, как в отдельности так и в совокупности, не позволяют предвидеть исход преждевременных родов для матери и плода [13, 22].

Цель: проведение структурированного анализа литературных данных исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам прогнозирования и профилактики преждевременных родов.

Стратегия поиска: был проведен анализ полнотекстных источников в базах Google Scholar, The Cochrane library, PudMed, E-library.RU, Ciberlenika.

Глубина поиска составила 10 лет с 2009г. по 2019 годы.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, полные версии статей, диссертации, протоколы диагностики на русском и английском языках с открытым доступом. Поиск информации осуществлялся по ключевым словам.

Критерии исключения: статьи, авторефераты и научные публикации, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и тезисы.

В ходе поиска было найдено 250 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 90 источников.

Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «cause of preterm birth», «preterm birth structure» «prevention of preterm birth», «прогнозирование преждевременных родов», «предикторы преждевременных родов», «осложнения преждевременных родов».

Тема исследования выполнена в рамках магистерской работы; утверждена на заседании кафедры от 07.11.2018г. Протокол №2



Результаты

Изучив и обобщив причины преждевременных родов по различным литературным данным, можно условно сформировать следующие группы:

- **причины со стороны матери** (беременность вне брака, низкий социально-экономический статус, не соблюдение здорового образа жизни (употребление алкоголя, табака, наркотиков), низкий индекс массы тела (менее 20 кг/м²), неполноценное питание, (дефицит получения с пищей меди и аскорбиновой кислоты), анемия,) длительное лечение стероидами, нарушение содержания сосудистого коллагена).

- **причины со стороны плода** (многоплодие, крупный плод, эндокринные нарушения и угрожающие состояния плода).

- **маточно-плацентарные** (аномалии развития матки (перегородка в полости), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (10-15%), укорочение шейки матки во II триместре до 2,5 см

вследствие прогрессирующей истмико-цервикальной недостаточности, перерастяжение матки, обусловленному многоводием или многоплодием, хориоамнионит).

- **причины ятрогенного характера** (повреждения плодных оболочек в результате проведения амниоцентеза, биопсии хориона, а также наложение швов на шейку матки при истмико-цервикальной недостаточности, многократные влагалищные бимануальные или трансвагинальные ультразвуковые исследования)

Но несмотря на большое количество факторов, описанных выше, ведущим звеном в патогенезе ПР выступает инфекционный фактор, при наличии инфекции в 30% случаев отмечаются спонтанные ПР, а в 50% случаев – ПР, осложняются хориоамнионитом [6, 62, 37].

Тем временем наличие инфекции не всегда является запуском воспалительного процесса плода. По

данным некоторых авторов, анализировавших исходы ПР в сроках гестации от 28 до 33 недель, в 58% случаев в околоплодных водах имеется воспалительный агент, но идентифицировать возбудителя не представляется возможным [76, 77].

В это же время при ПР в сроке от 22 до 27 недель воспалительный компонент сопровождается идентификацией патогенной флоры. Исходя из вышеописанного, можно сделать вывод о том что, ведущую роль играет септическое воспаление в случае развития ПР на сроке гестации менее 28 недель, а при сроке более 28 недель воспалительный процесс отсутствует [70, 77]. Эти данные были детально исследованы и подтверждены различными исследователями [71, 75, 47].

Кроме того, авторы доказывают, что воспаление ограниченное амнионом без вовлечения плодных оболочек, так же приводит к индукции ПР [47, 71, 75]. В разногласиях о значимости, не совпадающей локализации инфекционного и воспалительного компонентов, авторы обращаются к работам, в которых описано, что имеются случаи интраамниотического воспаления без выраженного воспаления хориоамниотических мембран. Таким образом, в настоящее время концепция так называемого «стерильного» воспаления (*sterile inflammation*), имеет достаточную доказательную базу как статистических наблюдений беременных с преждевременными родами, так и экспериментов на животных моделях [77].

Роль врожденного иммунитета в патогенезе ПР.

При обсуждении патогенеза ПР нельзя не упомянуть, о том, что асептическое воспаление приводит к активации врожденного иммунитета [41, 76]. В трудах *N. Gomez-Lopez и соавт.* уже было доказано, что наличие амфотерина (медиатора воспаления) в околоплодных водах говорит о локальном провоспалительном эффекте и стимуляции нейтрофилов в децидуальные ткани [47]. Данный медиатор воспаления секретируется активированными макрофагами и моноцитами и связывается с рецепторами врожденного иммунитета, что приводит к выработке цитокинов макрофагами с последующим развитием воспалительной реакции [47, 70, 76, 77].

Пристальное внимание клиницистов и исследователей, изучающих патогенез осложненной беременности и, в частности, преждевременных родов в последнее время привлекают факторы воспаления, связанные с выходом фрагментов поврежденных и разрушенных клеток в системный кровоток матери и далее попадающих в околоплодные воды, хориоамниотические оболочки [68, 76, 77].

Современные данные гласят о том, что одной из причин развития преждевременных родов инфекционного генеза являются патологические изменения в иммунитете беременных, которые приводят к невозможности своевременного распознавания и уничтожения этиологического агента инфекционной природы [10, 11, 13].

Синдром системного воспалительного ответа и роль цитокинов в его активации.

Ответ организма на инфекционные агенты приводит к возникновению синдрома системного воспалительного

ответа (ССВО) [29, 52]. Как известно, активация воспалительного ответа происходит за счет цитокинов. Участие, которых было косвенно доказано во многих работах, и исследован периодический характер колебания уровня цитокинов в околоплодных водах, цервикальной слизи и периферической крови женщин с угрозой преждевременных родов [4, 6, 8, 72]. В ряде работ *R. Romero и соавт.* показано, что риск развития инфекционного генеза ПР находится в прямой зависимости от увеличения уровня цитокинов TNF- α (фактор некроза опухоли), IL-1 β , IL-6, IL-8 в околоплодных водах. [76, 77]. Кроме того, в работе *A.P. Murtha и соавт.* [67] показано, что повышение уровня IL-6 в плазме крови выше 8 пг/мл ассоциировано с ПР. Наконец, *Y. Yilmaz и соавт.* было установлено, что IL-1 β и TNF- α увеличивают продукцию таких ферментов как матриксные металлопротеиназы (ММП) тип 1, 3 и 9 и 17 катепсин S, результатом чего является деградация внеклеточного матрикса, и снижение экспрессии тканевого ингибитора МПП. Металлопротеиназы осуществляют ферментативное разрушение волокон коллагена и эластина, входящие в состав в межклеточного матрикса шейки матки. Кроме того известно что, IL-1 β стимулирует продукцией некоторыми клетками циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландинов E2 (ПГЕ2), действующих на гладкомышечные клетки шейки и тела матки, способствуя, тем самым, ее преждевременному созреванию. Так же хочется отметить, что IL-8 является хемоаттрактантом для нейтрофилов и его увеличение способствует, переходу нейтрофилов в шейку матки и выработке этими клетками коллагеназы и эластазы – ферментов, участвующих в разрушении межклеточного матрикса [14, 20]. Доказан факт, того что провоспалительные цитокины приводят к активации NK-клеток и фагоцитарную способность макрофагов, находящихся в повышенном количестве в децидуальных оболочках, при восходящей инфекции они могут оказывать прямое повреждающее действие на трофобласт и плаценту, повышая, сократительную активность матки [14]. Именно поэтому, повышение числа провоспалительных цитокинов в отделяемом цервикального канала является показателем риска ПР [14, 70, 72].

