

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**САРКИСОВА ЛЯЛЯ ВАЛЕРЕВНА**

**СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

**Монография**

**Автор:**

Саркисова Л.В., доцент кафедры акушерство и гинекологии  
№3 Бухарского государственного медицинского института имени  
Абу Али ибн Сино, DSc.

**Рецензенты:**

**Ахмедов Ф.К.**, доцент кафедры акушерства  
и гинекологии №2 БухДТИ, д.м.н.

**Муминова Н.Х.**, директор филиала Кашкадаринской области  
ЦРПКМР, доцент, д.м.н.

### **Аннотация**

Данная монография посвящена современным аспектам диагностики, прогнозирования и выбора акушерской тактики у женщин с преждевременными родами. Тема актуальна в области акушерства имеет важная научно-практическое значение и даёт возможность своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия с целью снижения материнской заболеваемости и смертности.

Предназначена для магистров, клинических ординаторов, бакалавров, а также для практических врачей.

### **Annotation**

This monograph is devoted to modern aspects of diagnosis, prognosis and choice of obstetric tactics in women with premature birth. The topic is relevant in the field of obstetrics, has important scientific and practical significance and makes it possible to timely carry out treatment and preventive measures in order to reduce maternal morbidity and mortality. Intended for masters, clinical residents, bachelors, as well as for practicing doctors.

### **Аннотация**

Ушбу монография мўддатидан олдин тугрук БН замонавий тагхисот аспектларини баҳолаш ва акушерлик тактикасига багишланган. Бу мавзу акушерликда долзарб саналади ва мухим илмий долзарб амашиетда булиб ўз вақтида даволаш олдини олиш ишлари олиб борилганда оналар касаланиши ва улимини камайишига олиб келади. Магистрлар, клиник ординаторлар, бакалаврлар, шунингдек, амалиёт врачлари учун мулжалланган.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>8</b>
<b>Глава I. Современное состояние вопросов прогнозирования и ранней диагностики и выбора акушерской тактики преждевременных родов (обзор литературы) .....</b>	<b>11</b>
§1.1. Этиология, патогенез и факторы риска преждевременных родов...	11
§1.2. Перинатальные и постнатальные исходы преждевременных родов .....	13
§1.3. Влияние цитокинового статуса на развитие преждевременных родов .....	14
§1.4. Полиморфизм генов и их роль в диагностике преждевременных родов .....	17
§1.5. Основные биохимические маркёры прогнозирования преждевременных родов .....	19
§1.6. Гемодинамические маркёры ранней диагностики преждевременных родов .....	22
§1.7. Современные подходы тактики ведения преждевременных родов .....	35
<b>Глава II. Клиническая характеристика обследованных беременных, материалы и методы исследования. ....</b>	<b>28</b>
§2.1. Ретроспективное исследование .....	28
§2.2. Методы исследования.....	31
2.2.1. Клиническое-лабораторные обследование.....	38
2.2.2. Гематологические методы исследования. ....	39
2.2.3. Биохимические методы исследования. ....	40
2.2.4 Гемостезиологические методы исследования .....	42
§2.3. Молекулярно-генетические исследования. ....	43
§2.4. Ультразвуковая и доплерометрическая оценка функционального состояния системы мать-плацента-плод.....	43
§2.5. Статистическая обработка полученных результатов .....	45
<b>Глава III. Характеристика молекулярно-генетических показателей у беременных с угрожающими и преждевременными родами .....</b>	<b>46</b>

§3.1 Сравнительный анализ показателей полиморфизма rs1143627 гена IL- 1 $\beta$ (T31C) у женщин с угрожающими и преждевременными родами.....	46
§3.2. Сравнительный анализ показателей полиморфизма rs1800629 гена TNF- $\alpha$ (G308A) у женщин с угрожающими и преждевременными родами.....	56
§3.3. Сравнительный анализ показателей полиморфизма rs1800896 гена IL10(G1082A) у женщин с угрожающими и преждевременными родами.....	63
<b>Глава IV. Состояние регионарного маточно-плацентарного и плодового кровотока при угрожающих и преждевременных родах.....</b>	<b>71</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>91</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>93</b>
<b>Литература.....</b>	<b>97</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ-Артериальная гипертензия  
АФС-Антифосфолипидный синдром  
АЧТВ-активированное частичное тромбопластиновое время  
БАК-Биохимический анализ крови  
БРТ-Биорезонансная терапия  
БВ-Бактериальный вагиноз  
ВМИ-Внутриматочная инфекция  
ВОЗ -Всемирная организация здравоохранения  
ВРТ-Вспомогательные репродуктивные технологии  
ВДП-Верхние дыхательные пути  
ГК-Глюкокортикоиды  
ЖДА-Железодиффецитная анемия  
ЖКТ-Желудочно -кишечный тракт  
ИМТ-Инфекции мочевыводящего тракта  
ИФА-Имунно-ферментный анализ  
ИЦН-Истмико-цервикальная недостаточность  
ИР-Индекс резистентности  
КТГ-Кардиотокография  
МНО-Международное нормализованное отношение  
МППК-маточно- плацентарно- плодовый кровоток  
ОРВИ-Острая респираторная вирусная инфекция  
ОАК-Общий анализ крови  
ОАМ-Общий анализ мочи  
ПИ-Пульсационный индекс  
ПР-Преждевременные роды  
ПДРПО-Преждевременный дородовый разрыв плодных оболочек  
ПЭ -Презклампсия  
ПАМГ-1-Плацентарный альфа-1 микроглобулин  
ПТИ-Протромбиновый индекс  
СОЭ-Скорость оседания эритроцитов  
СОРП-Синдром отставания роста плода  
СРБ-С-реактивный белок  
СДР-Синдром дыхательных расстройств  
СДО-Систоладиастолическое отношение  
СМА-Среднемозговая артерия  
УЗ-Ультразвуковая диагностика

УЗИ-Ультразвуковое исследование  
УПР-Угрожающие преждевременные роды  
ФПС-Фетоплацентарная система  
ФНО-Фактор некроза опухоли  
ЧСС-Частота сердечных сокращений

## ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды (ПР) являются одной из самых важных и актуальных проблем во всём мире, несмотря на успешное развитие науки, распространённость данной патологии с каждым годом увеличивается. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), “...в экономически развитых странах преждевременные роды являются исходом 5-12% всех беременностей...”. В России частота преждевременных родов составляет 5-10% и не имеет тенденции к снижению за последние 10 лет. По данным мировой литературы, этот показатель в США составляет 10,1%, в Англии – 7,8%, во Франции – 7,2%, а в Узбекистане от 5% до 10% и не имеет тенденции к снижению за последние 20 лет. В связи с этим в последние годы все большего внимания учёных привлекает поиск биохимических, генетических и иммунологических предикторов преждевременных родов вместе с этим разработан комплекс мероприятий с целью прогнозирования, ранней диагностики и своевременного дифференциального подхода акушерской тактики для достижения благоприятного исхода, как для матери, так и для её потомства, снижения перинатальной заболеваемости, смертности, материальных затрат на проведение терапии и реабилитации новорожденных.

Во всём мире проведен ряд научных исследований с целью повышения эффективности мероприятий, направленных на снижение материнской смертности, изучению роли генетических, иммунологических, биохимических маркёров в диагностике преждевременных родов. В частности, определить роль маркёров иммунологической системы в прогнозировании преждевременных родов; оценить роль молекулярно-генетических маркёров в ранней диагностике преждевременных родов; изучение и оценка значения системы гемостаза в формировании системно-функциональных и гемодинамических нарушений в плаценте и её взаимосвязь с регионарной гемодинамикой МПП системы; особое значение имеет проведение научных исследований, направленных на разработку комплекса мероприятий по осуществлению профилактики преждевременных родов в целях снижения инвалидности и перинатальной смертности.

В Узбекистане ведётся масштабная работа с целью совершенствования системы здравоохранения и оказания качественных медицинских услуг населению, направленных на прогнозирование и

раннюю диагностику акушерско-гинекологических заболеваний. В связи с этим, в рамках реализации мероприятий по реформированию системы здравоохранения в республике уделяется особое внимание на «...совершенствование системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской иммуно-генетики, внедрения современных программ скрининга, создания в регионах многопрофильных медицинских комплексов и информационных систем «Мать и дитя...». К сожалению в литературе нет достаточных данных о возможности использования иммуногенетических и биохимических маркёров, позволяющих прогнозированию и ранней диагностике преждевременных родов, снижению перинатальной заболеваемости, смертности, материальных затрат на проведение терапии и реабилитации новорожденных.

В работах отечественных и зарубежных ученых отмечено, что одной из актуальных проблем современного акушерства являются преждевременные роды (Денисова Т. Г. и соавт., 2020; Lindsay H. et al., 2018).

Определено, что ключевой особенностью развития факторов риска преждевременных родов является повышение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ), так как, воспаление играет ведущую роль в этиологии преждевременных родов. Эти цитокины могут индуцировать продукцию простагландина E2 (PGE2) в амнионе, децидуальной оболочке и хорионе так как, PGE2 выполняет важную функцию во время родов, потому что PGE2 индуцирует сокращение матки, созревание шейки матки во время беременности и в конечном итоге, вызывает преждевременные роды (Хазова Е. Л. и соавт., 2018; Adam B., Jaroslaw K. et al., 2018).

Установлена статистическая значимую связь между полиморфизмом и повышением риска преждевременных родов, по аллелю дикого и недикого типа, а также по другим генотипам. Ключевой особенностью развития факторов риска преждевременных родов является полиморфизм - rs1800896 гена IL-10(G-1082), rs1800629 гена TNF- $\alpha$ (G-308A) и rs1143627 гена IL-1 $\beta$  (T31C) (Супрун С. В., Наговицына Е., 2018; Corinne R. et al., 2018). Болотских В.М. (2016) выявил, что повышение альфа-1 микроглобулина в сыворотке крови беременных может быть предиктором наступления преждевременных родов.

В Узбекистане проведен ряд научно-исследовательских работ, посвящённых совершенствованию диагностики преждевременных родов. Обращает на себя внимание тот факт, что диагностические оценки

гетационного периода далеко не всегда позволяют чётко прогнозировать возможность развития невынашивания беременности и в частности преждевременных родов. Комплексное лабораторное обследование беременных с угрожающими преждевременными родами может изыскать значимые маркёры прогнозирования с целью своевременного выбора акушерской тактики. Повышение концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , в сыворотке крови беременных следует оценить как фактор риска развития преждевременных родов (Рузиева Н. Х. и соавт., 2019; Шавази Н.Н. и соавт., 2022).

Необходимо отметить, что несмотря на большое количество научных исследований, посвящённых данной проблеме, не определены прогностические, доклинические маркёры развития этого грозного осложнения беременности, которые могли предотвратить перинатальные осложнения.

Немаловажное значение для практического здравоохранения имеет прогнозирование, ранняя диагностика и дифференцированный подход выбора акушерской тактики угрожающих и преждевременных родов, которые смогут предотвратить осложнения у матери и ребёнка и улучшить перинатальные исходы.

Вышеперечисленное определяет актуальность, необходимость применения эффективных и экономически доступных методов ранней диагностики преждевременных родов, которые имеют научное и практическое значение в сфере здравоохранения.

# **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Преждевременные роды являются важной медико-социальной и демографической проблемой в современном акушерстве. Недоношенные дети имеют значительный риск тяжёлых отдалённых последствий, которые влияют на социально-экономическое развитие государства (29, 32).

Несмотря на все усилия и успехи современной медицины остаются проблемой во многих странах мира и не имеет тенденции к снижению и остаётся одной из глобальных проблем современного акушерства (8, 16).

## **§1.1. Этиология, патогенез и факторы риска преждевременных родов**

Преждевременные роды являются основной причиной неонатальной и младенческой смертности во всем мире, негативно сказывающейся на психоэмоциональном здоровье не только отдельно взятой семьи, но и на генофонде нации. Несмотря на прогресс в оказании медицинской помощи и развитие современных перинатальных технологий частота преждевременных родов в ряде стран имеет тенденцию к росту (3, 12).

По данным литературы факторами риска преждевременных родов являются: ожирение, индуцированная беременность, урогенитальная инфекция, аномалии расположения плаценты, преждевременные роды в анамнезе, низкий индекс массы тела (Захарова. И. Н, 2020, Радзинский В. Е. 2018).

Существует множество теорий возникновения преждевременных родов а их причиной может быть комплекс взаимодействия наследственных факторов и влияние окружающей среды, в том числе инфекция, пороки и аномалии развития плода и др. (21, 24, 26).

Наиболее значимыми факторами риска развития ПР являются социально- демографические факторы: низкий социально–экономический уровень жизни, неблагоприятные условия труда, стрессовые ситуации, интенсивное курение табака, возраст младше 18 и старше 34 лет и

медицинские факторы риска: преждевременные роды в анамнезе, невынашивание беременности, перенесенные гинекологические заболевания, частые роды, соматическая патология, истмико-цервикальная недостаточность, внутриутробная инфекция, структурно- функциональные нарушения плаценты, многоплодие, многоводие, резус-конфликтная беременность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др. (10, 11).

Имеют значение и медицинские факторы, которые возникли при данной беременности: многоводие, маловодие, многоплодная беременность, преэклампсия, анемия, хориодецидуальный воспалительный синдром а также персистенция условно-патогенной вирусной микрофлоры в эндометрии, которые являются одной из основных причин возникновения преждевременных родов (56, 72).

Существует множество теорий возникновения преждевременных родов, а их причиной может быть комплекс взаимодействия наследственных факторов и влияния окружающей среды, в том числе инфекция, пороки и аномалии развития плода и др. Патогенетический механизм возникновения преждевременных родов окончательно не изучен, хотя известно, что они возникают вследствие патологических процессов либо идиопатической ранней активации родовой деятельности (19, 43).

Урогенитальная инфекция является одним из причин наступления преждевременных родов на фоне имеющейся условно-патогенной флоры урогенитального тракта (44, 71).

Воспалительная реакция приводит к активации локальных иммунных реакций, в связи с чем активизируется тромбиназа, что способствует тромбозам, инфарктам, отслойке трофобласта. В результате данных патологических изменений происходит нарушение процессов плацентации, инвазии и развития хориона-прерывание беременности (6, 37).

Угроза прерывания беременности во 2 триместре приводит к диссоциированному развитию ворсин плаценты, которые способствуют увеличению риска выраженных дистрофических изменений плаценты. Перинатальная смертность недоношенных новорождённых более, чем в 30 раз выше, чем доношенных, ранняя неонатальная смертность составляет около 80%, младенческая смертность 75% а также отмечается нарушение психомоторного развития, церебральные нарушения и хронические заболевания лёгких (39, 53).

Формирование групп высокого риска по преждевременным родам позволяет оптимизировать тактику ведения беременности и своевременный выбор метода родоразрешения (20, 40, 62). Отсутствие прогностически значимых диагностических тестов указывает на недостаточное использование возможностей современной медицины, тогда как с помощью клиничко-лабораторных, иммунно-генетических, гемодинамических диагностических имеется возможность своевременного прогнозирования и ранней диагностики преждевременных родов и следовательно, профилактика её развития (Радзинский В. Е., 2018, Fuchs F., 2016).

Таким образом преждевременные роды являются сложной грандиозной проблемой, требующей комплексного подхода, начиная с амбулаторного звена с целью прогнозирования, ранней диагностики её клинических форм, основанных на маркёрах субклинических их стадий, на основе которых поражается возможность своевременного выбора дифференцированной терапии и методов родоразрешения (5, 73).

## **§1.2. Перинатальные и постнатальные исходы преждевременных родов**

Рождение недоношенного ребёнка является психологической нагрузкой для членов семьи и их окружающих и также социальной нагрузкой для общества. Данная проблема характеризуется высокой стоимостью выхаживания таких детей, частотой роста неонатальных, перинатальных осложнений и инвалидизации детей (33, 61, 78).

По данным научных исследователей (Бабкина М.С., 2018, Femke L., 2021) на долю неврологических расстройств приходится 50%, ранняя неонатальная смертность составляет 40%. У новорождённых при ПР часто возникают проблемы нарушения адаптационного периода а также трудности грудного вскармливания.

В структуре перинатальной смертности недоношенные дети составляют 68-73,5%. Самая высокая смертность недоношенных новорождённых имеет место в 22-24 недели, что составляет 75%, в 25-26 недель беременности смертность недоношенных детей составляет до 45%, в 27-28 недель до 23%, в 29-32 недели до- 12%, в 33-34 недель до 4% (52, 64, 87).

Основными причинами гибели детей являются: внутричерепные кровоизлияния 3-4 степени, внутриутробная инфекция, преобладающей клинической формой неонатальной инфекции, составляющей до 40%

составляет пневмония, сердечно-лёгочная недостаточность, некротический энтероколит. Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 9-17 раз чаще, чем при своевременных родах а пороки развития плода составляют 26-27%. В результате инфекционной патологии половых путей у беременных в 8 раз увеличивается частота преждевременных родов, в 7% хориоамнионит, в 12% эндометрит (13, 38).

Таким образом, преждевременные роды, являются одной из основных причин роста младенческой, детской смертности и инвалидизации детей с раннего детского возраста, снижающие потенциал экономического и социального развития государства и в том числе семьи. В связи с чем эта проблема приобретает огромную социально-экономическую значимость. Для своевременного выбора акушерской тактики, уточнения причин и более ранней диагностики, перед учёными остро ставится вопрос о изыскании и внедрении в клиническую практику прогнозирующих маркёров преждевременных родов.

### **§1.3. Влияние цитокинового статуса на развитие преждевременных родов.**

Беременность —иммунологическое состояние, при котором необходим баланс иммунологического статуса для защиты плода без ущерба для матери. Плод можно охарактеризовать как полуаллогенный трансплантат, являющийся продуктом двух гисто-несовместимых особей. Физиологическое течение беременности обеспечивается регулируемыми системами организма, в том числе медиаторами межклеточного взаимодействия. Одним из этих регулирующих систем организма являются цитокины, которые отвечают за инвазивный рост трофобласта, адаптации иммунной системы матери для вынашивания беременности, роста и развития плода и могут являться прогнозирующими маркёрами патологии беременности и в частности её невынашивания (54, 68).

Во время беременности происходит изменение локального материнского иммунитета в матке, где врожденные провоспалительные иммунные реакции жёстко регулируются для предотвращения иммунологического отторжения плодного аллотрансплантата (27, 42, 57). Нарушение тонкого баланса цитокинов бактериями или другими факторами увеличивает выработку провоспалительных цитокинов на границе между матерью и плодом, преждевременно индуцируя механизм родов. По мнению многих авторов (Фомина И. В., 2019, Супрун С.В., 2018)

иммунологические изменения, происходящие в организме беременной женщины направлены на нормальное течение беременности. Иммунные процессы регулируют все этапы развития эмбриона и плода от имплантации до рождения. Провоспалительные цитокины наряду с простагландинами и металлопротеиназами принимают участие в воспалительной реакции, происходящей в шейке матки, связанной с её созреванием, приводят к активации ноцицептивных волокон, участвуя в болевом синдроме в процессе родов.

Одним из регулирующих систем организма являются цитокины, которые отвечают за инвазивный рост трофобласта, адаптацию иммунной системы матери для вынашивания беременности, рост, развитие плода и могут являться прогнозирующими маркерами преждевременных родов (14, 25). Угрожающие преждевременные роды и преждевременные роды часто ассоциируются с воспалительными процессами, клиническое течение которых непосредственно связано с соотношениями цитокинов с воспалительным и противовоспалительным воздействием. Провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) стимулируют воспалительный ответ, разрушают поражённые клетки и вирусы. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в крови отражает активность и тяжесть воспалительного процесса (2, 30, 55).

Большим количеством исследований доказана роль цитокинов в случаях ПР, ассоциированных с инфекцией. В этих ситуациях в маточно-плацентарном комплексе обнаруживается повышенная концентрация различных провоспалительных цитокинов (52, 77).

По данным многих авторов (22, 46), IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  стимулируют высвобождение арахидоновой кислоты, активируют метаболизм фосфолипидов и усиливают выработку простагландинов в миометрии. Эти эффекты IL-1 $\beta$  на клетки миометрия схожи с действием окситоцина, который совместно с простагландином E2 увеличивает уровень кальция в клетках миометрия, что является необходимым условием для сокращения матки.

По мнению исследователей снижение реактивности материнского организма, отражается на изменениях цитокинового профиля крови и системных влияний цитокинов на маточно-плацентарный кровоток, гормональный баланс и формирование плода (17, 18).

Угроза преждевременных родов сопровождается воспалением средней степени интенсивности. В таком воспалении участвуют

интерлейкины- трансигнальная система. При различных осложнениях беременности цитокины могут нести различную функциональную нагрузку. Уровень между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами имеет решающее значение для имплантации плода (74, 76).

Во время беременности происходит изменение материнского иммунитета в матке, где врожденные провоспалительные иммунные реакции жёстко регулируются для предотвращения иммунологического отторжения плодного аллотрансплантата. Нарушение тонкого баланса цитокинов бактериями или другими факторами увеличивает выработку провоспалительных цитокинов на границе между матерью и плодом и преждевременно активирует механизм родов (23, 41).

Несмотря на многолетние поиски, до сих пор не существует общей эффективной стратегии предотвращения преждевременных родов, и большинство методов лечения направлены на подавление сокращений миометрия и улучшение неонатальных исходов. Одним из механизмов, с помощью которого плод поддерживает свои иммунологические привилегии в матке, является регуляция уровня цитокинов на границе раздела мать-плод (83, 99).

В механизме возникновения преждевременных родов особую роль играют такие провоспалительные цитокины, как [TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ], которые считаются одним из наиболее влиятельных медиаторов воспаления. Интерлейкин 1- $\beta$  [IL-1 $\beta$ ] представляет собой цитокин с молекулярной массой 17кДа, продуцируемый макрофагами, моноцитами и дендритными клетками в ответ на стимулы бактериального антигена, и является характерным медиатором воспаления. IL-10 представляет собой цитокин с молекулярной массой 18 кДа, способный ингибировать продукцию цитокинов активированными клетками Th2 (45, 51) IL-1 $\beta$  участвует в поддержании беременности а также регулирует экспрессию генов в гладкомышечных клетках миометрия.

IL-1 $\beta$  вместе с TNF- $\alpha$  стимулирует амнион, децидуальную оболочку и миометрий для экспрессии простагландинов. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами регулирует воспалительную реакцию во время беременности (15, 31).

Высокая концентрация TNF- $\alpha$  в плазме крови усиливает воспаление, и может привести к апоптозу клеток трофобласта в результате чего происходят преждевременные роды.

Таким образом, обращает на себя внимание тот факт, что диагностические оценки гестационного периода далеко не всегда позволяют чётко прогнозировать возможность развития преждевременных родов. Развитие преждевременных родов возникает за счёт нарушения регионарного кровотока в результате повышения проницаемости маточно-плацентарного барьера в результате срыва иммунологической толерантности матери против антигенов плода, изменения иммунного статуса в системе мать- плацента – плод. Комплексное лабораторное обследование беременных с угрожающими преждевременными родами и в том числе иммунного профиля даёт возможность изыскания значимых маркёров прогнозирования и ранней диагностики преждевременных родов.

#### **§1.4. Полиморфизм генов и их роль в диагностике преждевременных родов**

В последние годы активно изучается роль генетических факторов в формировании механизмов врожденного иммунного ответа. Принципиальное значение в генезе преждевременных родов отводится внутриклеточным изменениям, нарушению процессов, обеспечивающих функции отдельных миоцитов, для них характерными изменениями являются уменьшение объёмной плотности миоцитов, их дистрофия и нарушение организации в строме (35, 67).

Изучение генного полиморфизма позволяет использовать генетические маркёры в качестве неинвазивных предикторов формирования группы риска и возможность прогнозирования преждевременных родов (4, 66). Основными доступными для исследования молекулами иммунной системы являются интерлейкины, но интерпритация их уровня в сыворотке крови является трудной, так как сывороточный уровень их у одного человека в течение нескольких дней может различаться на порядке 5, так как основным местом действия этих коммуникативных молекул являются органы иммунной системы и в сыворотке мы видим лишь транзиторные уровни вещества.

Исходя из вышеизложенного более перспективным является определение полиморфизмов генов. При изучении иммунно-генетического патогенеза преждевременных родов, особый интерес вызывает генетические полиморфизмы IL-10 (G1082A), которые определяют соотношение активностей Т- цитотоксической и В –клеточной системы иммунитета.

Многие авторы (Мусалаева И. О., 2020, Xiang-Ling C., 2022) на основании полученных данных утверждали, что полиморфизмы гена IL-10 можно считать предикторным маркером ПДРПО и фактором риска, прогнозирующего развитие преждевременных родов.

Исходя из вышеизложенного более перспективным является определение полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  (T31C-rs1143627), IL10 (G1082A) и TNF-альфа(G3082A).

Некоторые исследователи утверждают, что аллель T полиморфизма в положении 31(IL1 $\beta$ -31T) находится в месте начала транскрипции и также связан со снижением продукции IL-1 $\beta$ . Это означает, что IL1  $\beta$  больше экспрессируется аллелем C по сравнению с аллелем T. В частности, было доказано, что IL-1 $\beta$  индуцирует выработку фермента простагландин H-синтазы 2, катализирующего синтез простагландинов из арахидоновой кислоты, в организме человека во время беременности. Как известно, простагландин PGE2, вызывает созревание шейки матки и сокращение миометрия. Поэтому аллель T гена IL1  $\beta$  (T31C) может гиперэкспрессировать цитокин IL-1  $\beta$ , что приводит к преждевременным родам за счёт сокращения миометрия чаще и раньше, чем в норме (7, 55).

По мнению многих авторов (Белоусова В. С., 2018, Adam B., 2018), полиморфизмы гена IL-1 $\beta$  и IL-10 можно считать предикторным маркером ПДРПО и фактором риска прогнозирующего развития преждевременных родов.

Как упоминается в литературе (84, 93) в норме IL10 может играть защитную роль от преждевременных родов, подавляя иммунную реакцию и поддерживая толерантность эмбриона. Но в альтернативном или недиком типе ген IL-10 может ограничивать экспрессию этого цитокина, что приводит к нарушению баланса между провоспалительной и противовоспалительной реакцией. В результате, когда иммунный ответ недостаточно подавляется IL-10, это может вызвать усиление воспалительного процесса в матке. Эта провоспалительная среда способствует сокращению матки, изгнанию плода и отторжению плаценты, что приводит к преждевременным родам.

Изучение генетической предрасположенности к невынашиванию беременности имеет большую значимость в связи с потенциальной возможностью определению риска с ранних сроков гестации, что даёт возможность определить группу риска и прогнозировать прерывание беременности (1, 47).

Исходя из вышеизложенного научное изыскание современных маркёров иммунно-генетических нарушений остаётся актуальной перспективной программой современного акушерства с целью определения группы риска, прогнозирования преждевременных родов и снижении перинатальных потерь.

## **§1.5. Основные биохимические маркёры прогнозирования преждевременных родов**

Угроза прерывания беременности—наиболее часто встречающаяся патология периода гестации, клиническая диагностика которой представляет определенные трудности, в связи с чем возникает необходимость в разработке современных, малоинвазивных и эффективных методов диагностики. Для выявления и формирования группы пациенток с высоким риском развития осложнённого течения беременности порождается необходимость проведения биохимического скрининга (92, 96).

Установлено, что ПР—результат совокупности действия биактивных компонентов, приводящих к несвоевременной сократимости матки. Особый интерес имеет нарушение продукции биоактивных веществ— составных частей соединительной ткани, они выполняют регуляторную функцию за счёт биологически активных веществ -  $\alpha_1$ -микроглобулина. Рост продукции  $\alpha_1$ -микроглобулина препятствует внедрению цитотрофобласта в спонгиозный слой эндометрия за счёт чего нарушается формирование полноценного трофобласта и формирование плаценты. Повышение содержания  $\alpha_1$ -микроглобулина в крови беременных может служить предиктором прогнозирования преждевременных родов (49, 65).

Согласно данных зарубежных авторов, положительная прогностическая ценность теста на  $\alpha_1$ -микроглобулина у беременных с длиной шейки матки 15-30 мм в течение 7 дней составлял 77%, отрицательная прогностическая ценность в течение 14 дней 93-100%, отсутствие повышения в сыворотке крови её концентрации указывал на низкий риск спонтанных ПР в течение 7-14 дней и этим самым определял тактику ведения беременности (69, 88).

C- реактивный белок- основной компонент острой фазы воспаления, который принадлежит к семейству белков, названному пентраксинами и при воспалительном процессе его концентрация в плазме крови увеличивается в 10-100 раз, имея прямую связь с тяжестью и динамикой

клинических проявлений воспалительного процесса и в связи с чем является клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза. Если уровень СРБ выше 5 мг/л необходимо проводить обследование пациенток для выявления воспалительных процессов (60, 79). Необходимо учитывать, что экзогенные эстрогены и метроксипрогестерон повышают уровень СРБ на 40-50%. Беременные женщины с повышенным уровнем СРБ в течение первого и второго триместра гестации имеют высокий риск возникновения прерывания беременности. Основываясь на выше указанных данных литературы можно утверждать, что определение его концентрации в сыворотке крови беременных из группы повышенного риска на невынашивание беременности и особенно у пациенток с ПДРПО могут явиться прогнозирующим предиктором присоединения инфекции в период беременности и родов (55, 94).

В течение многих лет доминирует точка зрения, согласно которой в организме беременной женщины создаются определенные условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При этой ситуации происходит повышение общего коагуляционного потенциала крови, повышение функциональной активности тромбоцитов со снижением их количества, снижение фибринолитической активности при увеличении ПДФ, снижении активности АТ-III при котором отмечается уменьшение его содержания. Выше указанные особенности коагуляционного потенциала крови приносят компенсаторно-приспособительный характер и бывает необходимым как для нормального формирования фетоплацентарной системы (50, 98).

В лабораторной деятельности имеется многообразие маркеров активации тромбоцитов и коагуляционного каскада. Однако на определение практически всех из них, за исключением D- димера, может оказывать влияние техника взятия крови, примесь тромбоцитов, что может явиться осложняющим фактором для получения адекватных и воспроизводимых результатов. Определение D- димера в этом отношении является более достоверным показателем – как продукт деградации фибрина (81, 94).

D-димер относится как к маркерам активации свертывания и фибринообразования, так и к маркерам активации фибринолиза. Начиная с ранних сроков беременности, уровень D-димера постепенно повышается, при этом более высокие показатели его отмечаются у женщин с осложненным течением беременности и в том числе привычного невынашивания беременности.

С помощью анализа D-димера в крови можно прогнозировать и доклинически диагностировать патологическое течение беременности и развитие преждевременных родов. D-димер относится как к маркёрам активации свертывания и фибринообразования, так и к маркёрам активации фибринолиза. У здоровых людей концентрация D - димера не превышает 500нг/мл. Избыток D – димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усилению коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина - тромбообразования и фибринолиза. Так, при повышении концентрации –димера выше 500 нг/мл можно думать о высоком риске развития тромботических осложнений (89, 100).

Начиная с ранних сроков беременности, уровень D-димера постепенно повышается, при этом более высокие показатели его отмечаются у женщин с осложненным течением беременности и в том числе привычного не вынашивания беременности.

В настоящее время недостаточность и дефицит витамина D представляют собой пандемию, затрагивающую большую часть общей популяции по всему миру. Дефицит витамина D во время беременности в организме беременной женщины сопряжён с повышенным риском угрозы преждевременных родов, развития плацентарной недостаточности и часто ассоциируется с неблагоприятными исходами как для матери, так и для ребёнка (9, 37).

Гормоны фетоплацентарной системы имеют важное значение в формировании и развитии беременности и ведущая роль в процессе гестации отдаётся эстрогенам и прогестерону. Изменения гормональной функции плаценты и гормонального статуса во время беременности являются объектом изучения многих исследователей (58, 70). Прогестерон-гормон беременности на протяжении всего её течения, нарастание его концентрации предотвращает несвоевременную спонтанную сократительную активность миоцитов матки и способствует пролонгированию беременности. Содержание прогестерона в период развития гестации нестабильно и изменяется в зависимости от сроков беременности. Кроме того, прогестерон тормозит материнский иммунный ответ на антигены плода в период гестации, совместно с эстрогенами подготавливает молочные железы к лактации (63, 75).

В связи с чем многие авторы (Протопопова Н. В., 2019, Мусалаева И. О., 2020) указывают на диагностическую ценность определения уровня

гормонов фетоплацентарного комплекса у пациенток с риском невынашивания беременности как прогнозирующего маркера доклинической диагностики преждевременных родов.

Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение о том, что своевременно проведенный скрининг биохимического лабораторного исследования даёт возможность определить ранние маркеры патологического течения беременности, в частности преждевременных родов, прогнозировать развитие родовой деятельности, своевременно решать вопросы тактики их лечения и выбора акушерских позиций.

## **§1.6. Гемодинамические маркеры ранней диагностики преждевременных родов**

Несмотря на интенсивное развитие акушерства и перинатологии недостаточность функции плаценты обусловленное за счёт нарушения кровотока в её системе остаётся до конца не изученным, особенно как причинно- следственное её отношение в развитии преждевременных родов (90, 97).

Нарушение регионарного МПП кровотока, приводящее к структурно-функциональным нарушениям плаценты—одна из основных причин ПР, повышения показателей заболеваемости и смертности новорожденных. В период беременности в маточно-плодово- плацентарной системе происходят сложные процессы, которые приводят к плацентарной дисфункции. В связи с чем порождается необходимость разработки методов профилактики и лечения путём изучения этапов формирования сосудистой системы хориона и маточно- плацентарного кровообращения (36, 45).