Таким образом, достаточно оправдано предположение, что при прогнозировании ПР изменение концентрации цитокинов в цервикальной слизи является информативным и может указывать на локальную инвазию патогена без системной реакции.

Помимо изменения общей концентрации цитокинов и колебания их соотношения, большое значение в развитии ПР играет структурное состояние молекул цитокинов, и последовательностью аминокислот в их составе [65]. Чаще всего изменения структуры генов цитокинов представляет собой полиморфизм единичных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism* – SNP). Такие вариации в генотипе в большинстве случаев определяют индивидуальные особенности иммунного ответа и течение инфекционных процессов, а также могут выполнять роль фактора, участвующего в реализации преждевременных родов [14]. Подобные генные полиморфизмы являются индивидуальной

особенностью и зависят от таких факторов окружающей среды, как географическая зона проживания, питание и многое др. [14, 29].

Большинство известных SNP цитокинов затрагивает регуляторные участки генов и поэтому напрямую влияет на транскрипционную активность и, как следствие, на концентрацию цитокинов в крови [44]. Например, замена аденина на гуанин в позиции (TNF- α -308) промоторной области гена TNF- α связана с увеличенной продукцией данного цитокина и, как следствие, с аномальным течением воспалительных реакций. Наличие данной аллели, независимо от гомо- или гетерозиготности, повышает риск ПР в 2 раза, а в сочетании с клиническими проявлениями бактериального вагиноза (БВ) риск развития ПР увеличивается более чем в 6 раз [41]. Генотип GG полиморфизма -174C/G гена IL-6 также связан с ПР [71].

IL-6 – второй из цитокинов по частоте исследований ассоциации с ПР, поскольку он является сильным провоспалительным цитокином как и IL-1 и TNF- α . Однако продукция данного интерлейкина начинается несколько позже.

Роль бактерий в реализации ПР.

В трудах ученого *N.M. Karakas* и др. было описано, что полиморфизмы гена IL-6 напрямую зависят от частоты развития ПР и следовательно неонатальных осложнений [48, 54].

По мнению *Макарова О.В. и соавт.*, наличие инфекции в области мочевого тракта ведет к дисбалансу компонентов врожденного иммунитета: повышение экспрессии генов TLR2 на фоне снижения экспрессии гена противомикробного пептида HBD1 эпителиальными клетками цервикального канала и клетками плаценты [11].

Бактерии синтезируют и выделяют фосфолипазы, – ферменты, модифицирующие липиды поверхностных мембран инфицированных клеток [9, 11, 72]. Под действием фосфолипазы A2 (ФЛА2) из липидов клеточных мембран высвобождается арахидоновая кислота, которая поэтапно превращается в простаглицлин, тромбоксан A2, простаглицлины с участием другого фермента – циклооксигеназы [72]. Простаглицлины, в свою очередь, воздействуют на гладкомышечные клетки, входящие в состав шейки и тела матки, тем самым способствуя «созреванию» шейки матки, усиливая сократительную активность матки, вызывая спазм сосудов и очаговую ишемию тканей, болевой синдром, приводя к развитию преждевременных родов [67].

Участие TLRs в инициации ПР было подтверждено в ряде исследований разных авторов, показавших, что при внутриматочном введении макакам липополисахаридов бактериального происхождения вызывает повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α) и простаглицлинов (ПГЕ2, ПГФ2 α) в амниотической жидкости и приводит к маточным сокращениям. Однако введение антагониста TLR-4 за 1 час до липополисахаридов существенно снижало выраженность данных процессов.

Макаровым О.В. и соавт. [13] было показано, что экспрессия генов TLR-2 и TLR-4 при преждевременных

родах возрастает как в слизистой оболочке цервикального канала, так и в плаценте непосредственно перед родами. Несмотря на то, что TLRs играют важную роль в реализации врожденного иммунного ответа, было выявлено, что дефекты на уровне самих рецепторов и компонентов, участвующих в передаче сигнала от TLRs, могут способствовать развитию инфекционных и воспалительных заболеваний [75].

Согласно данным *N.M. Jones* и соавт. [76], нарушения функции TLRs могут происходить по ряду причин: мутации в генах TLRs, полиморфизм генов, кодирующих TLRs, мутации факторов системы передачи сигнала с TLR.

В литературе описаны два типа мутаций генов TLR-4, с которыми связывают отсутствие правильного иммунного ответа организма на липополисахариды бактериального происхождения в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. У носителей данных мутаций повышается чувствительность к заболеваниям, возбудителями которых являются грамотрицательные бактерии. Полиморфизм генов может вызывать нарушения в системе обнаружения инфекционных агентов и их антигенов, и приводить к дисбалансу в системе врожденного иммунитета что, в результате проявится как повышенная чувствительность к инфекциям и склонность к хронизации воспалительных заболеваний [73].

Связь фетальной внеклеточной ДНК и риска развития ПР.

В последнее время появились сведения о том, что внеклеточная ДНК также способна индуцировать воспалительный ответ, способствующий развитию ПР. В работах *A. Scharfe-Nugent* и соавт. [74] было показано, что у мышей циркулирующая фетальная ДНК вызывает воспалительную реакцию, которая приводит к спонтанным родам. При этом наблюдалась активация TLR-9 и повышение уровня IL-6.

На сегодняшний день имеется большое количество исследований, доказывающих наличие связи между высоким уровнем фетальной внеклеточной ДНК и риском преждевременных родов [65, 74, 89], но недостаточно изучена взаимосвязь между фетальной и свободной внеклеточной ДНК иммуногенного типа.