Комплексное изучение параметров ультразвуковых диагностических методов и интерпритация полученных данных позволяет сделать заключение о влиянии гемодинамических нарушений на развитие плаценты и плода, как основного этиологического фактора ПР (28, 35).

Необходимо широко пользоваться методами доплерометрии для изучения скорости кровотока в маточных и плодовых артериях, параметры которых могут явиться ранними маркерами, определяющими нарушение кровообращения в системе маточно-плацентарного- плодового кровотока, так как, интенсивность маточно-плацентарного кровообращения является одним из факторов, прогнозирующих нормальное прогрессирование беременности (80, 95). Соответственно, нарушение регионарного МПП кровотока непосредственно влияет на рост и развитие плода, в связи с чем

УЗИ изучение параметров плаценты и плода являются основными критериями прогноза ПР и оценки состояния внутриутробного плода (85, 97).

С целью получения информации о функциональных резервах фетоплацентарного комплекса необходимо проводить УЗИ включающее фетометрию, плацентометрию и оценку околоплодных вод (46, 87).

Кроме того, большое значение имеет УЗИ, при которой количество околоплодных вод определяется путём вычисления индекса амниотической жидкости (ИАЖ). Количество околоплодных вод менее 500 мл называют олигогидраамнионом, а полное их отсутствие—ангидрамнионом. По данным многих авторов (Зенкина З. В., 2017, Агаян Р. А. 2023) маловодие является риском развития преждевременных родов от 36 до 48%.

Таким образом, поиск современных гемодинамических предикторов, способствующих прогнозировать начало возникновения преждевременных родов, параллельно с плацентометрией, фетометрией, иммунно-гетическими, биохимическими предикторами, позволят своевременно выбрать акушерскую тактику и снизить перинатальные осложнения (15, 86).

### **§1.7. Современные подходы тактики ведения преждевременных родов**

Проблема преждевременных родов десятки лет остаётся актуальной, так как обусловлена не только ухудшением показателей перинатальных потерь, но и экономического потенциала в системе здравоохранения (59, 96).

Особую роль в диагностике преждевременных родов занимают оценка жалоб пациентки, физикальный и объективный осмотр, оценка характера сократительной активности матки, изменения шейки матки и нижнего маточного сегмента в динамике. Для ранней диагностики ПР некоторыми исследователями рекомендовано применение непрерывной регистрации сократительной активности матки, эффективность которой по их данным составляла не менее 60% (48, 82).

На основании субъективных болевых ощущений нельзя установить клинический диагноз—угрожающие преждевременные роды, который может привести к массовой гипердиагностике и неадекватному решению вопроса медикаментозной терапии, полипрогназии и индукции родов без обоснованных показаний. Диагностическая ценность биохимических,

иммунологических, генетических и доплерометрических маркёров высока и наиболее достоверна в прогнозировании ПР (75, 96).

С целью ранней диагностики начавшихся преждевременных родов важную роль играют: регулярная родовая деятельность и степень раскрытия шейки матки. Изменения шейки матки являются более объективным чем оценка родовых сил. При длине шейки матки более 3 см вероятность начала родов и степень раскрытия шейки матки являлся индикатором прогноза эффективности токолиза. А при раскрытии маточного зева более менее 3 см токолитическая терапия оставалась неэффективной (4, 91).

Для более точного прогнозирования преждевременных родов необходимо использовать комплексную оценку: клинические симптомы, данные объективного обследования, клинико-лабораторных показателей и параметров функциональной диагностики. Следующей актуальной проблемой ПР является выбор медикаментозной адекватной терапии. Токолитическая терапия является основным лечением угрозы преждевременных родов.  $\beta$ -адреномиметики имеют токолитическое действие, так как расслабляют сокращение рецепторов матки (79).

Зарубежом в настоящее время для проведения токолиза ведущее место начали занимать блокаторы кальциевых каналов (97, 100). По сравнительным данным систематического обзора отмечалась тенденция к большей задержки родов по сравнению с применением –  $\beta$  адреномиметиков на 48 часов, при применении нифедипина. Кроме того для лечения угрозы преждевременных родов в последние годы в начали использовать микронизированный прогестерон.

В последние годы в терапии в угрозы преждевременных родов широко начали использовать прогестерон и были проведены многочисленные научные исследования, подтверждающие токолитический эффект прогестерона, метаболизм которого связан с активацией  $\beta$ -адренергической реакцией миометрия, блокадой  $\beta$ -адренорецепторов, его недостаточная концентрация может привести к полному блокированию  $\beta$ -адренорецепторов и окситоциновому эффекту простагландина F<sub>2a</sub>, и повышению сократительной способности матки.

В исследованиях, выполненных Рузиева Н. Х., и соавт. 2019 г., было доказано, что применение микронизированного прогестерона в комплексной терапии угрозы преждевременных родов сократила длительность инфузии гинипрала в 1,5 раза и уменьшила её осложнения.

Одной из наиболее частых причин преждевременных родов является преждевременное дородовое излитие околоплодных вод. По данным многих авторов (Фролова Н. И., 2019, Енькова Е. В., 2020) частота ПР инициированных преждевременным дородовым разрывом плодных оболочек колеблется от 30 до 42,2%. В последние годы во всем мире значительно изменилась тактика ведения преждевременных родов, осложнённых преждевременным дородовым разрывом плодных оболочек.

Многими исследователями (29, 65, 69) был изучен сравнительный анализ перинатальных исходов в зависимости от сроков гестации. Ими доказано, что при активном ведении родов внутрижелудочковые кровоизлияния второй степени диагностированы у 7,5% новорожденных, а при выжидательной тактике данная патология не была выявлена. В связи с не проведением полного курса профилактики синдрома дыхательных расстройств (СДР) плода глюкокортикоидными гормонами при активной тактике СДР тяжелой степени был диагностирован у 11,4% новорожденных, а при выжидательной тактике почти на 3 раза меньше 4,3%, соответственно, и в связи с чем требование к активному применению реанимационных мероприятий достоверно уменьшилось. В сроке 35-36 недель в формировании перинатальной патологии и летальности от тактики ведения отличий не отмечено, но риск инициирования матери и плода был повышен при выжидательной тактике, в связи с чем в данные сроки авторы рекомендуют ограничить введение токолитиков и дождаться спонтанного наступления родов (16, 26).

Агрессивное введение препаратов для индукции родов повышают риск повреждения центральной нервной системы плода. Инфекционно-воспалительные осложнения требуют проведения своевременного прогноза и решения вопросов превентивной терапии (43, 76).

Ранним прогнозирующим маркером инфекционных осложнений у беременных при преждевременных родах, обусловленных ПДРПО является показатель С-реактивного белка и прокальцитонина. При положительном анализе в сыворотке крови беременной на наличие С-реактивного белка и прокальцитонина до развития клинических симптомов хориоамнионита необходима антибиотикотерапия. При запоздалом применении антибиотиков данным этих исследователей хориоамнионит развился в 24,6% случаев.

Таким образом, тактика ведения беременных с преждевременными родами, осложнёнными преждевременным дородовым разрывом плодных

оболочек должна определяться сроком гестации, прогнозированием и ранней диагностикой хориоамнионита, путём исследования маркёров воспалительного процесса и применения превентивной антибактериальной терапии. У беременных без субклинических проявлений хориоамнионита, но с положительным результатом теста на наличие С-реактивного белка и прокальцитонина целесообразно на фоне профилактической антибактериальной терапии порождается возможность временного пролонгирования срока гестации в интересах плода. Необходимо указать, что при консервативном родоразрешении, неблагоприятно влияющими факторами на выживаемость новорожденных оказались быстрые и стремительные роды, свойственные для преждевременных родов (55).

Наиболее частыми показаниями для абдоминального родоразрешения при преждевременных родах являются: неудовлетворительный прогресс родов, тяжелая соматическая патологии матери, многоплодие, беременность после ЭКО, тазовое предлежание, тяжелая преэклампсия.

Основная профилактика и преждевременных родов заключается в рациональном ведении пациенток с ранних сроков гестации, углубленное изучение акушерского анамнеза, определение значимых этиопатогенетических факторов и установление группы риска. С целью прогнозирования и ранней диагностики преждевременных родов необходимо проведение комплексных лабораторно-функциональных исследований и изыскание ранних маркёров, значимых в прогнозировании, ранней субклинической диагностике а также выборе дифференцированной акушерской тактики и родоразрешения.

Проблема преждевременных родов, особенно когда она происходит на фоне излития околоплодных вод требует от врачей всестороннего изучения и комплексного подхода к ее решению. Особое внимание при этом должно уделяться перинатальным исходам, имеющих значимое влияние на социально- экономическое развитие государства.

Данные многих учёных (Баев О. Р., 2019, Денисова Т. Г., 2020), свидетельствуют о том, что вопросы прогнозирования, ранней диагностики преждевременных родов до сегодняшнего дня окончательно не изучены. Кроме того, мало изучены особенности взаимосвязи нарушений гормонального статуса, иммунологических, генетических, гемодинамических и нарушений системы гемостаза, их влияние на инвазию трофобласта и рост плаценты как основного критерия нормального развития беременности. Взаимовлияние изменений системы гемостаза и

гемодинамических показателей в маточной, плодовых артериях и их роль в формировании плаценты и роста внутриутробного плода как основного фактора динамического развития беременности остаются полностью не изученными. Важны поиски новых биохимических, иммунно-генетических, гемодинамических предикторов, маркёров системы гемостаза и определение их критерий, являющиеся эффективными для разработки прогнозирования и ранней диагностики преждевременных родов, целеустремленно предсказывающих о данной патологии беременности, её исходе, особенно у пациенток из группы высокого риска и отягощённым акушерским анамнезом по прерыванию беременности.

В настоящее время преждевременные роды являются одной из актуальных проблем в акушерстве, которая требует разработки современных методов прогнозирования и выбора акушерской тактики. Преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек является одним из основных провоцирующих факторов развития родовой деятельности при незрелом плоде, соответственно имеющее глобальное значение в этиопатогенезе ПР и ухудшении показателей перинатальной заболеваемости и смертности. В связи с вышеизложенным актуальным в современном акушерстве является прогнозирование ПР, установление группы риска, диагностика инфекционных осложнений и выбор адекватной акушерской тактики, времени и метода родоразрешения.

Исходя из выше изложенного, научное изыскание современных маркёров иммунно-генетических, биохимических предикторов, остаётся актуальной перспективной программой современного акушерства с целью снижении перинатальных потерь (63).

Таким образом, с целью прогнозирования и своевременного выбора акушерской тактики при угрожающих преждевременных родах является изыскание и внедрение в клиническую практику иммунологических, биохимических и генетических предикторов, оказывающие влияние на социально- экономическое развитие семьи и государства.

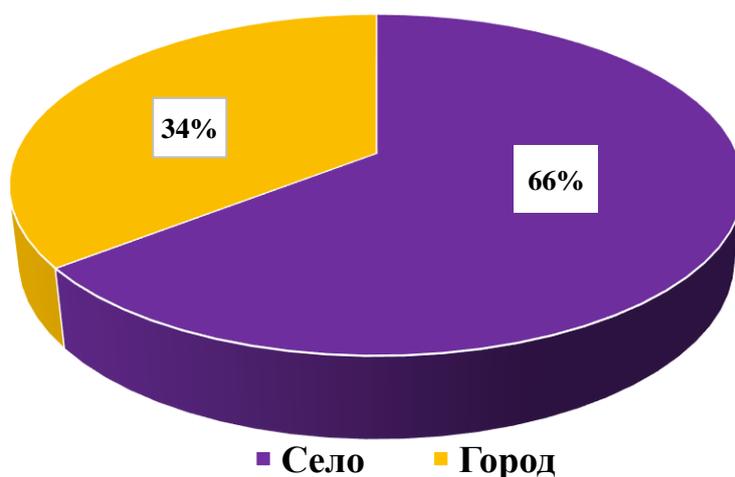
## **ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Работа выполнялась за период с 2017 по 2022 годы в Бухарском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и Бухарском родильном комплексе №2. Объектом обследования явилось 400 случаев преждевременных родов. Из них 200 историй с преждевременными родами были проанализированы ретроспективно для выявления группы риска невынашивания беременности за период с 2017-2019 годы. Проспективное исследование проведено у 200 пациенток за период с 2020-2022 годы в сроке гестации 22-36 недель, из них 65, поступившие в стационар с угрожающими преждевременными родами (1-группа) и 85 женщин (2-группа) с преждевременными родами, из них 40 женщин с преждевременными родами без преждевременного дородового разрыва плодных оболочек (2-А-подгруппа) и 45 женщин с преждевременным дородовым разрывом плодных оболочек (2-Б-подгруппа), контрольную 3-группу составили 50 женщин с физиологическим течением беременности.

### **§2.1. Ретроспективное исследование**

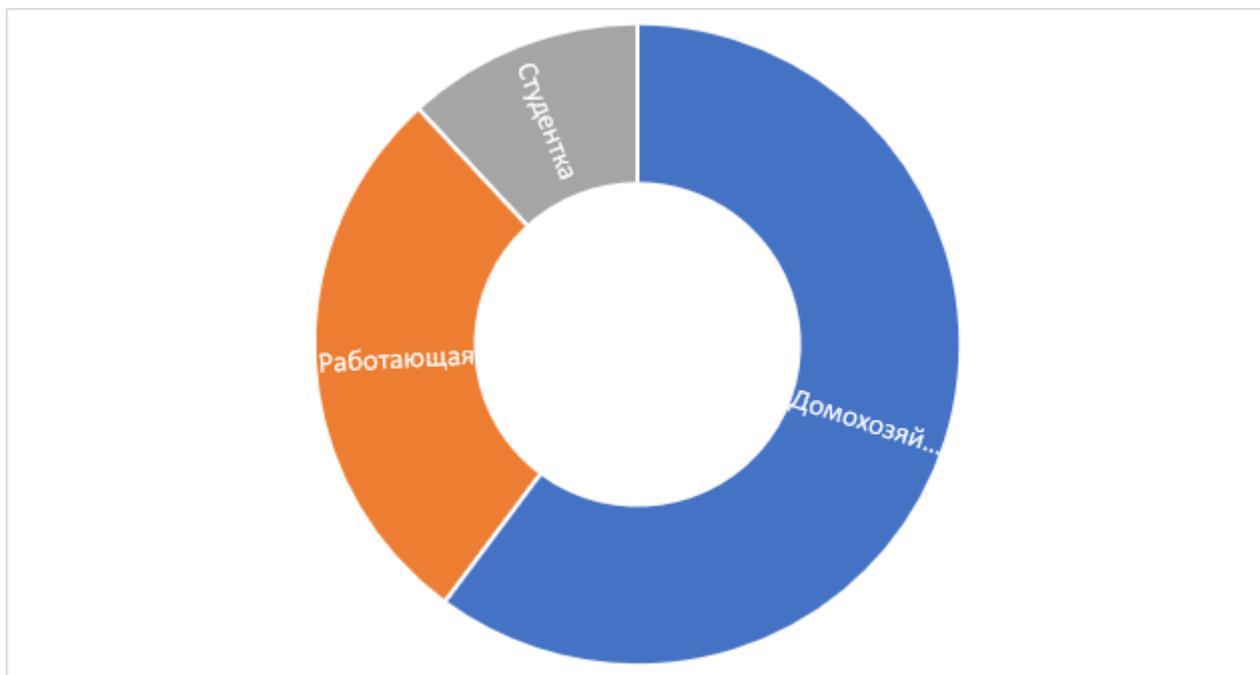
С целью изучения перинатальных исходов и определения наиболее значимых рисков развития данной патологии гестации за период 2017-2019 гг. нами было проведено ретроспективное исследование 200 историй беременности и родов в сроке гестации 22-36 недель. На основе полученных данных ретроспективного анализа определены группы риска по невынашиванию беременности. Средний возраст пациенток с ПР колебался составил от 24 до 35 лет.

Следующим этапом нашего исследования, было изучение распределения женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от места жительства (рис. 2.1.).



**Рис.2.1. Распределение исследуемых женщин в зависимости от места жительства (n=200)**

Согласно данным рисунка 2.1, женщины с угрозой прерывания беременности чаще всего были из сельской местности, количество которых составило у 68 (34%) от общего числа больных, а из городской местности были у 132 (66%) беременные женщины.



**Рис. 2.2. Распределение женщин по социальному положению (n=200)**

При изучении социального положения все женщины были разделены на три группы: домохозяйка, работающая и студентка. Распределение

женщин с УПР осуществлялось следующим образом, большинство женщин были домохозяйками – больше 126 (63%), а работающих женщин составило около 50 (25%), количество беременных студенток составило 24(12%). Из этого следует, что встречаемость данного заболевания у домохозяек значительно выше, по сравнению с женщинами, которые работают или учатся в учебных заведениях. Низкое социальное положение является одним из факторов риска, вследствие которого возможно развитие преждевременных родов (73, 89).

При изучении соматического анамнеза женщин с преждевременными родами нами было выявлено, что анемия отмечалась у 185 (92,5%), инфекции мочеполового тракта 50(25%), хроническая гипертензия у 24 (12%), варикозная болезнь у 16(8%), заболевания щитовидной железы у 15 (7,5%), заболевания сердечно-сосудистой системы у 14 (7%), генетическая тромбофилия у 10 (5%), миопия у 10(5%), сахарный диабет у 8 (4%), тромбозы в анамнезе у 7 (3,5%).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с преждевременными родами нами было выявлено, что преждевременные роды встречались у 75 (37,5%), воспалительные заболевания женских половых органов у 42 (21%), преэклампсия у 29 (14,5%), гестационная гипертензия у 21 (10,5%), рубец на матке у 18 (9%), неразвивающаяся беременность у 12 (6%), миома матки у 11 (5,5%). Перинатальная смертность составила 24,3%, ранние неонатальные потери 13,7%.

Медицинскими факторами риска являются: преждевременные роды в анамнезе, невынашивание беременности, перенесенные гинекологические заболевания, частые роды, экстрагенитальная патология, патологическое течение данной беременности, истмико-цервикальная недостаточность, внутриутробная инфекция, структурно-функциональные нарушения плаценты, многоплодие, многоводие, резус конфликтная беременность, преждевременная отслойка плаценты и др.

Отсутствие прогностически значимых диагностических тестов указывает на недостаточное использование возможностей современной медицины, тогда как с помощью иммунно-генетических, гемодинамических маркёров и различных лабораторно–диагностических методов исследования была бы возможна, своевременная диагностика форм с невыраженной клинической картиной угрозы прерывания беременности, следовательно, проведения своевременной ее профилактики и предотвращения перехода ее в клинические формы (52, 93).

Таким образом, полученные данные ретроспективного анализа позволили можно определить группы риска женщин по невынашиванию беременности с целью подбора дифференцированной акушерской тактики у пациенток с угрожающими и преждевременными родами.

## **§2.2. Методы исследования**

Всем исследуемым группам женщин проспективного исследования за период с 2020-2022 годы нами проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование 200 беременных в сроке гестации 22-36 недель, из них 65, поступившие в стационар с угрожающими преждевременными родами (1-группа) и 85 женщин (2-группа) с преждевременными родами, из них 40 женщин с преждевременными родами без преждевременного дородового разрыва плодных оболочек (2-А-подгруппа) и 45 женщин с преждевременным дородовым разрывом плодных оболочек (2-Б-подгруппа), контрольную группу составили 50 женщин с физиологическим течением беременности:

\*Клиничко-лабораторные методы обследования (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, ВСК, ССК, общий анализ мочи).

\*Иммунологические методы обследования (IL-1  $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ ).

\*Молекулярно-генетические методы исследования (полиморфизм генов IL-1  $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ ).

\*Биохимические методы обследования (общий белок, мочеви́на, креатинин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, плацентарный альфа микроглобулин, С-реактив белок, прокальцитонин).

\* Гемостазиологические методы исследования (Д-димер, АЧТВ, фибриноген протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение).

\*Гормональные методы обследования (эстрадиол, прогестерон).

\*Инструментальные методы обследования (УЗИ: цервикометрия, плацентометрия, фетометрия, доплерометрия- СДО, индекс резистентности маточной артерии, пупочной артерии, средне-мозговой артерии,).

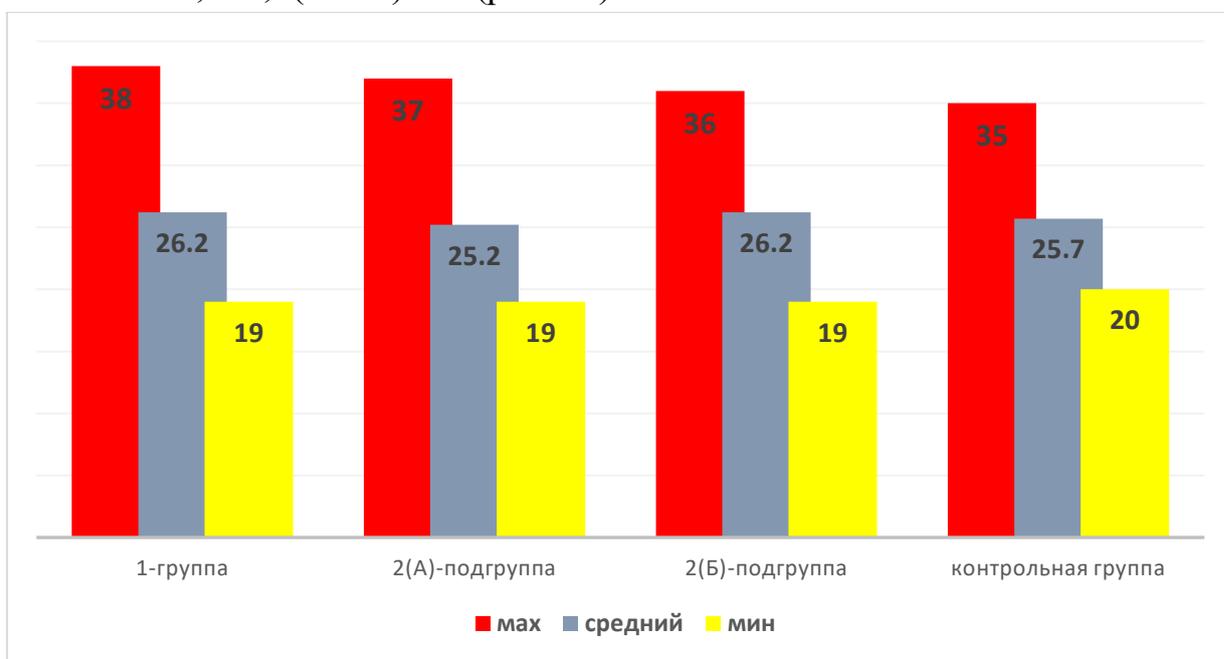
При проведении научных исследований беременных, взятие биоматериалов (кровь и плазма) осуществлялось после согласия пациенток.

Осмотр беременной начинался со сбора анамнеза, жалоб пациенток, данных о перенесённых заболеваниях в детском и зрелом возрасте, сведений

о семейных и наследственных заболеваниях. Оценка менструальной функции проводилась по возрасту наступления менархе, периоду становления менструальной функции, регулярности менструаций, их длительности, обильности и болезненности, а также обращалось внимание на инфекционный статус.

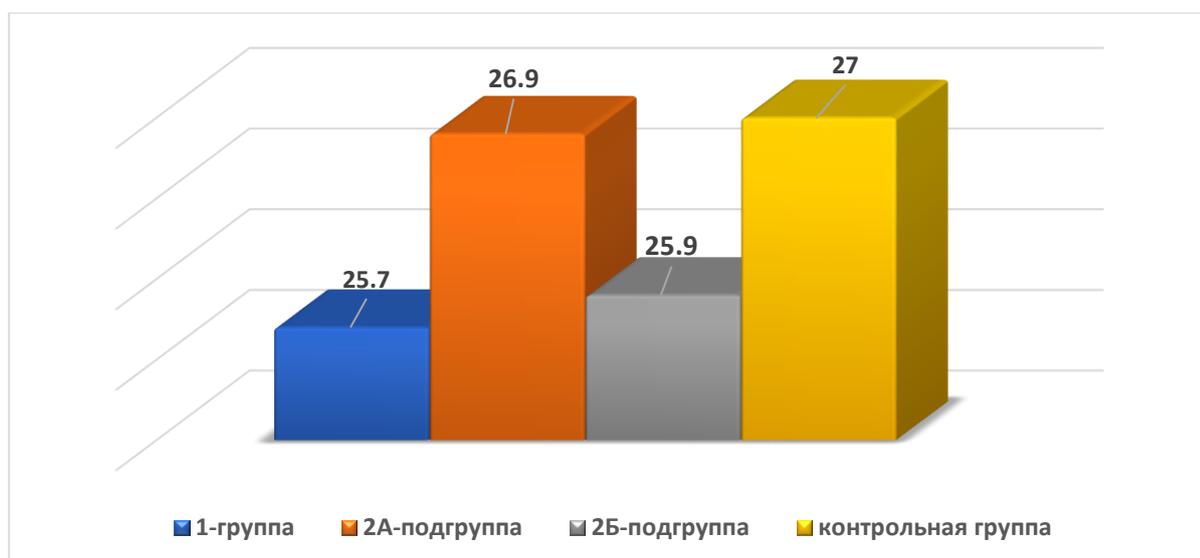
С целью выявления особенностей у женщин с угрозой преждевременных родов был изучен социальный анамнез, такие как место жительства, уровень образования и социальное положение, а также возраст и антропометрические данные.

Необходимо отметить, что возраст женщин, основной группы колебался от 19-38 лет, в 1-группе  $26,2 \pm 0,8(19-38)$  лет, во 2-А подгруппе  $25,2 \pm 0,8(19-37)$ , во 2-Б подгруппе  $26,2 \pm 0,8(19-36)$ , а в группе контроля составил  $25,7 \pm 0,7(20-35)$  лет.(рис.2.3)



**Рис 2.3. Средний возраст обследованных женщин.**

В обеих группах преобладали повторнородящие пациентки. Отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез достоверно чаще был у пациенток с преждевременными родами. Женщины основной группы были несколько старше по сравнению с контрольной группой, что могло явиться одним из факторов риска преждевременных родов.

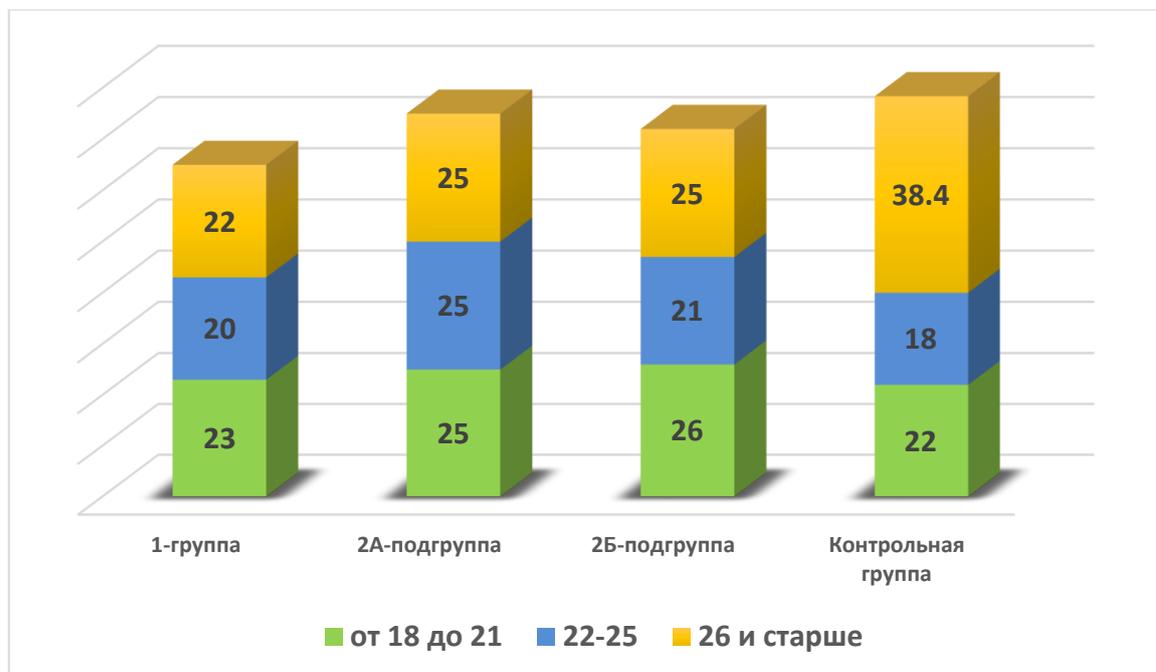


**Рис 2.4. Продолжительность менструального цикла обследованных женщин**

Для оценки клинического и статистического анализа женщин основной группы учитывались анамнез, соматические и гинекологические заболевания, менструальный цикл а также начало половой жизни, оценивался менструальный цикл женщин основной группы, его начало, характер и продолжительность.

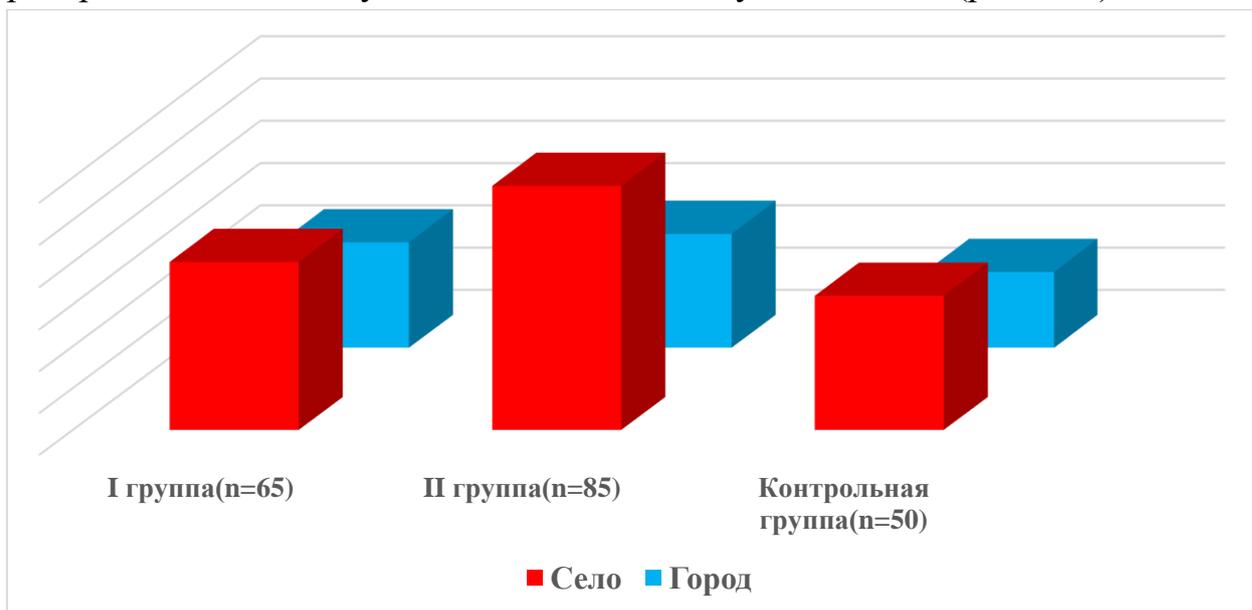
Как видно из рисунка, продолжительность менструального цикла в 1-группе  $25,7 \pm 0,33$ , 2Аподгруппе  $26,9 \pm 0,33$ , 2Б-подгруппе  $25,9 \pm 0,33$  в контрольной группе  $27 \pm 0,33$  дней (рис.2.4).

Начало половой жизни у женщин обследуемых групп колебалось в пределах 18-26 лет. При анализе возраста начала половой жизни нами установлено, что в 1-группе у 22% женщин, у женщин 2-группы половая жизнь начата в возрасте 25 лет и более что составило 50% из них во 2А-подгруппе 25%, во 2Б-подгруппе 25%, в группе контроля составило 38,4%, (рис 2. 5).



**Рис 2.5. Начало половой жизни у женщин обследуемых групп.**

Следующим этапом нашего исследования являлось изучение распределения исследуемых женщин по месту жительства (рис. 2.6.)



**Рис. 2.6. Распределение беременных в зависимости от места жительства**

Распределение беременных женщин контрольной группы в зависимости от места жительства осуществлялась следующим образом: из сельской местности были 14(56%) женщин, а городской местности 11(44%). В I группе исследования больше всего исследуемых женщин были сельской

местности – 37 (58,7%), в то время как во II группе больше из городской местности – 34 (52,3%).