Основной мишенью для свободной ДНК являются TLR-9, взаимодействующие с метилированными последовательностями CpG в бактериальной ДНК (CpG-DNA). Так, известно, что TLR-9 нейтрофилов способны взаимодействовать, например, с бактериальной ДНК с последующей секрецией IL-8 и, в меньшей степени, IL6 и TNF- α [89, 90].

Обобщая выше описанное, с высокой точностью можно утверждать, что участие ансамбля цитокинов, их рецепторов и ассоциированных с ними эффекторных про- и противовоспалительных каскадов в активации воспаления при ПР носит многоступенчатый характер и отличается крайней сложностью причинно-следственных связей [28].

Оксидативный стресс.

Один из ключевых этапов в развитии преждевременных родов является оксидативный стресс, описанный в современной литературе, его роль сводится

к активации системного воспалительного ответа (ССВО), при котором развиваются метаболические расстройства в организме беременной женщины [5, 12, 26].

Поскольку данные нарушения приводят к дисбалансу между окислительными и восстановительными процессами в периферической крови и тканях, ПР часто сопровождаются проявлением симптомов, типичных для хронического оксидативного стресса – накоплением продуктов перекисного окисления липидов, аддуктов ковалентной модификации белков, падением эффективности энергопреобразующих мембран митохондрий и ростом числа повреждений ядерной и митохондриальной ДНК [53].

Оксидативный стресс.

В результате значимости описанных процессов в индукции ПР, за последнее время возрос интерес клинических специалистов в области акушерства к исследованию механизма индукции оксидативного стресса и его роли в развитии преждевременных родов [66].

Можно предположить, что дальнейшее детальное изучение данной области позволит не только выявить первичные повреждения тканей и нарушения, но и в конечном итоге приведет к реальным возможностям в разработке рациональной профилактики и научно-обоснованной терапии данной патологии.

Значимость профилактических мероприятий в предупреждении ПР.

Зная очень тонкий механизм патогенеза преждевременных родов, можно прогнозировать и диагностировать на ранних этапах возможность реализации ПР, тем самым предотвратить нежелательные последствия для матери и плода [17].

Ранняя диагностика и своевременная профилактика позволяют подготовить плод к преждевременному рождению и проведению профилактики респираторного дистресс-синдрома [45, 52].

При проведении диагностики преждевременных родов важно обращать пристальное внимание на анамнестические данные, ассоциированные с их развитием, такие как этническая предрасположенность, возраст, социально-экономическое положение, психоэмоциональный статус, тип питания, наличие различных хронических заболеваний, а также характера течения беременности и данных акушерского анамнеза [19, 64].

Vogel J.P. и соавт. [47, 50] при исследовании процента встречаемости ПР в тайской популяции показали, что ранний возраст до 20 и старше 35 лет является доказанным фактором риска развития ПР. Молодой возраст чаще всего связан с риском спонтанных ранних ПР, тогда как возраст беременных более 35 лет связан с поздними индуцированными ПР и непосредственно связан с тяжелыми экстрагенитальными и акушерско-гинекологическими заболеваниями.

Так же доказано что у женщин, не состоящих в браке, в 2,5 раза повышается риск развития ПР, при этом следует отметить, что уровень образования, деловая занятость, употребление алкоголя, физическая активность во время беременности не были статистически значимо связаны с повышенным риском

развития ПР в любом сроке беременности по результатам данного наблюдения.

Также нужно подчеркнуть значимую роль акушерско-гинекологического анамнеза для выявления группы высокого риска ПР [31, 84]. Наличие в акушерском анамнезе таких данных, как привычное невынашивание беременности (2 и более потерь беременности), высокий паритет родов, а так же различные врожденные и приобретенные аномалии развития матки и мочеполовой системы, являются достаточно показательными в развитии ПР [10, 22].

Кроме этого, женщины с индексом массы тела отличным от нормального также составляют группу высокого риска [46, 88]. Немаловажным при беременности является своевременное выявление истмико-цервикальной недостаточности, многоводия и патологических состояний плаценты (предлежание, вращение, преждевременный разрыв плодных оболочек и др.) [18, 22].

Тщательно собранный анамнез позволяет отнести женщину в группу риска по ПР и своевременно начать профилактические мероприятия [22]. При прогнозировании развития ПР огромное значение имеют такие объективные данные, как наличие кровянистых выделений, подтекание околоплодных вод, состояние шейки матки, схваткообразные боли внизу живота и пояснице [28, 30, 79].

В настоящее время, наиболее объективными и оптимальными методами оценки состояния длины шейки матки, признано трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором можно оценить длину шейки матки после 16-20 недели беременности [30, 79]. Недостатком этого метода является, то, что на более ранних сроках гестации сложно оценить границу между верхней частью шейки матки и нижним маточным сегментом [30]. На основании данных, которые были получены в проспективном исследовании длины шейки матки у 2915 беременных с помощью трансвагинального ультразвукового датчика, было сделано заключение о связи длины шейки матки с частотой реализации ПР [30, 79]. Повышенный шанс реализации ПР в сроке до 35 недель наблюдался нечасто, примерно у 10% женщин с длиной шейки матки короче посчитанного среднего значения [30]. Поэтому значимость данного метода была невысока и составила всего 37%. Тем временем беременные с длиной шейки матки, менее 30 мм при сроке до 35 недель имели наиболее высокий риск в развитии преждевременных родов, в сравнении с беременными, у которых длина шейки матки составила более 30 мм [32, 51].

По мнению многих авторов, причиной укорочения шейки матки чаще всего связано с паритетом родов, но при этом у повторнородящих женщин чаще наблюдается расширение внутреннего зева, а длина шейки матки остается неизменной, тогда как у первородящей важным прогностическим критерием ПР является именно укорочение шейки матки без расширения внутреннего зева. Таким образом, можно сделать вывод о том, что клиническая значимость укорочения шейки матки, как фактора риска развития преждевременных родов, требует дальнейшего изучения [51].

Гормоны как предикторы ПР.

В поисках лабораторных маркеров многие ученые стали изучать процессы гормонального статуса, протекающие в период беременности. В ходе исследований было доказано, что во второй половине беременности развивается **гиперкортицизм**, связанный с влиянием на организм женщины кортикотропин-релизинг гормона (КТРГ) плацентарного происхождения [44, 59].