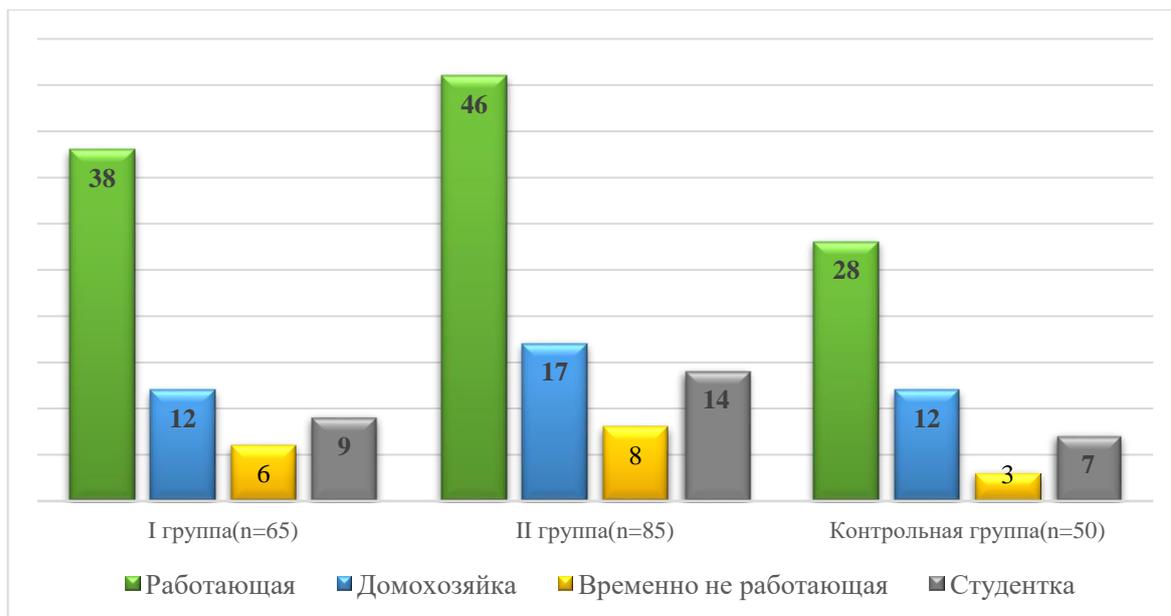
Распределение беременных женщин по уровню образования показаны на рисунок 2.7.



**Рис. 2.7 Количественное распределение беременных женщин по уровню образования**

В нашем исследовании у женщин основной группы, больше всего беременных женщин 66(44%) имели средне-специальный уровень образования, общее количество женщин со средним уровнем образования составило 49(32,7%). Во всех исследуемых группах меньше всего женщин имели высшее образование – 35(23,3%). Стоит отметить, что научные работы, посвященные изучению вопросов взаимосвязи показателей гинекологических заболеваний и уровнем образования по материалам различных исследований, крайне малочисленны. С одной стороны, высокая степень образованности у женщин способствует более высокому уровню жизни и созданию стабильного социально-экономического положения, с другой стороны, высокообразованный человек в большей мере мотивирован к ведению здорового образа жизни, а также способен к более глубокому анализу своих привычек и возможных их последствий, вследствие которых значительно снижается риск развития различных заболеваний (19, 54).

В нашем исследовании для изучения социального положения, беременные женщины разделены на 4 категории, которые показаны на рисунке 2.8.



**Рис. 2.8. Распределение беременных женщин с УПР по социальному положению**

Как видно из рисунка 2.8, наибольший процент беременных 112 (56%) приходился на долю работающих женщин, временно не работающие женщины составили 17 (8,5%), домохозяйки 41 (20,5%), студентки 30 (15%). Исходя из этого, можно предположить, что в нашем исследовании независимо от наличия или отсутствия инфекции мочеполовой системы, преждевременные роды чаще всего наблюдаются у работающих женщин.

**Таблица 2.1. Особенности соматического анамнеза женщин основной группы. n=200**

Нозология	Основная группа n=150		Группа контроля n=50	
	абс	%	абс	%
Анемия	120	80%	9	18%
ИМТ	21	14%	5	10%
Варикозная болезнь	28	11,3%	3	6%
Заболевания щитовидной железы	15	10%	4	8%

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей	36	24%	5	10%
Заболевания ЖКТ	10	6,7%	4	8%
Миопия	8	5,3%	3	6%

Женщины основной группы были несколько старше по сравнению с контрольной группой, что могло явиться одним из факторов риска ПР. В обеих, обследованных нами группах преобладали повторнородящие женщины. При изучении соматического анамнеза у женщин основной группы нами выявлено, что у 120 (80%) отмечалась анемия беременных, Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей у 36 (24%), ИМТ у 21 (14%), варикозная болезнь у 28 (11,3%), заболевания щитовидной железы у 15 (10%), заболевания ЖКТ у 10 (6,7%), миопия у 8 (5,3%).

Сравнительный анализ показывает, что у женщин основной группы соматическая патология выявляется чаще, чем у женщин контрольной группы, что наглядно видно в вышеуказанной таблице 2.1.

**Таблица 2.2.**

**Особенности акушерско-гинекологического анамнеза пациенток основной и контрольной группы. (n=200)**

Группы	Основная группа (n=150)	%	Контрольная группа (n=50)	%	Достоверность
Возраст	19-38		20-36		p > 0,05
Первородящие	50	33,3%	20	40%	p > 0,05
Повторнородящие	75	50%	20	40%	p > 0,05
3 и более родов	25	16,7%	10	20%	p > 0,05
ПР в анамнезе	30	20%	-	-	p > 0,05
Искусственные или самопроизвольные прерывания беременности в	30	20%	4	8%	p > 0,05

анамнезе					
Воспалительные заболевания женских половых органов	23	15,3 %	4	8%	p > 0,05
Неразвивающаяся беременность	20	13,3 %	2	4%	p > 0,05
Рубец на матке	12	8%	3	6%	p > 0,001
Миома матки	9	6%	2	4%	p > 0,05
Преэклампсия	8	5,3%	3	6%	p > 0,05

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза пациенток основной группы как видно из таблицы №2.2. преждевременные роды в анамнезе отмечались у 30(40%), искусственное и самопроизвольное прерывание беременности у 30(20%), воспалительные заболевания женских половых органов у 23 (15,3%), неразвивающаяся беременность у 20 (13,3%), рубец на матке у 12( 8%), миома матки у 9 (6%), преэклампсия у 8 (5,3%).

В обеих, обследованных нами группах преобладали повторнородящие женщины. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез преобладал беременных женщин основной группы основной группы.

Определение степени зрелости, длины и консистенции шейки матки определялось по шкале Е. Н. Бишоп, в модификации Е. А. Чернухи (1982). Кроме того, полученные данные состояния шейки матки подтверждались с помощью трансвагинального УЗИ.

### **2.2.1. Клиническое-лабораторные обследование.**

При обследовании беременных женщин нами были использованы следующие клиничко-лабораторные методы исследования, включающие общий анализы крови, мочи, определение свертываемости по Сухареву, биохимические анализы крови, иммунологические исследования,

генетические обследования полиморфизма генов IL-1 $\beta$  (T31C), TNF- $\alpha$  (G308A) и IL-10 (G1082A).

### 2.2.2. Гематологические методы исследования.

Гематологические методы исследования проводились в Бухарском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и в родильном комплексе города №2 Бухары. Исследование показателей общего анализа крови (гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, ВСК, лейкоцитов, тромбоцитов) проводили на гематологическом анализаторе Mindray BC-5300 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. Китай) в соответствии с требованиями клинического и гематологического исследований. Клиническое значение общего анализа крови состоит в оценке функционального состояния организма на инфекцию и другие патологические процессы, помогают установить правильный диагноз, даёт возможность провести дифференциальную диагностику ряда патологических состояний и позволяет контролировать эффективность проводимой терапии.

**Техника забора крови для клинического анализа.** Забор крови для клинического анализа необходимо проводить утром, натощак с проведением правил асептики. Кровь берут из четвертого пальца левой руки, место прокола протирают ватным тампоном, смоченным в 70° спирте, первую каплю крови удаляют. после забора крови к ране прикладывают стерильный тампон, смоченный 70° спиртом.

Анализ периферической крови включает изучение количественного и качественного состава форменных элементов крови: определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, вычисление цветового показателя, лейкоцитов, тромбоцитов, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), время свёртывания крови.

-Лейкоцитарная формула исследовалась методом окрашивания мазка крови методом Романовского Гимза. При подсчёте лейкоцитов используют методы Шиллинга или Филиппченко. По Шиллингу определяют количество лейкоцитов в четырёх участках мазка (четырёхпольный метод). Всего в мазке подсчитывают 100—200 клеток.

-СОЭ- определяли стандартным методом в модификации Т.П.Панченкова.

-Время свертывания крови по методу Сухареву материалом для исследования является небольшое количество крови из пальца пациента. Кровь помещается в специальный штатив, так называемый аппарат Панченкова, секундомером засекается время, когда кровь перестает свободно перемещаться внутри сосуда, то есть начинает свертываться. Время свертываемости крови (по Сухареву) в норме составляет: начало образования фибрина от 30 до 120 секунд, окончание процесса от 3 до 5 минут.

### **2.2.3. Биохимические методы исследования.**

Биохимические анализы крови проводились в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребёнка Бухарского филиала, Бухарского городского родильного комплекса №2 и в частной клинической лаборатории «SITODIAGNOSTIC. Изучение биоматериалов проводили с помощью Mindray BA-88A с помощью иммуноферментного анализатора «STAT FAX-303+ Awareness USA». Данный метод исследования крови позволяет оценить функциональное состояние систем и органов человека. При помощи биохимического анализа можно не только выявить нарушение функций многих внутренних органов, но и дисбаланс микроэлементов, нарушение водно-солевого обмена, наличие активного воспалительного процесса.

Кровь, взятая из вены 2 раза в течении 3 минут проводили через центрифугу. Взятую плазму собирали в пробирку эпиндорф.

-Общий билирубин-при помощи колориметрического метода Ендрассика-Грофа (Вектор-Бест, Россия);

-Общий белок-колориметрическим методом, при помощи реакции биурет (Human, Германия);

**С-реактивный белок.** Одним из предикторов воспалительного процесса является С-реактивный белок, который впервые был определён в 1930 году. Степень СРБ в плазме крови может повышаться выше нормы в 10-100 раз при воспалительных процессах, поэтому имеется прямая связь между повышением уровня С-реактивного белка в крови и тяжестью течения процесса а также динамикой клинических показателей воспалительного процесса, из-за чего СРБ чаще всего является наиболее специфичным и чувствительным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза. В следствие развития воспалительного процесса концентрация СРБ увеличивается значительно в первые 6-8 часов, достигая

своего пика в течение 12-24 часов. Определение концентрации СРБ широко используется для диагностики бактериальной, вирусной инфекции и для оценки эффективности проведенного лечения. В изучении концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови проводилось методом стандартных сывороток. Референтными значениями СРБ считаются:

\*СРБ < 1 мг\л,

\*СРБ 1-3 мг\л- риск средний,

\*СРБ >3 мг\л риск высокий.

**Прокальцитонин**-представляет собой прогормон, предшественник гормона кальцитонина, который участвует в метаболизме кальция и поддерживает его постоянный уровень в крови. Его концентрация в крови повышается при бактериальных инфекциях. Прокальцитонин-гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот и является показателем системного воспалительного процесса в организме и сепсиса. Изучение биоматериалов осуществлялось при помощи иммунохемилюминисцентного метода на анализаторе Getein и отличается высокой точностью измерения. Референтное значение-0,05-0,1 нмоль/л.

**Гормональный профиль** женщин, входящих в сравниваемые группы, оценивался определением в сыворотке крови прогестерона и эстрадиола и в слюне эстрадиола. Забор крови осуществлялся натощак, и количественная оценка содержания гормонов в сыворотке крови, определяли иммуноферментным методом –ИФА. Определение уровня прогестерона в слюне объединяет использование высокочувствительного метода и неинвазивный сбор образцов, что имеет важное значение в клинике и в научных исследованиях. Сбор слюны проводится в контейнер Salivette.

Техника проведения:

1.Открыть крышечку, взять ватный тампон и поместить в ротовую полость.

2.Аккуратно пожевать тампон, перемещая его в ротовую полости в течение 2—3 минут (не менее, когда слюны будет недостаточно ), чтобы тампон пропитался хорошо слюной. Набор слюны может длиться до 10 минут.

3.Поместить тампон обратно в пробирку

4.Плотно закрыть пробирку.

До отправки биоматериал хранить в холодильнике при 2—8 °С. Материал должен быть доставлен в медицинский офис в день сбора.

Референсное значение прогестерона в крови и слюне - зависит от срока гестации.

В сроке гестации 22-26 недель-  $59,2 \pm 5,24$  нмоль/л.,  $47,2 \pm 1,52$  нмоль/л.

В сроке гестации 27-36 недель-  $116,4 \pm 7,5$  нмоль/л.,  $104 \pm 1,56$  нмоль/л.

Референсное значение эстрадиола в крови.

В сроке гестации 22-26 недель-  $38,12 \pm 3,71$  нмоль/л.

В сроке гестации 27-36 недель-  $57,24 \pm 3,95$  нмоль/л.

## 2.2.4 Гемостазиологические методы исследования

### Определение основных параметров гемостаза.

Гемостазиологические методы исследования крови проводились в многопрофильной клинической лаборатории «SITODIAGNOSTIC» с помощью аппаратов «STAT FAX-303+ Awareness USA» и CLOT(КЛОТ) (HOSPITEX DIAGNOSTIC- Италия).

**Д-димер** в плазме крови определяли при помощи иммунохемилюминесцентного анализа. Кровь сдаётся утром натощак. Тест помогает определить небольшой фрагмент белка, который появляется в процессе полного разрушения тромба(фибринолиза). Референсное значение

Повышенный уровень D-димера отмечается при распаде волокон фибрина и по его уровню можно судить об интенсивности фибринолиза. Увеличение его уровня указывает об активации системы гемостаза, которое наблюдается при осложнённом течении беременности. Референсное значение- $475-580$  нг/мл.

**АЧТВ** (активированное частичное тромбированное время)—это скрининг тест, при помощи которого диагностируется тромбообразование в крови.

Укорочение периода коагуляции и повышение время свёртываемости в крови указывает на риск возникновения преждевременных родов. Кровь сдаётся утром натощак и определяется колориметрическим методом. Референсное значение- $14-27$  сек.

**Фибриноген**-бесцветный белок, растворённый в плазме крови, синтезирующийся в печени и принимающий непосредственное участие в формировании тромба после нарушения целостности сосудистой стенки. Этот показатель определяется в геммостазиограмме-специальном анализе на свёртываемость. Под действием особых факторов, фибриноген в месте повреждения кровеносного сосуда превращается в нерастворимый фибрин.

Его нити переплетаются между собой и образуют густую сеть, которая имеет ведущую роль в остановке кровотечения. Анализ рекомендовано проводить через 10-12 часов после приёма пищи. Референсное значение-2000-4000мг/л.

**Протромбиновый индекс (ПТИ)**- метод позволяющий оценить время свёртывания крови и образование тромба. Способ оценки дефицита факторов протромбинового комплекса и активности внешнего пути свёртывания. Результаты теста, при нормальном содержании и качестве фибриногена, зависят от содержания факторов II, V, VII, X (активности протромбинового комплекса). Образование основных факторов протромбинового комплекса происходит в печени, поэтому этот тест часто используют для оценки ее белоксинтезирующей функции. Протромбиновый тест используют для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами. Референсное значение-75-110%.

**Международное нормализованное отношение (МНО)**- это показатель свёртывающей системы крови. Анализ рекомендовано проводить на утром натощак. МНО является производным показателем протромбинового времени в секундах, за которые образуется тромб. Референсное значение-0,89-1,11

### **§2.3. Молекулярно-генетические исследования.**

Молекулярно-генетический метод исследования выполнен автором на кафедре «Молекулярной медицинской генетики и клеточных технологий» Научно-прикладного медицинского специализированного Центра гематологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, во главе д.м.н., профессора Бобоева Қ.Т. Исследования проводились на аппарате PotoP-Gene Q, методом ПЦР (в режиме реал. Тайм). Материалом служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизмы гена IL-1 $\beta$  (T31C), гена TNF- $\alpha$  (G308A) и гена IL-10 (G1082A) исследовали у беременных с угрожающими преждевременными родами и с преждевременными родами.

### **§2.4. Ультразвуковая и доплерометрическая оценка функционального состояния системы мать-плацента-плод.**

С целью оценки состояния маточно-плацентарно-плодового кровотока и внутриутробного состояния плода нами проведено

ультразвуковое и доплерометрическое исследование. В наших наблюдениях доплерометрия осуществлялась с помощью ультразвукового оборудования с цветным доплерометрическим картированием GE Versana Essential (Китай) и “Mindray DC-3”.

Исследования проводились в сроки 22-36 недель, в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребёнка, родильном комплексе города Бухары а также в частной клинике “ABDULFAYZNUR” города Бухары.

Допплерометрия- неинвазивный метод исследования, с помощью которого определяются гемодинамические параметры (СДО, ИР, ПИ) маточной, пупочной артерий и СМА. Анализ кровотока в этих артериях проводился на основании изучения его формы, определения величины максимальной систолической и конечно диастолической скорости, а также средней скорости в течение одного сердечного цикла, с расчётом индексов периферического сопротивления систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР).