На 28-30 неделях беременности уровень КТРГ в периферической крови женщин приближается к его концентрации в портальной системе гипофиза, хотя уровень КТРГ связывающего белка не отличается у небеременных женщин и здоровых мужчин [40]. Уровень КТРГ-связывающего белка снижается приблизительно на одну треть на сроке беременности 34-35 недель и достигает значений до беременности [44]. Во время родовой деятельности концентрация общего и свободного КТРГ в крови существенно увеличивается, а через несколько часов после родов снижается до детектируемого количества [44, 39, 59]. Рецепторы КТРГ были обнаружены в миометрии, где гормон оказывает констрикторное действие наряду с окситоцином.

Кроме того, КТРГ вызывает стимуляцию простагландинов E2 и F2 α , которые принимают важную роль в механизме родов [59].

В клинических исследованиях у здоровых беременных женщин, было доказано, что к концу беременности возрастает уровень КТРГ в крови и было предложено считать его маркером, определяющим начало родов и было предложено определять его уровень с 16-20 недель беременности [44]. Также, было доказано, что при перенашивании беременности уровень КТРГ существенно ниже, а в случае преждевременных родов так же высок [44]. В этот период средней уровень КТРГ у женщин, беременность которых завершилась в срок, составил $34,7 \pm 27,0\%$. Повышение уровня КТРГ выше 90% (с чувствительностью 45% и специфичностью 94%) является прогностическим признаком наступления ПР. Прогностическая ценность положительного результата 46,7% [39]. На сроке гестации от 27-36 недели уровни общего, связанного и свободного КТРГ, а также кортизола были значительно выше у беременных, впоследствии родивших преждевременно, по сравнению с женщинами, родившими в срок. При этом уровень белка, связывающего КТРГ, напротив, в группе женщин с преждевременными родами был значительно ниже.

Эстриол – эстроген, который начинает преобладать во время беременности, продуцируется почти исключительно трофобластом [44]. Увеличение уровня данного гормона происходит постепенно на протяжении всей беременности, но при этом отмечено, что уровень эстрогена и эстрадиола в сроках после 34-й недели остается неизменным, однако за 2-3 недели перед родами происходит быстрое увеличение уровня эстриола до максимальных значений. При индуцированных родах уровень эстриола не повышается. Эти данные свидетельствуют о том, что эстриол, как и эстрогены в целом, играют наиболее

значимую роль в индукции родов. Одним из доступных неинвазивных методов считается определение уровня эстриола в слюне. Концентрация эстриола в слюне близка концентрации свободного гормона в плазме крови, поскольку неконъюгированный эстриол попадает в слюну главным образом путем диффузии и его содержание в секрете от функциональной активности желез. В ходе проспективного исследования J.A. *Mc Gregor и соавт.* было проанализировано содержание уровня эстриола в слюне у 542 беременных женщин в разные сроки, начиная с 22 недель гестации. В слюне женщин, беременность которых завершилась ПР, средний уровень эстриола был значительно выше с 22 недель. Превышение его уровня выше 2,3 нг/мл свидетельствовало о высоком риске ПР (специфичность составила 77%, чувствительность – 71%, отрицательная прогностическая ценность 23%).

Другими маркерами повышенного риска развития ПР являются **фосфорилированная форма протеина1-инсулиноподобного фактора роста (ПСИФР-1) и фибронектин** [40].

По данным A. *Conde-Agudelo и соавт.* при определении ПСИФР-1 в шеечно-влагалищном отделяемом в сроке беременности до 35 недель, можно говорить о высоком риске ПР в течение 2 недель с момента проведения теста [56].

Мета-анализ 40 исследований, проведенный M.M. *Bruijn и соавт.* [140], доказывает, что значительное повышение содержания фибронектина в цервикальном отделяемом связано с риском ПР, причем в ближайшие 7-14 дней (чувствительность 71%), в более отставленном сроке прогностическая чувствительность рассматриваемого критерия составила только (59%), в интервале от 34 до 37 недель она еще больше понизилась до 53% и 52% соответственно [35]. Таким образом, у беременных с начальными признаками угрозы ПР данный метод прогнозирования не может быть использован, в связи с его низкой чувствительностью. Это сильно снижает возможность своевременно начать мероприятия, направленные на пролонгирование беременности [35].

В прогнозировании ПР также важно изучение сочетания **интерферонового статуса** и экспрессии генов цитокинов у беременных [50]. У пациенток с реализацией ПР инфекционного генеза было выявлено, что на фоне высокого уровня экспрессии IL-1 и IL-8 (более чем в 2 раза) происходит снижение экспрессии гена IL-18 в МНК (более чем в 2 раза) по сравнению с беременными с урогенитальной инфекцией и при своевременных родах [75]. Также при ПР инфекционного генеза на культуре лейкоцитов было обнаружено, что на фоне высокого уровня экспрессии гена IF- γ , его продукция снижается, что свидетельствует об изменении продукции IF- γ на посттранскрипционном уровне [36]. Усиление индуцированной выработки IF- α лейкоцитами периферической крови в 5 раз и более по сравнению с выработкой IF- γ у беременных с урогенитальной инфекцией, позволяет с высокой точностью прогнозировать ПР инфекционного генеза [36]. Прогностическими молекулярными маркерами невынашивания беременности, имеющими доказанное значение у беременных с урогенитальной инфекцией,

по данным последних исследований, являются 39 TLR-2 и TLR-4 [11].

Так, например, экспрессия гена TLR-4 сильно увеличивается при реализации внутриутробной инфекции плода (ВУИ). В 70% случаев активация механизмов врожденного иммунитета приводит к ПР через TLR-опосредованный апоптоз клеток трофобласта, инициируемый инфекционным агентом [33].

В литературе имеются данные об измерении концентрации фетального фибронектина и уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови у беременных женщин с симптомами угрожающих преждевременных родов и неповрежденными плодными оболочками в сроках от 24 до 34 недель гестации [78].

При этом изменения концентрации IL-6 сходна с таковой для повышения содержания фибронектина плода и для расширения внутреннего зева до 1 см [78]. Уровень других цитокинов не связан со скорым

наступлением преждевременных родов. По данным ряда авторов, определение уровня IL-6 и фетального фибронектина в цервикальной слизи у женщин с симптомами начавшихся преждевременных родов имеет прогностическую значимость для оценки вероятности развития преждевременных родов в ближайшие 14 дней.

Профилактические мероприятия.

Изучая и обобщая вышесказанное, касаясь этиологии и патогенеза ПР, было выделено несколько наиболее значимых профилактических мероприятий:

- измерение длины шейки матки при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, которое позволяет прогнозировать дальнейшее течение беременности [25]. Средняя длина шейки матки в сроке 24 недель составляет 34-36 мм. Вероятность преждевременных родов увеличивается при длине шейки матки менее 25 мм, а при её укорочении до 15 мм – риск преждевременных родов составляет 50% (рис. 1).

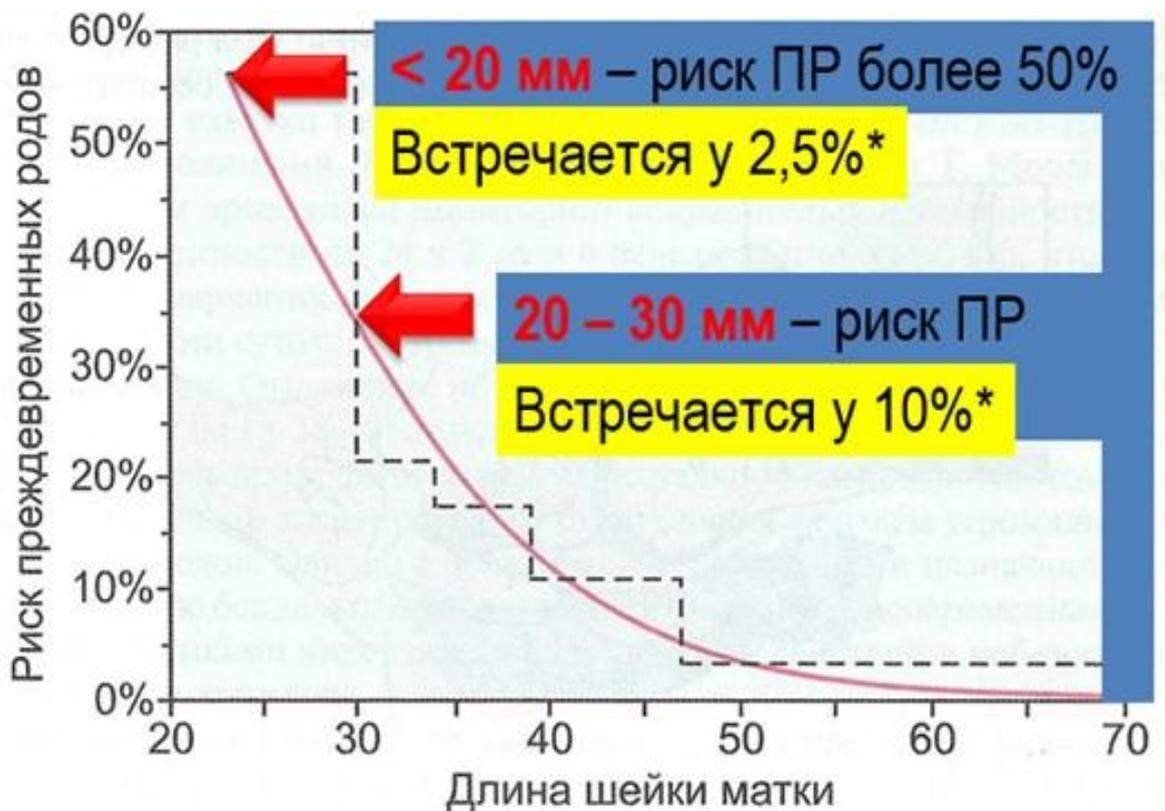


Рисунок 1. Длина шейки матки – надежный предиктор преждевременных родов [55].

- применение различных пессариев при истмико-цервикальной недостаточности, наложение швов на шейку матки.

- ПЦР отделяемого влагалища и соответствующая антибактериальная терапия с дальнейшим восстановлением флоры влагалища.

- применение микронизированного прогестерона (было доказано в рандомизированных

исследованиях, что вагинальный микронизированный прогестерон достоверно снижает частоту преждевременных родов, особенно в сроках до 32 недель, у женщин с преждевременными родами в анамнезе, а также при длине шейки матки менее 25 мм, измеренной с помощью вагинального ультразвукового исследования в 16-24 недели беременности (рис. 2) [55, 63].



Рисунок 2. Вагинальный микронизированный прогестерон в 7 раз снижает риск ПР до 34 недели [55, 63].

Несмотря на доказанную эффективность перечисленных методов достичь снижения преждевременных родов и перинатальных потерь, пока не удастся.

Заключение:

Таким образом, обзор источников по данным отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что преждевременные роды являются серьезным осложнением беременности, приводящим к неблагоприятным, как ближайшим, так и отдаленным перинатальным исходам. Полиэтиологичность и системность поражения данного осложнения обуславливает наличие множества теорий его развития. При постановке диагноза клиницисты должны опираться не только на клинические симптомы, но и на данные объективного и клинико-лабораторного обследования. Из всех этиологических причин наибольшая частота встречаемости является инфекция нижнего полового тракта.

Была выделена определенная структура этиопатогенеза ПР и выделен ряд профилактических мероприятий. Но, несмотря на профилактические мероприятия, имеющие определенную доказательную базу [63], не было найдено единого алгоритма ведения женщин высокого риска по преждевременным родам.

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены либо на оптимизации уже существующих инструментов прогноза, либо на разработке алгоритма с простым, мало затратным набором компонентов, доступным на всех уровнях оказания медицинской помощи и в странах, как с высоким, так и с низким уровнем доходов.

Вклад авторов:

Николаева А.С. - поиск литературы, написание манускрипта, работа с редакцией.

Таньшева Г.А. - научное консультирование.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

При проведении данной работы не было финансирования каким-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. Айламазяна Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство / под ред.. М. ГЭОТАР-Медиа, 2009г. 1200 с.
2. Болотских В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. LX (2). С.3-13.
3. Ванько Л.В. и др. Функциональная активность гранулоцитов у беременных с высоким инфекционным риском и их новорожденных // Акушерство и гинекология.-2012. № 7. С.14-20.
4. Ганковская О.А. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов TLR2 И TLR9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием // Медицинская иммунология. 2010. № 1-2. С.87-94.
5. Гармаза Ю.М. и др. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных // Медицинский академический журнал. 2013. № 13. (4).С.71-76
6. Кан Н.Е. и др. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Акушерство и гинекология.2013. № 4. С.14-18.
7. Ковальчук Л.В., Игнатьева Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология, практикум. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 176 с.
8. Козлов П.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности.

Прогнозирование. Тактика ведения. Перинатальные исходы: дисс. доктора мед. наук. - Москва, 2010. 40 с.

9. Колесникова Л.И. и др. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Российской академии медицинских наук. 2010. № 6. (2). С.31-33.

10. Крѣжановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов // Медико-социальные проблемы. 2011. № 16. (1). С.104-107.