Путем УЗИ проведена цервикометрия-высокоинформативный метод исследования, позволяющий определить длину шейки матки, форму шейки матки, проходимость цервикального канала а также размеры наружного и внутреннего зева. Показатели длины шейки матки менее 2,5 см в конце второго триместра могут служить предиктором прерывания беременности. Оценивали анатомию плода и плаценты, была проведена фето и плацентометрия. Ультразвуковая плацентография определяла степень зрелости плаценты, ее толщину и локализацию по P. Grannum. Цервикометрия имеет высокую положительную прогностическую ценность (positive prognostic value—PPV) в диагностике наступления ПР. Эхографическими характеристиками, указывающими на несостоятельность шейки матки являются: длина, расширение внутреннего зева и симптом «воронки». Дилатация внутреннего зева более 5 мм до 30 недель беременности связана с преждевременными родами в 33,3%. Надёжным прогностическим тестом для ПР является симптом «воронки». Наиболее ценным и воспроизводимым эхографическим параметром является длина шейки матки, достоверность результата которого достигает 90%. Лучшим порогом для прогноза спонтанных ПР при сроке более 34 недель является длина шейки более 30 мм а в качестве порога «короткой» шейки выбирают менее 25 мм.

## §2.5. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка осуществлялась изучением типа анализируемых учётных признаков, числа и типа изучаемых выборок, характера распределения анализируемых признаков.

Анализ вида распределения признака осуществляли с использованием программы Microsoft Excel. Критериями нормального распределения были следующие параметры: среднее значение, мода и медиана признака примерно равны, около 68% значений признака находится в интервале  $M \pm \sigma$ , 95% в интервале  $M \pm 2\sigma$ , 99% в интервале  $M \pm 3\sigma$ . Нормальное распределение признака симметрично относительно своего значения.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью  $\chi^2$  критерий (хи-квадрат) и  $z$ -критерий (Гланц, 1998) по следующей формуле:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

где  $p_1 = \mu_1/n_1$  и  $p_2 = \mu_2/n_2$  сравниваемые опытные частоты, а  $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$  средняя частота появления признака по обеим группам.

## **ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЖАЮЩИМИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ**

Дисфункции материнских иммунных адаптаций связаны с рядом патологий беременности, включая преждевременные роды (ПР). В настоящее время доступно множество доказательств, полученных на мышиных моделях, а также в исследованиях на людях, подтверждающих, что ПР является результатом нарушения толерантности плода и матери, а также чрезмерного преждевременного воспаления (14). В этом случае баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами имеет решающее значение для имплантации плода, подготовки плаценты и исхода беременности (22). Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, такое как избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов и недостаточная экспрессия противовоспалительных цитокинов, или наоборот, может инициировать иммунную дисфункцию. Оба условия могут способствовать преждевременным родам.

Цитокины являются основными иммунными регуляторами во время беременности, опосредуя гаметогенез, маточную рецептивность, реакции имплантации, эмбриогенез и развитие плода и начало родов, вызывая воспалительные процессы или индуцируя иммунную толерантность. Аберрантная экспрессия провоспалительных цитокинов во время беременности способствует преждевременным родам, преэклампсии и гестационному сахарному диабету (84).

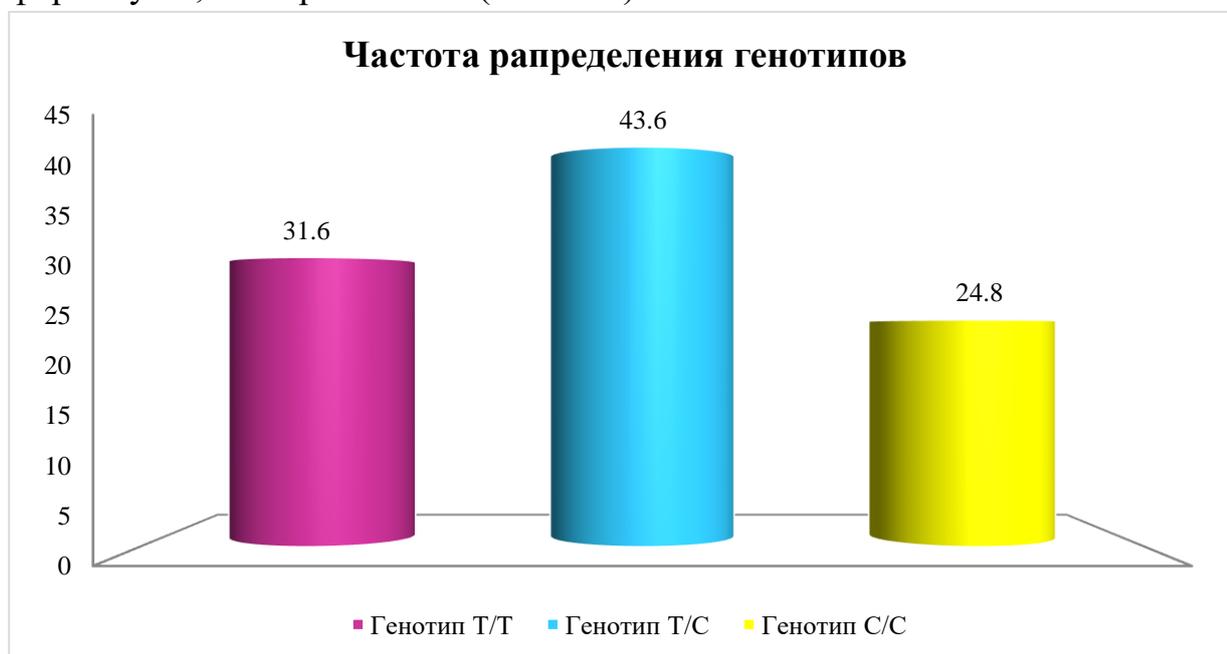
### **§3.1 Сравнительный анализ показателей полиморфизма rs1143627 гена IL-1 $\beta$ (T31C) у женщин с угрожающими и преждевременными родами.**

Нами изучено частотное распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (T31C) в группе беременных с угрожающими преждевременными родами, с преждевременными родами и нормально протекающей беременностью, включённых в наше исследование. Изучено частотное распределение аллелей и генотипов. Несколько исследований коррелируют увеличение провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , с

риском ПР. Поскольку было обнаружено, что экспрессия IL-1 $\beta$  увеличилась при преждевременных родах (8).

Что касается изучения полиморфизма T31C в гене IL-1 $\beta$  и экспрессии цитокина IL-1 $\beta$ , существует множество исследований, которые коррелируют с аллелем недикого типа и высокой концентрацией IL-1 $\beta$ . Следовательно, женщины, имеющие эту аллель, могут столкнуться с риском гиперэкспрессии IL-1 $\beta$ , что приводит к эндотелиальной дисфункции и даже к преждевременным родам.

В нашем исследовании мы обнаружили, что у пациентов основной группы гомозиготный T/T или генотип дикого типа гена IL-1b (T31C) был у 31,6%, гетерозиготный генотип T/C у 43,6%, C/C или генотип мутантной формы у 24,8% беременных. (Рис 5. 1.).



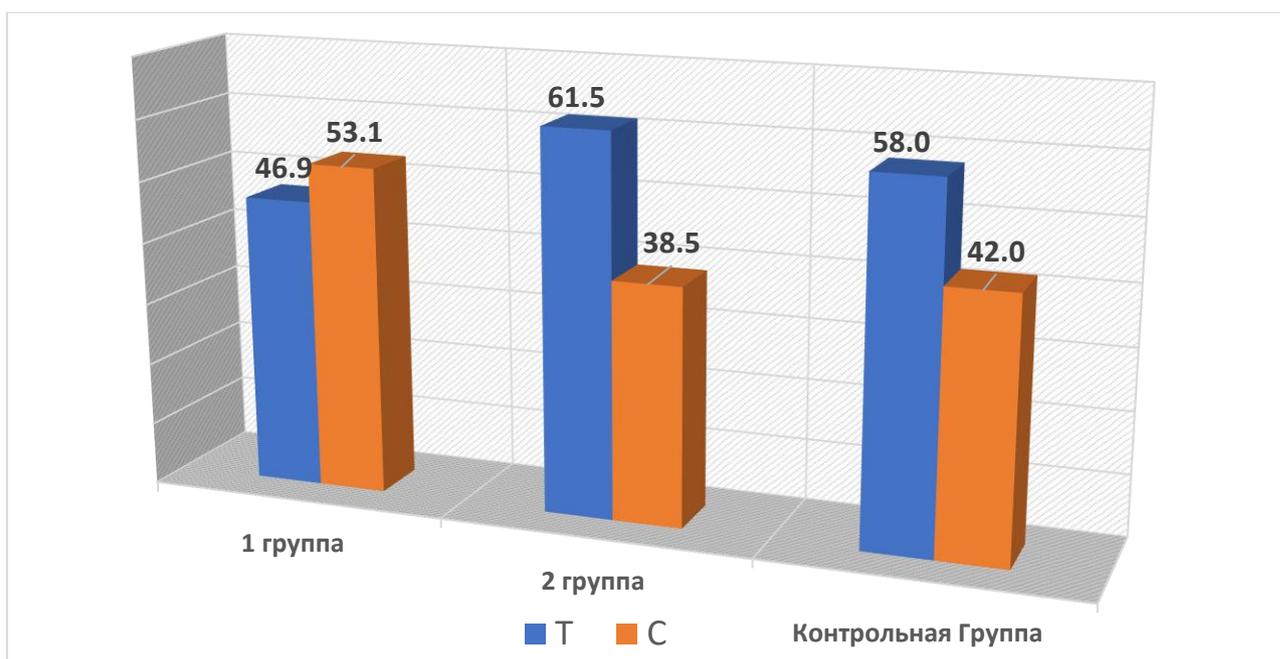
**Рис. 3.1. Распределение генотипов полиморфизма T31C у гена IL-1 $\beta$  у беременных основной группы.**

С другой стороны, в контрольной группе была обнаружена заметная разница в процентах различий генотипов. В частности, доля гомозиготного генотипа T/T составила 35,8%, а в контрольной группе гетерозиготный генотип T/C и гомозиготный генотип C/C показали результат 44,3% и 19,8% соответственно(рис.5.2). Таким образом, можно сделать вывод, что мутантный гомозиготный генотип более распространен в основной группе по сравнению с группой контроля. Мутантная гомозигота C/C у беременных женщин с угрожающими преждевременными родами и с преждевременными родами была значительно выше женщин контрольной

группы.

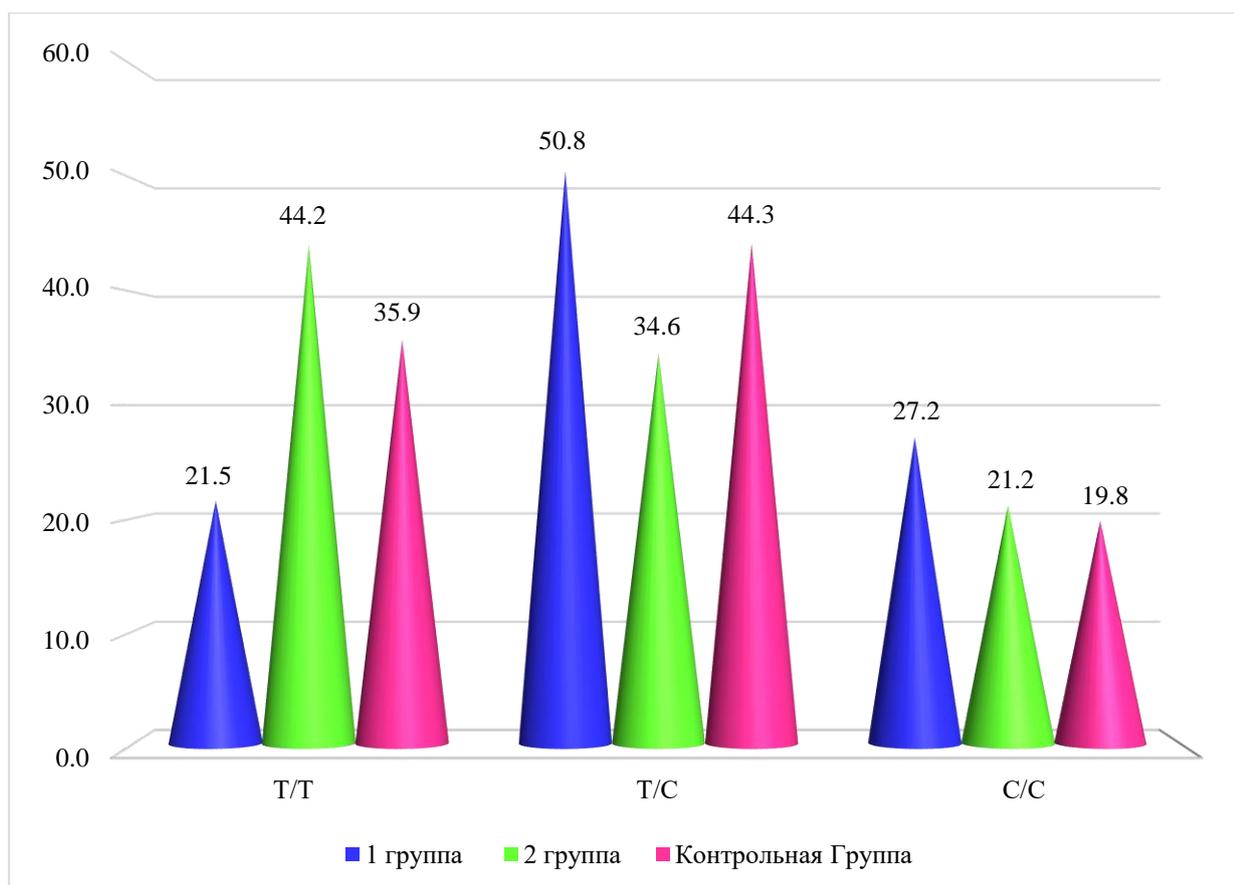
С другой стороны, когда мы разделили пациентов у которых имеется риск на преждевременные роды на две группы то обнаружили, что мутантный аллель – С значительно выше, 53,1% в первой группе, по сравнению с контрольной группой, 42% (рис 5. 2.).

Интересно, что при статистической обработке результатов второй группы мы обнаружили, что доля Т аллеля был больше у пациентов этой группы по сравнению с контрольной группой (соответственно 61,5% и 58%), а мутантный аллель - С составлял 38, 5%. (рис 5.2.)



**Рис. 3.2. Частота распространения аллелей генотипов полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (T31C) в основной и контрольной группах**

Что касается пропорции генотипов, в первой группе гомозиготный мутантный генотип С/С и гетерозиготный генотип были статистически достоверно выше в первой группе 27,7% и 50,8% по отношению с контрольной группой 19,8% и 44,3% соответственно, тем временем процент гомозиготный вариант Т/Т генотип преобладал в контрольной группе, 35,9% (в то время как в первой подгруппе этот показатель был 21,5%). С другой стороны, распределение генотипов во второй группе составило 44,2%, 34,6% и 21,2% по Т/Т, Т/С и С/С соответственно (Рис. 5.3.).



**Рис. 3.3. Распространенность генотипов полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (T31C) в основной и контрольной группах.**

Распределение генотипов в изученных полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (T31C) было проверено на соответствие уровню Харди-Вайнберга. В основной группе показатель гомозиготных генотипов T/T и C/C по эмпирически наблюдаемому и теоретически ожидаемому уровням составил 0,32/0,29; 0,25/0,22 соответственно (таблица 5.1). В контрольной группе частота этих генотипов составила 0,36/0,34 и 0,2/0,18.

Отсюда следует, что, была обнаружена сравнительная разница между наблюдаемой и ожидаемой распространенностью генотипов в обеих группах, они были статистически значимыми ( $\chi^2 < 3,85$ ;  $P > 0,05$ ) (таблица 5.1).

**Таблица 3. 1.  
Соответствие генотипа полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (T31C) уровню Харди-Вайнберга у беременных основной и контрольной групп. (хи-квадрат теста, df=1)**

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
Т	0,53				
С	0,47				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	Р	Df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
Т /Т	0,32	0,29	0,39		
Т /С	0,44	0,5	0,9		
С /С	0,25	0,22	0,51		
Всего	1	1	1,8	0,176	1

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
Т	0,58				
С	0,42				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	Р	Df
	Наблюдаемая	ожидаемая			
Т /Т	0,36	0,34	0,15		
Т /С	0,44	0,49	0,42		
С /С	0,2	0,18	0,29		
Всего	1	1	0,85	0,342	1

Что касается гетерозиготного генотипа, у беременных основной группы больных по полиморфизму Т31С в гене IL-1 $\beta$ , ожидаемые результаты оказались выше наблюдаемых (0,44/0,05; D=-0,12), в контрольной группе (0,44/0,49; D=-0,09). Это означает, что у беременных, имеющих гетерозиготные результаты, был отмечен дефицит по сравнению со средним показателем в узбекской нации (таб. 5.2 и 5.3).

**Таблица 3. 2.**

**Различия между эмпирическими и теоретическими результатами гетерозиготных уровней генотипа полиморфизма Т31С у гена IL-1 $\beta$  в основной и контрольной группах.**

Группы	Но	Не	D*
Основная группа	0,44	0,5	-0,12
Контрольная группа	0,44	0,49	-0,09

Примечание:  $D = (Но - Не)/Не$

Шанс развития ПВР оказался выше у носителей гомозиготного мутантного генотипа С/С ( $\chi^2=0,8$ ;  $p=0,4$ ;  $RR=1,3$ ;  $95\% CI=0,73-2,16$ ;  $OR=1,3$ ;  $95\% CI: 0,71-2,52$ ) в то время как аллель дикого типа Т/С снижал его, играя защитную роль ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,95$ ;  $RR=1,0$ ;  $95\% CI=0,6-0,61$ ;  $OR=1,0$ ;  $95\% CI: 0,57-1,65$ ).

Для выяснения патогенетической роли различных генотипов в развитии преждевременных родов мы рассчитали отношение шансов, отношение шансов Т/Т составляет 0,9 что означает, что он играет защитную роль в патогенезе преждевременных родов. С другой стороны отношение шансов Т/С составило 1,0, а гомозиготного мутантного генотипа С/С-1,3, что означает, что последний увеличивает риск преждевременных родов. При изучении частотного распределения аллеля Т выявлено: ( $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,4$ ;  $RR=0,9$ ;  $95\% CI=0,65-1,3$ ;  $OR=0,8$ ;  $95\% CI: 0,57 - 1,21$ ), а мутантного аллеля С ( $\chi^2=1,0$ ;  $p=0,4$ ;  $RR=1,1$ ;  $95\% CI=0,74-1,6$ ;  $OR=1,2$ ;  $95\% CI: 0,83 - 1,75$ ), что указывает на то, что с точки зрения OR мутантный аллель С повышает риск возникновения ПР.

Таблица 3. 3.

**Частота встречаемости полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (Т31С) среди беременных основной и контрольной групп.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
T	125	53,4	123	58,0	1,0	p = 0,4	0,9	0,65 - 1,3	0,8	0,57 - 1,21
C	109	46,6	89	42,0	1,0	p = 0,4	1,1	0,74 - 1,6	1,2	0,83 - 1,75
T /T	37	31,6	38	35,8	0,4	p = 0,6	0,9	0,52 - 1,51	0,8	0,47 - 1,44
T /C	51	43,6	47	44,3	0,0	p = 0,95	1,0	0,6 - 1,61	1,0	0,57 - 1,65
C /C	29	24,8	21	19,8	0,8	p = 0,4	1,3	0,73 - 2,16	1,3	0,71 - 2,52

Когда мы разделили беременных основной группы на две группы и исследовали с помощью хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и отношения шансов(OR), мы обнаружили, что мутантный аллель С значительно увеличивает вероятность преждевременных родов в первой группе, ( $\chi^2=4,0$ ; p=0,05; RR=1,2; 95% CI=0,88-1,73; OR=1,6; 95% CI 1,01-2,42), а дикий аллель-Т играет как протективную роль ( $\chi^2=4,0$ ; p=0,05; RR=0,8; 95% CI=0,48-1,38; OR=0,6; 95% CI 0,41-0,99) и эти результаты были надежными и значимыми (так как,  $\chi^2>3,84$ ; P $\leq$ 0,05) (таб. 5.4).

Что касается генотипов, в первой группе риск возникновения преждевременных родов был заметно повышен при мутантных гомозиготных и гетерозиготных вариантах C/C ( $\chi^2=1,4$ ; p=0,3; RR=1,4; 95% CI=0,63-3,12; OR = 1,6; 95% CI: 0,75-3,19) и T/C ( $\chi^2=0,7$ ; p=0,5; RR=1,1; 95% CI=0,54-2,42; OR = 1,3; 95% CI: 0,7- 2,4). Гомозиготный генотип дикого типа играл значимую протективную функцию от преждевременных родов. (Таблица 5. 4.)

Таблица 3. 4.

**Представлены результаты генотипирования полиморфизма гена IL-1 $\beta$  у беременных угрожающими преждевременных родами и с физиологическим течением беременности.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR N	95% CI %
	n=65		Контрольная группа							
	n	%	N	%						
T	61	46,9	123	58,0	4,0	p = 0,05	0,8	0,48 - 1,38	0,6	0,41 - 0,99
C	69	53,1	89	42,0	4,0	p = 0,05	1,2	0,88 - 1,73	1,6	1,01 - 2,42
T/T	14	21,5	38	35,8	3,9	p = 0,05	0,6	0,23 - 1,58	0,5	0,24 - 0,99
T/C	33	50,8	47	44,3	0,7	p = 0,5	1,1	0,54 - 2,42	1,3	0,7 - 2,4
C/C	18	27,7	21	19,8	1,4	p = 0,3	1,4	0,63 - 3,12	1,6	0,75 - 3,19

Что касается второй группы, мы обнаружили, что С аллель увеличивает вероятность преждевременных родов ( $\chi^2=0,4$ ; p=0,6; RR=1,1; 95% CI=0,56-2,01; OR=1,2; 95% CI 0,72 - 1,87), а аллель - Т играет протективную роль ( $\chi^2=0,4$ ; p=0,6; RR=0,9; 95% CI=0,7-1,28; OR=0,9; 95% CI 0,53 - 1,4) (таб. 5.5.).

Что касается генотипов, во второй группе риск возникновения преждевременных родов был повышен при гомозиготном генотипе С/С ( $\chi^2=1,0$ ; p=0,4; RR=1,2; 95% CI=0,52-2,94; OR = 1,4; 95% CI: 0,72-2,79) и Т/Т ( $\chi^2=0,0$ ; p=0,9; RR=1,1; 95% CI=0,37-8,08; OR = 1,1; 95% CI: 0,48-2,46). С другой стороны, Т/С гетерозиготный генотип играл протективную функцию от преждевременных родов ( $\chi^2=1,4$ ; p=0,3; RR=0,8; 95% CI=0,31-1,98; OR=0,7; 95% CI: 0,33-1,32).

Таблица 3. 5.

**Представлены результаты генотипирования полиморфизма гена IL-1 $\beta$  у беременных преждевременных родами и с физиологическим течением беременности.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR N	95%CI %
	n=52		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
T	64	61,5	123	58,0	0,4	p = 0,6	0,9	0,7 - 1,28	0,9	0,53 - 1,4
C	40	38,5	89	42,0	0,4	p = 0,6	1,1	0,56 - 2,01	1,2	0,72 - 1,87
T/T	23	44,2	38	35,8	0,0	p = 0,9	1,1	0,37 - 3,08	1,1	0,48 - 2,46
T/C	18	34,6	47	44,3	1,4	p = 0,3	0,8	0,31 - 1,98	0,7	0,33 - 1,32
C/C	11	21,2	21	19,8	1,0	p = 0,4	1,2	0,52 - 2,94	1,4	0,72 - 2,79

В результате оценки эффективности прогнозирования (AUC) полиморфизма T31C гена IL-1 $\beta$  были определены статистически значимые показатели, такие как чувствительность (SE) и специфичность (SP) в качестве независимых маркёров (Таблица 5.6). У пациентов основной группы эффективность прогнозирования мутантного аллеля С гена IL-1 $\beta$  составила AUC=0,76 (SE=0,58; SP=0,7; OR=0,21; 95% CI=0,83-1,77; p=0,55). Чувствительность, специфичность и прогностическая эффективность у групп составил AUC=0,78, SE=0,8; SP=0,8; OR=1,56; 95% CI=1,01-2,41; p=0,56 в первой группе, AUC=0,8; SE=0,58; SP=0,81; OR=0,86; 95% CI=0,52-1,41; p=0,69 во второй группе (таб 5.6).

*AUC оценивается с следующим критерием: AUC=0,9-1,0—отличное качество; AUC=0,8-0,9—высокое качество; AUC=0,7-0,8—хорошее качество; AUC=0,6-0,7—среднее качество; AUC=0,5-0,6—плохое (неудовлетворительное) качество.*

Таблица 3. 6.

Приведены результаты оценки эффективности прогнозирования мутантного генотипа С /С полиморфизма Т31С в гене IL-1 $\beta$  в патогенезе преждевременных родов.

Фактор	Группы	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
С /С	Основная группа// Контрольная группа	0,65	0,8	0,76	1,33	0,71-2,49	0,56
	n=65// Контрольная группа	0,68	0,8	0,78	1,55	0,75-3,19	0,56
	n=52// Контрольная группа	0,61	0,8	0,8	1,09	0,46-2,57	0,56

Таким образом, поскольку AUC выше 0,7, мутантный аллель С, С/С гомозигота гена IL-1 $\beta$  имеет относительно высокую прогностическую эффективность в качестве маркера прогнозирования преждевременных родов.

Заключение: В нашем исследовании распределение частот генотипов в гене IL-1 $\beta$  (Т31С) в основной и контрольной группах подчинялось закону Харди – Вайнберга. Мы обнаружили статистически значимую связь между полиморфизмом и повышением риска преждевременных родов, по аллелю дикого и недикого типа, а также по другим генотипам, которые показали достоверный и значимый результат в качестве проактивной и инициативной роли.

В некоторых исследованиях предполагалось, что аллель Т полиморфизма в положении 31(*IL1 $\beta$ -31T*) находится в месте начала транскрипции и также связан со снижением продукции IL-1 $\beta$  (75). Это означает, что IL1 $\beta$  больше экспрессируется аллелем С по сравнению с аллелем Т. В частности, было показано, что IL-1 $\beta$  индуцирует экспрессию простагландин H-синтазы 2 (PGHS-2, также называемой COX-2), фермента, катализирующего синтез простагландинов (например, PGE2, PGF2a) из арахидоновой кислоты, в организме человека во время беременности. Эти простагландины, как известно, вызывают созревание шейки матки и сокращение миометрия (105). Поэтому аллель Т гена IL-1 $\beta$  (Т31С) может гиперэкспрессировать цитокин IL-1 $\beta$ , что приводит к преждевременным родам за счёт сокращения миометрия чаще и раньше, чем в норме. Это

предположение может объяснить, почему в нашем исследовании аллель С чаще встречался в основной группе по сравнению с контрольной группой, несмотря на отсутствие статистической достоверности.

Кроме того, с помощью метаанализа мы обнаружили множество исследований, в которых авторы нашли надежные результаты с точки зрения мутантного варианта IL-1 $\beta$  (Т31С), повышающего риск преждевременных родов. Например: Лангмия И. М. и соавторы предположили, что полиморфизм Т31С гена IL-1 $\beta$  играет достоверную роль в патогенезе преждевременных родов у малазийских женщин ( $p > 0,05$ ) как для мутантного аллеля, так и для мутантного (гомозиготного генотипа) (102). А также другие результаты, которые заставили другие страны также подтвердить наши результаты (102, 103).

### **§3.2. Сравнительный анализ показателей полиморфизма rs1800629 гена TNF- $\alpha$ (G308A) у женщин с угрожающими и преждевременными родами.**

Фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$  представляет собой провоспалительный цитокин, который играет важную роль в иммунной системе во время воспаления, клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

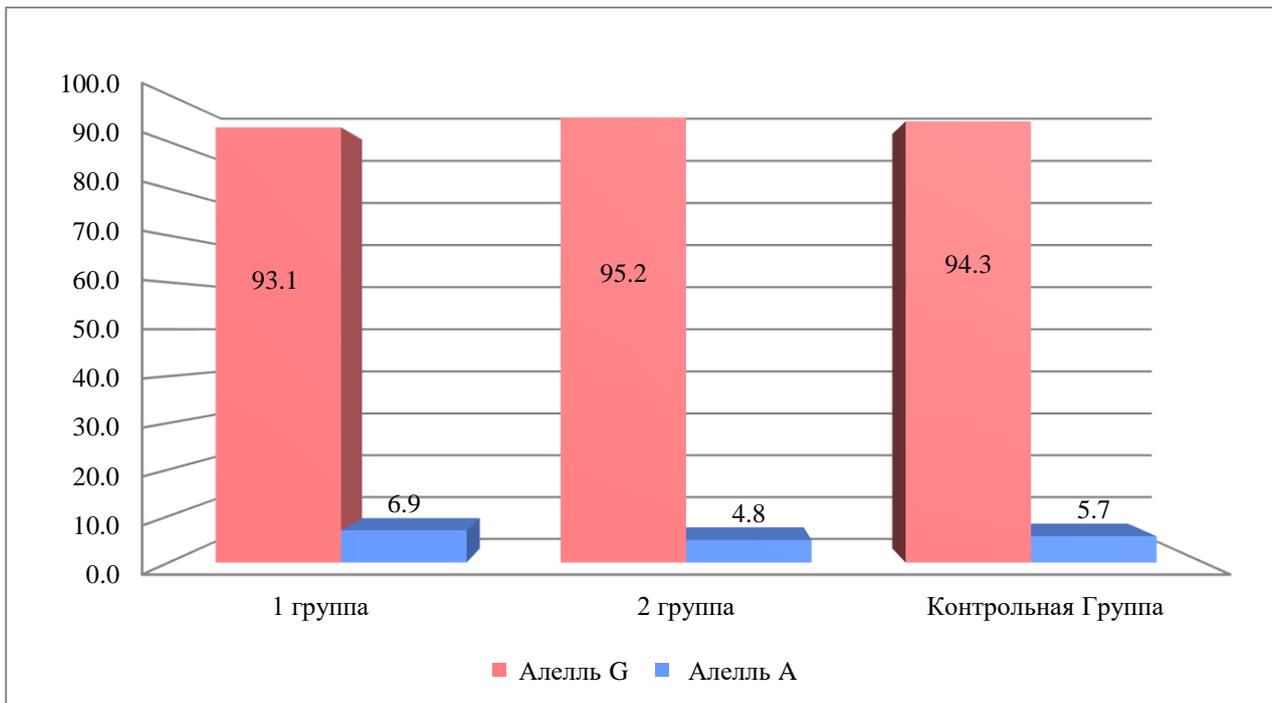
В нормальном состоянии TNF- $\alpha$ , продуцируемый макрофагами предполагается предотвратить чрезмерное вторжение клеток трофобласта в матку, за счёт усиления апоптоза клеток трофобласта. Однако, если TNF- $\alpha$  сверхэкспрессирован, это может ограничить нормальную инвазию в плаценту (93).

Как и другие гены цитокины, полиморфизм G308A в гене TNF- $\alpha$  может влиять на экспрессию этого цитокина, поэтому исследование полиморфного варианта G308A гена TNF- $\alpha$  важно для изучения роли этого полиморфизма в патогенезе преждевременных родов у женщин узбекской нации.

В нашем исследовании ген TNF- $\alpha$  (G308A - rs1800629) обследован у 117 беременных женщин из них 65 с угрожающими преждевременными родами, 52 с преждевременными родами и 106 беременных женщин с физиологическим течением беременности. Выявлено, что доля аллеля дикого типа, выявленного у беременных женщин, практически не отличается от результата у пациентов с угрожающими преждевременными родами и ПР составила (94,3% и 94% соответственно). Аналогично этому,

мы не смогли обнаружить существенной разницы в процентном соотношении аллеля недикого типа между основной и контрольной группой (6,0% и 5,7% соответственно).

Распределение аллелей в двух подгруппах показало, что в первой группе доля аллеля G составила 93,1% и аллеля A 6,9%, тогда как во второй группе эти результаты составили 95,2% и 4,8% соответственно. (рис. 5.4)



**Рис. 3. 4. Частота распространения аллелей генотипов полиморфизма гена TNF- $\alpha$  в основной и контрольной группах**

Что касается результатов по распределению генотипов TNF- $\alpha$  гене, это можно увидеть в четвертом рисунке.



**Рис. 3.5. Распространенность генотипов полиморфизма гена TNF- $\alpha$  в основной и контрольной группах.**

Как видно из рис. 5.5 мутантный гомозиготный генотип - A/A обнаружен не во всех группах. Однако доля генотипа G/A была больше в первой группе (13,9%), но меньше во второй группе (9,6%) по сравнению с контрольной группой (11,3%).

Анализ полученных данных показал, что по уравнению Харди-Вайнберга при сравнении генотипов данного полиморфизма разницы между полученными и ожидаемыми результатами в основной и контрольной группах практически не обнаружено (за исключением гетерозиготный генотип, который показал 0,12/0,11 соответственно, по полученным и ожидаемым результатам  $-D=+0,09$ ), что значит в нашем исследовании распределение частот генотипов в гене TNF- $\alpha$  G308A в основной и контрольной группах подчинялось закону Харди – Вайнберга ( $\chi^2 < 3,85$ ;  $p > 0,05$ ) (таб. 5.7 и 5.8).

Таблица 3.7.