11. Макаров О.В. Молекулярные механизмы инфекционного невынашивания беременности // Российский медицинский журнал. 2009. № 2. С.24-28.

12. Павлова Н.Г., Прокопенко В.М., Парцалис Г.К. Значение ферментов глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты для прогноза невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. №2. С.65-68.

13. Протопопова Н.В., Шапошникова М.А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов // Сибирский журнал. 2009. № 3. С.28- 33.

14. Ризванова Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. Практическая медицина. 2010. №6 (45). С. 41-43.

15. Серова В.И., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.

16. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Эффективность профилактики преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2013. №3. С.48-53.

17. Сухих Г.Т. и др. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учетом перехода на международные критерии регистрации рождения детей // Акушерство и гинекология. 2013. №12. С.79-85.

18. Сухих Г.Т., Вартапетова Н.В. Преждевременные роды. Клинический протокол. Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России. Институт здоровья семьи. М., 2011. 29 с.

19. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2010. 536 с.

20. Толстомятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // Педиатрия. 2009. № 87. С.115- 120.

21. Фаткуллин И.Ф. и др. Кесарево сечение при недоношенной беременности // Акушерство и гинекология. 2009. № 3. С.46-48.

22. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции // Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С. 28-32.

23. Abdel Ghany E.A. et al. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates // Paediatr Int Child Health. 2016. Vol.29, № 2. P. 134-140.

24. Arenas-Hernandez M. et al. An imbalance between innate and adaptive immune cells at the maternal-fetal interface occurs prior to endotoxin-induced preterm birth // Cell Mol Immunol. 2016. Vol.13, № 4. P. 462-473.

25. Arisoy R., Yayla M. Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix // J Pregnancy. 2012. V. 2012. P. 201-628.

26. Auten R.L., Davis J.M. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details // Pediatr Res. 2009. Vol.66, №2. P. 121-127.

27. Aumbusch M.A. et al. High Mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes // Cytokine. 2016. Vol.(81). P. 82-87.

28. Baraldi E. et al. Untargeted Metabolomic Analysis of Amniotic Fluid in the Prediction of Preterm Delivery and Bronchopulmonary Dysplasia // PLoS One. 2016. Vol.11, №10. P.e 0164211.

29. Beceriklisoy H.B. et al. Cytokines, growth factors and prostaglandin synthesis in the uterus of pregnant and non-pregnant bitches: the features of placental sites // Reprod Domest Anim. 2009. Vol.44, №2. P.115-119.

30. Bergenhenegouwen L.A. et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014. Vol.172. P.1-6.

31. Buijn M.M. et al. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women // Am J Obstet Gynecol. 2016. Vol. 215, № 6. P. 793.e1 793.e8

32. Buck J.N., Orzechowski K.M., Berghella V. Racial disparities in cervical length for prediction of preterm birth in a low risk population // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. Vol.23. P.1-13.

33. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011. Vol.25, № 3. P.287-299.

34. Caloone J. et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016. Vol.10, №205. P.133-140.

35. Can M. et al. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia // Tissue and Cell. 2014. Vol.46, № 6. P.477-481.

36. Cappelletti M. et al Type I interferons regulate susceptibility to inflammation-induced preterm birth // JCI Insight. 2017. Vol.23. P.1-7.

37. Cohen A. et al. The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014. Vol.181. P. 28-31.

38. Davis J.M., Auten R.L. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth // Semin Fetal Neonatal Med. 2010. Vol.15, № 4. P.191- 195.

39. Diaz-Cueto L. et al. Lack of association between two polymorphisms in the corticotropin-releasing hormone gene promoter and preterm birth in a Hispanic population // Int J Gynaecol Obstet. 2012. Vol.118, № 2. P.173-174.

40. Furcron A.E. et al. Human Chorionic Gonadotropin Has Anti-Inflammatory Effects at the Maternal-Fetal Interface and Prevents Endotoxin-Induced Preterm Birth, but Causes Dystocia and Fetal Compromise in Mice // Biol Reprod. 2016. Vol.94, № 6. P.136

41. *Giurgescu C. et al.* Relationships among Neighborhood Environment, Racial Discrimination, Psychological Distress, and Preterm Birth in African American Women // *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* Published online. 2012. Vol.41, № 6. P.E51-E61.
42. *Gomez-Lopez N. et al.* Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth // *Am J Reprod Immunol.* 2016. Vol.75. P.3-7.
43. *Herway C. et al.* Ethnic disparity in amniotic fluid levels of hyaluronan, histone H2B and superoxide dismutase in spontaneous preterm birth // *J Perinat Med.* 2013. Vol.41, №3. P. 277-282.
44. *Himes K.P., Simhan H.N.* Plasma corticotropin-releasing hormone and cortisol concentrations and perceived stress among pregnant women with preterm and term birth // *Am J Perinatol.* 2011. Vol.28, № 6. P.443-448.
45. *Honest H. et al.* Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling // *Health Technol Assess.* 2009. Vol.13, № 43. P. 621-627.
46. *Houde M. et al.* The Effect of Adequate Gestational Weight Gain among Adolescents Relative to Adults of Equivalent Body Mass Index and the Risk of Preterm Birth, Cesarean Delivery, and Low Birth Weight // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015. Vol.28, № 6. P. 502-507.
47. *Huizing M.J. et al.* Is the C242T polymorphism of the CYBA gene linked with oxidative stress-associated complications of prematurity? // *Antioxid Redox Signal.* 2017. Vol.27, № 17. P.1432-1438
48. *Illanes S. et al.* Free fetal DNA levels in patients at risk of preterm labor // *Prenat Diagn.* 2011. Vol.31, № 11, P.1082-1085.
49. *Jauniaux E., Burton G.J.* The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy // *J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016. Vol.45, № 8. P.775-785.
50. *Jin Y., Liu Y., Nelin L.D.* Extracellular signal-regulated kinase mediates expression of arginase II but not inducible nitric-oxide synthase in lipopolysaccharide-stimulated macrophages // *J Biol Chem.* 2015. Vol.290, № 4. P. 2099-2111.
51. *Jones N.M. et al.* Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery // *J Reprod Immunol.* 2010. Vol.87, №1-2. P.82-89.
52. *Jung E.Y. et al.* Amniotic Fluid Infection, Cytokine Levels, and Mortality and Adverse Pulmonary, Intestinal, and Neurologic Outcomes in Infants at 32 Weeks' Gestation or Less // *J Korean Med Sci.* 2017. Vol.32, № 3. P.480-487.
53. *Karacay O. et al.* A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation // *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2010. Vol.89, № 3. P.231-238.
54. *Karakaş N.M. et al.* Effect of maternal and neonatal interleukin-6 -174 g/c polymorphism on preterm birth and neonatal morbidity // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol.9. P.1-27.
55. *Karolinski A., Ocampo M.C. Martinez de Tejada B.* Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial // *BJOG.* 2015. V. 122, N1. P. 80-91.
56. *Kim S.M. et al.* About one-half of early spontaneous preterm deliveries can be identified by a rapid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) bedside test at the time of mid-trimester genetic amniocentesis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016. Vol.29, № 15. P. 2414-2422
57. *Koga K. et al.* Activation of TLR3 in the trophoblast is associated with preterm delivery // *Am J Reprod Immunol.* 2009. Vol.61, №3. P.196- 212.
58. *Landes T. et al.* OPA1 (dys) functions // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2010. Vol.21, № 6. P. 593-598.
59. *Latendresse G., Ruiz R.J.* Maternal corticotropin-releasing hormone and the use of selective serotonin reuptake inhibitors independently predict the occurrence of preterm birth // *J Midwifery Womens Health.* 2011. Vol.56, № 2. P.118-126.
60. *Lee S.E. et al.* Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth // *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016. Vol.55, № 4. P.539-544.
61. *Lee A.C. et al. Projahnmo Study Group.* Screening and treatment of maternal genitourinary tract infections in early pregnancy to prevent preterm birth in rural Sylhet, Bangladesh: a cluster randomized trial // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. Vol. 7, № 15. P.326.
62. *Lindsay M. et al.* The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk Microbiome // *Published online.* 2017. Vol.19, № 5. P.6
63. *Markham K.B., Walker H., Lynch C.D. et al.* Preterm birth rates in a prematurity prevention clinic after adoption of progestin prophylaxis // *Obstet Gynecol.* 2014. V. 123, N1. P. 34-39.
64. *Martin J.A. et al.* Born a bit too early: recent trends in late preterm births // *NCHS Data Brief.* 2009. Vol.24. P.1-8.
65. *Menon R. et al.* Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. // *Am J Pathol.* 2014. Vol.184, № 6. P.1740-1751.
66. *Menon R.* Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology // *Front Immunol.* 2014. Vol.12, № 5. P.567
67. *Murtha A.P., Edwards J.M.* The role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in adverse pregnancy outcomes // *J Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014. Vol.41, №4. P. 615-627.
68. *Nadeau-Vallée M. et al.* Sterile inflammation and pregnancy complications: a review // *Reproduction.* 2016. Vol.152, № 6. P. R277-R292.
69. *Nancy B. et al.* The Impact of Maternal Obesity and Excessive Gestational Weight Gain on Maternal and Infant Outcomes in Maine: Analysis of Pregnancy Risk Assessment Monitoring System Results from 2000 to 2010 // *J Pregnancy.* Published online. 2017. P.587-1313.
70. *Noguchi T. et al.* Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation end products in preterm birth // *Mediators Inflamm.* 2010. P.490-406.
71. *Plazyo O. et al.* HMGB1 Induces an Inflammatory Response in the Chorioamniotic Membranes That Is Partially Mediated by the Inflammasome // *Biol Reprod.* 2016. Vol.95, № 6. P.130

72. Plazyo O. et al. Intra-Amniotic Administration of HMGB1 Induces Spontaneous Preterm Labor and Birth. // *Am J Reprod Immunol.* 2016. Vol.75, №1. P.3-7.

73. Poletini J. et al. Aging of intrauterine tissues in spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes: A systematic review of the literature // *Placenta.* 2015. Vol.36, № 9. P.969-973.

74. Quezada M.S. et al. Fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma in the prediction of spontaneous preterm delivery // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. Vol.45, № 1. P.101-105.

75. Rey B. et al. Impact of IL1B gene polymorphisms and interleukin 1B levels on susceptibility to spontaneous preterm birth // *Pharmacogenet Genomics.* 2016. Vol.26, №11. P.505-509.

76. Romero R. et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014. Vol.24. P.1-17.

77. Romero R. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. Vol.28, № 12. P.1394-1409.

78. Romero R. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // *Am J Obstet Gynecol.* 2012. Vol. (206) №2. P. 124. e1 19.

79. Romero R. et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016. Vol.48, № 3. P.308-317.

80. Rzepka R. et al. Diagnostic Potential of Evaluation of SDF-1 α and sRAGE Levels in Threatened Premature Labor // *Biomed Res Int. Epub.* 2016. Vol.31. P.2719-460.

81. Shynlova O. et al. Physiologic uterine inflammation and labor onset: integration of endocrine and mechanical signals // *Reprod Sci.* 2013. Vol. (20). P.154-167.

82. Solaini G. et al. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Bioenergetics.* 2010. Vol.1797, № 6. P.1171-1177.

83. Sung J.H. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth // *BJOG.* 2016. Vol.124, № 5. P.775-783.

84. Ten V.S, Starkov A. Hypoxic-ischemic injury in the developing brain: the role of reactive oxygen species originating in mitochondria // *Neurol Res Int.* 2012. P.542976.

85. Tyagi V. et al. Association of organochlorine pesticides with the mRNA expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) & cyclooxygenase-2 (COX-2) genes in idiopathic preterm birth // *Indian J Med Res.* 2016. Vol.143, № 6. P.731-738.

86. Urquhart B. et al. Home uterine monitoring for detecting preterm labor // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Vol.16, № 5. P.CD006172.

87. Vadillo-Ortega F. et al. Air pollution, inflammation and preterm birth: a potential mechanistic link // *Med Hypotheses.* 2014. Vol.82, № 2. P.219-224.

88. Vanessa H., Sarah D. Mc Donald. Pregnant women's preferences for and concerns about preterm birth prevention: a cross-sectional survey // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017. Vol.17, № 1. P.49.

89. Verstraelen H. et al. Gene polymorphisms of Toll-like and related recognition receptors in relation to the vaginal carriage of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* // *J Reprod Immunol.* 2009. Vol.79, № 2. P.163-173.

78. Vora N.L. et al. Investigating the Role of Fetal Gene Expression in Preterm Birth. // *Reprod Sci.* 2016. Vol.24, №6. P.824-828.

90. Vural P. et al. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 polymorphisms in preeclampsia // *J Obstet Gynaecol Res.* 2010. Vol.36, №1. P.64-71.

References:

1. Ailamazyana E.K., Kulakov V.I., Radzinskii V.E., Savel'eva G.M. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: national leadership]. M. GEOTAR-Media, 2009. 1200 p. [in Russian]

2. Bolotskikh V.M. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze prezhdvremennogo izlitiya okoloplodnykh vod [Modern views on the etiology and pathogenesis of premature amniotic fluid outflow]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2011. LX (2). pp.3-13. [in Russian]

3. Van'ko L.V. [i dr.] Funktsional'naya aktivnost' granulotsitov u beremennykh s vysokim infektsionnym riskom i ikh novorozhdennykh [Modern views on the etiology and pathogenesis of premature amniotic fluid outflow]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2012. № 7. pp.14-20. [in Russian]

4. Gankovskaya O.A. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov TLR2 i TLR9 s prezhdvremennymi rodami i vnutritrobnym infitsirovaniem [The study of the association of polymorphic markers of TLR2 and TLR9 genes with preterm birth and intrauterine infection]. *Meditinskaya immunologiya* [Medical Immunology.] 2010. № 1-2. pp.87-94. [in Russian]

5. Garmaza Yu.M. [i dr.] Markery oksidativnogo stressa v plazme pupovinoi krovi nedonoshennykh novorozhdennykh [Markers of oxidative stress in umbilical cord blood plasma of premature infants]. *Meditinskii akademicheskii zhurnal* [Medical Academic Journal]. 2013. № 13. (4). pp.71-76[in Russian]

6. Kan N.E. [i dr.] Klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie faktory riska prezhdvremennogo razryva plodnykh obolochek [Clinical and molecular genetic risk factors for premature rupture of membranes]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2013. № 4. pp.14-18. [in Russian]

7. Koval'chuk L.V., Ignat'eva G.A., Gankovskaya L.V. *Immunologiya, praktikum* [Immunology, workshop], - M.: GEOTAR-Media, 2012. 176 p. [in Russian]

8. Kozlov P.V. *Prezhdvremennyi razryv plodnykh obolochek pri nedonoshennoi beremennosti. Prognozirovaniye. Taktika vedeniya. Perinatal'nye iskhody* [Premature rupture of membranes during premature pregnancy. Forecasting. Tactics of reference. Perinatal

outcomes]; diss. doktora med. nauk: 14.01.01, 14.01.08 / Kozlov Pavel Vasil'evich. - Moskva, 2010. 40 p. [in Russian]

9. Kolesnikova L.I. [i dr.] Izuchenie sostoyaniya protsessa lipoperoksidatsii u zhenshchin razlichnykh etnicheskikh grupp s ugrozoi preryvaniya beremennosti [Studying the state of the lipid peroxidation process in women of various ethnic groups with a threat of abortion]// *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences.]. 2010. № 6. (2). pp.31-33. [in Russian]

10. Kryzhanovskaya M.V. Rol' infektsionnogo faktora v razvitiy prezhdvremennykh rodov [The role of the infectious factor in the development of preterm birth]. *Mediko-sotsial'nye problem* [Medical and social problems]. 2011. № 16. (1). pp.104-107. [in Russian]

11. Makarov O.V. Molekulyarnye mekhanizmy infektsionnogo nevnashivaniya beremennosti [Molecular mechanisms of infectious miscarriage]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2009. № 2. pp.24-28. [in Russian]

12. Pavlova N.G., Prokopenko V.M., Partsalis G.K. Znachenie fermentov glutationzavisimogo zvena antioksidantnoi zashchity dlya prognoza nevnashivaniya beremennosti [The value of glutathione-dependent antioxidant defense enzymes for predicting miscarriage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2010. №. 2. pp.65-68. [in Russian]

13. Protopopova N.V., Shaposhnikova M.A. Sovremennyi vzglyad na problemu prezhdvremennykh rodov [A modern view of the problem of preterm birth]. *Sibirskii zhurnal* [Siberian Journal]. 2009. №3. pp.28- 33. [in Russian]

14. Rizvanova F.F. *Geneticheskaya diagnostika: polimorfizm genov tsitokinov. Prakticheskaya meditsina* [Genetic diagnosis: cytokine gene polymorphism. Practical medicine]. 2010. №. 6 (45). pp. 41-43. [in Russian]

15. Serova V.I., Sukhikh G.T. *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya*. 4-e izd., pererab. i dop. [Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology 4th ed., Rev. and DOP. M.: GEOTAR-Media] 2014. 1024 p. [in Russian]

16. Serov V.N., Sukhorukova O.I. Effektivnost' profilaktiki prezhdvremennykh rodov [Effectiveness of prevention of premature birth]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2013. №3. pp.48-53. [in Russian]

17. Sukhikh G.T. [i dr.] Rossiiskie tendentsii snizheniya perinatal'nykh poter' s uchetom perekhoda na mezhdunarodnye kriterii registratsii rozhdeniya detei [Russian trends in reducing perinatal losses taking into account the transition to international criteria for registration of children's births]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology] 2013. №12. pp.79-85. [in Russian]

18. Sukhikh G.T., Vartapetova N.V. *Prezhdvremennyye rody. Klinicheskii protokol*. Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Nauchnyi tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova» Minzdravsotsrazvitiya Rossii. Institut zdorov'ya sem'i [Premature birth. Clinical protocol. Federal state institution "Scientific center of obstetrics, gynecology and Perinatology. V.I. Kulakova" Ministry Of Health And Social Development Of Russia. IFH.] 2011. 29 p. [in Russian]

19. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Nevynashivanie beremennosti* [Miscarriage] M.: MIA, 2010. 536 p. [in Russian]

20. Tolstopyatova M.A., Buslaeva G.A., Kozlov I.G. Rol' retseptorov vrozhdennoho immuniteta v razvitiy infektsionnoi patologii u novorozhdennykh detei [The role of innate immunity receptors in the development of infectious diseases in newborns]. *Pediatriya* [Pediatrics] 2009. №87. pp.115- 120. [in Russian]

21. Fatkullin I.F. [i dr.] Kesarevo sechenie pri nedonoshennoi beremennosti [Caesarean section for premature pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2009. №3. pp.46-48.

22. Khodzhaeva Z.S., Fedotovskaya O.I., Donnikov A.E. Kliniko-anamnesticheskie osobennosti zhenshchin s idiopaticheskimi prezhdvremennymi rodami na primere slavyanskoj populyatsii [Clinical and anamnestic features of women with idiopathic preterm birth on the example of the Slavic population]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2014. №3. pp. 28-32. [in Russian]

Контактная информация:

Николаева Анна Сергеевна – магистрант 2-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103.

Телефон: 87774778212,

E-mail: Avealokinanna@mail.ru