**Соответствие генотипа полиморфизма гена TNF- $\alpha$  по уравнению Харди-Вайнберга в основной и контрольной группе.**

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,94				
A	0,06				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	Df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
G /G	0,88	0,88	0		
G /A	0,12	0,11	0,05		
A /A	0	0	0,42		
Всего	1	1	0,47	0,468	1

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,94				
A	0,06				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	Df
	наблюдаемая	Ожидаемая			
G /G	0,89	0,89	0		
G /A	0,11	0,11	0,04		
A /A	0	0	0,34		
Всего	1	1	0,38	0,514	1

**Таблица 3.8.**

**Различия между эмпирическими и теоретическими результатами гетерозиготных уровней генотипа полиморфизма G308A у гена TNF- $\alpha$  в основной и контрольной группах.**

Группы	Ho	He	D*
Основная группа	0,12	0,11	0,09
Контрольная группа	0,11	0,11	0,00

Примечание:  $D = (Ho - He)/He$

Поскольку распределение аллельного гена между основной и контрольной группой не было таким заметным, показатель OR продемонстрировал небольшую роль как индуцируемого ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,9$ ;  $RR=1,0$ ;  $95\% CI=0,43-2,32$ ;  $OR=1,1$ ;  $95\% CI: 0,48-2,35$ ) и защитного ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,9$ ;  $RR=1,0$ ;  $95\% CI=0,49-2,05$ ;  $OR=0,9$ ;  $95\% CI: 0,43-2,09$ ) с точки зрения аллеля недикого типа соответственно.

**Таблица 3.9.**

**Результаты генотипирования полиморфизма гена TNF- $\alpha$  у беременных основной и контрольной групп.**

Аллел и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	R R	95%CI	O R N	95%CI %
	Основная группа		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
G	220	94,0	200	94,3	0,0	$p=0,9$	1,0	0,49 - 2,05	0,9	0,43 - 2,09
A	14	6,0	12	5,7	0,0	$p=0,9$	1,0	0,43 - 2,32	1,1	0,48 - 2,35
G/G	103	88,0	94	88,7	0,0	$p=0,9$	1,0	0,47 - 2,09	0,9	0,41 - 2,13
G/A	14	12,0	12	11,3	0,0	$p=0,9$	1,1	0,5 - 2,23	1,1	0,47 - 2,42

Однако, мы не обнаружили статистических результатов, свидетельствующих о значимой связи между гетерозиготным генотипом с индуцируемой ролью, а также гомозиготным генотипом дикого типа с

защитной ролью в патогенезе преждевременных родов (по генотипу G/G– $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,9$ ; RR=1,0; 95% CI=0,47-2,09; OR=0,9; 95%CI: 0,41-2,13 и по генотипу G/A– $\chi^2=0,0$ ;  $p=0,9$ ; RR=1,0; 95% CI=0,5-2,23; OR=1,1; 95%CI: 0,47-2,42). Таким образом, можно сказать, что отсутствие мутантного аллеля и гетерозиготного генотипа не играют индуцируемой роли в патогенезе преждевременных родов в узбекской нации.

Относительно второй подгруппы, поскольку доля распространения аллеля недикого типа была ниже по сравнению с контрольной группой (4,8% и 5,7%) можно сделать вывод, что во второй группе взаимосвязь между аллелем недикого типа TNF $\alpha$  (G308A) и частотой преждевременных родов не была значимой (табл. 5.11).

**Таблица 3.10.**

**Результаты генотипирования полиморфизма гена TNF- $\alpha$  у беременных с угрожающими преждевременные родами и контрольной группе**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR N	95%CI %
	n=65		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
G	121	93,1	200	94,3	0,2	$p = 0,7$	1,0	0,36 - 2,7	0,8	0,33 - 1,97
A	9	6,9	12	5,7	0,2	$p = 0,7$	1,0	0,48 - 2,13	1,2	0,51 - 3,02
G/G	56	86,2	94	88,7	0,2	$p = 0,7$	1,0	0,34 - 2,78	0,8	0,32 - 2
G/A	9	13,8	12	11,3	0,2	$p = 0,7$	1,2	0,43 - 3,49	1,3	0,5 - 3,17

Кроме того, при построении прогностической модели аллелей гена TNF- $\alpha$  у различных вариантов генотипа было установлено, по мутантным аллелям (A) в основной группе чувствительность модели показала 94% результат, в то время как специфичность показала 6% результат (OR=1,06; 95 % CI: 0,48-2,33%). В нашем исследовании аллель A и гетерозигота генотипа G/A могут быть предиктором ПР, статистические данные OR и RR могут быть провоцирующим фактором ПР, но учитывая ( $\chi^2=0,1$ ;  $p = 0,8$ ) не могут быть статистически достоверны.

**Таблица 3.11.**

**Результаты генотипирования полиморфизма гена TNF- $\alpha$  у беременных с преждевременное родами и контрольной группе**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	n=52		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
G	99	95,2	200	94,3	0,1	p = 0,8	1,0	0,23 - 4,42	1,2	0,41 - 3,46
A	5	4,8	12	5,7	0,1	p = 0,8	1,0	0,53 - 1,84	0,8	0,29 - 2,45
G /G	47	90,4	94	88,7	0,1	p = 0,8	1,0	0,22 - 4,63	1,2	0,4 - 3,6
G /A	5	9,6	12	11,3	0,1	p = 0,8	0,8	0,19 - 3,86	0,8	0,28 - 2,5

Кроме того, результаты наших исследований в обеих группах показали следующие исходы: AUC=0,51 (SE=0,94; SP=0,07; OR=1,24; 95% CI 0,51–3,03; P=0,57) для первой группы, а у пациентов во второй группе AUC = 0,5 (SE = 0,94; SP = 0,05; OR = 0,84; 95% CI 0,28–2,48; P=0,71), что означает качество модели для расчета индивидуального риска ПВР по данным генотипирования гена TNF- $\alpha$  является “недостовверным” для всех групп (таблица 5.12).

**Таблица 3.12.**

**Приведены результаты оценки эффективности прогнозирования полиморфизма (G308) гена TNF- $\alpha$  по аллелю А в патогенезе преждевременных родов.**

Фактор	Группы	SE	SP	AUC	OR	95% CI	P
А	Основная группа// Контрольная группа	0,94	0,06	0,59	1,06	0,48-2,33	0,46
	n=65// Контрольная группа	0,94	0,07	0,60	1,24	0,51-3,03	0,57

n=52// Контрольная группа	0,94	0,05	0,60	0,84	0,28-2,48	0,71
---------------------------	------	------	------	------	-----------	------

Заключение: В нашем исследовании, хотя распределение частот генотипов в гене TNF- $\alpha$  (G308A) в основной и контрольной группах подчинялось закону Харди – Вайнберга, в гене TNF- $\alpha$  не выявило статистически достоверной связи между мутантной формой гена TNF- $\alpha$  (G308A) и преждевременными родами в узбекской нации ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $P > 0,05$ ). В частности, мы не смогли обнаружить достоверных различий между основной и контрольной группой (а также двумя подгруппами) по распределению мутантного аллеля и гетерозиготных генотипов. Кроме того, в наших исследованиях гомозиготного мутантного генотипа не было выявлено как в контрольной, так и в основной группах.

Как упоминалось ранее, TNF- $\alpha$  предотвращает чрезмерную инвазию клеток трофобласта в матку. Но из-за полиморфизма TNF- $\alpha$  в промоторной области (G308A) цитокин TNF- $\alpha$  может гиперэкспрессироваться. Так как, было показано, что переход G308A в промоторной области гена TNF- $\alpha$  приводит к генотипам TNF- $\alpha$  A/A или G/A, которые могут индуцировать более высокие уровни транскрипции и активации гена TNF- $\alpha$  (101,104). Из-за гиперэкспрессии TNF- $\alpha$  инвазия спиральных артерий значительно ограничивается. Отсутствие инвазии трофобласта приводит к снижению перфузионного давления матки и ишемии плаценты, которые еще больше вызывают секрецию других цитокинов и увеличивают риск возникновения преждевременных родов (21). Более того TNF- $\alpha$  посредством связывания с TNFR2 может привести к увеличению продукции простагландинов и воспалению, что, следовательно, может привести к преждевременным родам.

Поэтому, во многих исследованиях указывается о значительной связи полиморфизма TNF- $\alpha$  (308G/A) с ПВР (93). Однако, в отличие от этих исследований, также сообщалось об отрицательных ассоциациях или их отсутствии как и в нашем исследовании, где не было выявлено связи между полиморфизмом TNF- $\alpha$  (G308A) и преждевременными родами.

### **§3.3. Сравнительный анализ показателей полиморфизма rs1800896 гена IL10(G1082A) у женщин с угрожающими и преждевременными родами.**

В нашем исследовании распределение аллелей полиморфизма A, G,

расположенных в промоторной локусе 1082G>A (rs1800896) гена IL-10, показало, что доля аллеля А достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной группой (37,6% и 19,3% соответственно), при этом аллель G гена IL-10, чаще встречались в контрольной группе (80,7% и 62,4% соответственно).

Когда мы исследовали распределение аллеля полиморфизма G1082A в гене IL-10, мы обнаружили, что в первой группе аллель А составляет 63,1%, а аллель G 36,9%, тогда как во второй группе распределение аллеля А составляет 61,5% и аллель G 38,5% (Рис. 5. 6).



**Рис. 3. 6. Частота распространения аллелей полиморфизма гена G 1082A IL-10 в основной и контрольной группах.**

Нами получены следующие результаты по распределению генотипов в основной и контрольной группах: гомозиготный генотип G/G 17,9% и 3,8%, гетерозиготный генотип G/A 39,3% и гомозиготный генотип A/A 42,7% и 65,1% соответственно.

Распределение генотипов в изученных полиморфных локусах было проверено на соответствие уровню Харди-Вайнберга. Отклонение генотипов от уравнения Харди-Вайнберга в контрольной группе вообще не было обнаружено (Таблица 5.13 и 5.14), в то время как в основной группе эти показатели имели незначительное различие между наблюдаемыми и ожидаемыми. Более конкретно, в отношении гомозиготных генотипов G/G и A/A наблюдаемые результаты были выше ожидаемых результатов (0,18 и 64

0,14; 0,43 и 0,39 соответственно) (Таблица 5.13), при этом частота встречаемости по гетерогенный генотип был низким в наблюдаемом результате по сравнению с ожидаемым результатом ( $D=-0,16$ ) (Таблица 5.13).

**Таблица 3.13.**

**Соответствие генотипа полиморфизма гена IL-10 по уравнению Харди-Вайнберга в основной и контрольной группе. (хи-квадрат теста,  $df=1$ )**

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0, 38				
A	0, 62				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	Df
	Наблюдаемая	ожидаемая			
G/ G	0, 18	0, 14	1, 2		
G/ A	0, 39	0, 47	1, 44		
A/ A	0, 43	0, 39	0, 44		
Всего	1	1	3, 08	0, 079	1
Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0, 19				
A	0, 81				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	p	Df
	Наблюдаемая	ожидаемая			
G/ G	0, 04	0, 04	0		
G/ A	0, 31	0, 31	0		
A/ A	0, 65	0, 65	0		
Всего	1	1	0	0, 208	1

Отрицательный показатель ( $-0,16$ ) означает, что в нашем исследовании гетерозиготный генотип был дефицитным. Но все же эти результаты были незначимом ( $\chi^2 < 3,85$ ;  $p > 0,05$ ) (Таблица 5.14), что означает вероятность во время анализа вероятность возникновения систематических ошибок низкая.

Таблица. 3.14.

**Различия между эмпирическими и теоретическими результатами гетерозиготных уровней генотипа полиморфизма G1082A у гена IL-10 в основной и контрольной группах.**

Группы	Но	Не	D*
Основная группа	0, 39	0, 47	-0, 16
Контрольная группа	0, 31	0, 31	0

Примечание:  $D = (Ho - He)/He$

С точки зрения влияния варианта полиморфизма в промоторном локусе 1084 гена IL-10 на преждевременные роды, мы обнаружили, что отношение шансов (OR) риска развития заболевания у основной группы для носителей А аллеля составило ( $\chi^2=18,1$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=1,9$ ;  $95\% CI=1,4-2,7$ ;  $OR=2,5$ ;  $95\% CI: 1,64-3,85$ ), что означает А аллель играет достоверную и значимую защитную роль от преждевременных родов в узбекской нации в отличие от аллеля G ( $\chi^2=18,1$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,5$ ;  $95\% CI=0,3-0,88$ ;  $OR=0,4$ ;  $95\% CI: 0,26-0,61$ ) (таб. 5.15).

Таблица. 3.15.

**Результаты исследования полиморфизма гена IL10 (T31C - rs1143627) у женщин основной и контрольной группы.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI%
	Основная группа		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
G	88	37,6	41	19,3	18,1	$p = 0,01$	0,5	0,3-0,88	0,4	0,26-0,61
A	146	62,4	171	80,7	18,1	$p = 0,01$	1,9	1,4-2,7	2,5	1,64-3,85
G/ G	21	17,9	4	3,8	11,2	$p = 0,01$	0,7	0,4-1,08	0,4	0,23-0,68
G/ A	46	39,3	33	31,1	1,6	$p = 0,3$	1,3	0,77-2,06	1,4	0,82-2,49
A/ A	50	42,7	69	65,1	11,2	$p = 0,01$	4,8	3,07-7,37	5,6	2,04-15,25

Кроме того, анализ распределения генотипов в нашем исследовании показал, что гомозиготный генотип А/А увеличивал риск возникновения

преждевременных родов ( $\chi^2=11,2$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=4,8$ ;  $95\% CI=3,07-7,37$ ;  $OR=5,6$ ;  $95\% CI: 2,04-15,25$ ). И эти результаты были статистически достоверными. С другой стороны, мы не смогли найти статистически достоверную связь между гетерозиготным генотипом и преждевременными родами ( $\chi^2=1,6$ ;  $P=0,3$ ), несмотря на то, что показатель отношения шансов показал, что гетерозиготный генотип увеличивает вероятность преждевременных родов ( $\chi^2=1,6$ ;  $p=0,3$ ;  $RR=1,3$ ;  $95\% CI=0,77-2,06$ ;  $OR=1,4$ ;  $95\% CI: 0,82-2,49$ ) (таб. 5.15).

В первой группе по аллелю А и G выявлена статистически достоверная связь с преждевременными родами, когда первый аллель повышал, а второй аллель снижал риск возникновения преждевременных родов ( $\chi^2=12,9$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=1,9$ ;  $95\% CI=1,14-3,19$ ;  $OR=2,4$ ;  $95\% CI: 1,5-3,97$  и  $\chi^2=12,9$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,5$ ;  $95\% CI=0,33-0,84$ ;  $OR=0,4$ ;  $95\% CI: 0,25-0,67$ , соответственно по аллелям) (Таблица 5.16).

Полученный результат по гомозиготному А/А генотипу, значительно и достоверно повышал риск возникновения ПР у пациентов первой группы ( $\chi^2=11,8$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=5,3$ ;  $95\% CI=2,7-10,4$ ;  $OR=6,4$ ;  $95\% CI: 2,22-18,3$ ) (Таблица 5.16).

**Таблица 3.16.**

**Представлены результаты генотипирования полиморфизма гена IL-10 (G1082A) беременных с угрожающими преждевременными и с физиологическим течением беременности.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI %
	N=65		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
G	48	36,9	41	19,3	12,9	p = 0,01	0,5	0,33 - 0,84	0,4	0,25-0,67
A	82	63,1	171	80,7	12,9	p = 0,01	1,9	1,14 - 3,19	2,4	1,5 - 3,97
G/ G	13	20,0	4	3,8	5,9	p = 0,025	0,7	0,34 - 1,5	0,5	0,25 - 0,86
G/ A	22	33,8	33	31,1	0,1	p = 0,8	1,1	0,5 - 2,39	1,1	0,59 - 2,19
A/ A	30	46,2	69	65,1	11,8	p = 0,01	5,3	2,7 - 10,4	6,4	2,22 - 18,3

Мы обнаружили , что аллель А второй группы играет инициативную

роль ( $\chi^2=13,4$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=2,0$ ;  $95\% CI=1,1-3,61$ ;  $OR=2,6$ ;  $95\% CI: 1,56-4,36$ ) в патогенезе преждевременных родов, а аллель G – защитную роль ( $\chi^2=13,4$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=0,5$ ;  $95\% CI=0,32-0,79$ ;  $OR=0,4$ ;  $95\% CI: 0,23-0,64$ ). Наши результаты были статически значимыми ( $\chi^2>3,84$ ;  $P<0, 05$ )(таб. 5.17).

**Таблица 3.17.**

**Результаты генотипирования полиморфизма гена IL-10 (G1082A) у женщин с преждевременными родами и физиологическим течением беременности.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR n	95%CI %
	N=52		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
G	40	38,5	41	19,3	13,4	p = 0,01	0,5	0,32 - 0,79	0,4	0,23 - 0,64
A	64	61,5	171	80,7	13,4	p = 0,01	2,0	1,1 - 3,61	2,6	1,56 - 4,36
G/G	8	15,4	4	3,8	10,1	p = 0,01	0,6	0,24 - 1,46	0,3	0,17 - 0,66
G/A	24	46,2	33	31,1	3,4	p = 0,1	1,5	0,63 - 3,5	1,9	0,96 - 3,74
A/A	20	38,5	69	65,1	6,7	p = 0,01	4,1	1,62 - 10,24	4,6	1,45 - 14,81

Что касается хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и отношения шансов (OR) риска развития заболевания в второй группе для носителей A/A генотипа составили 6,7 и 4,6 соответственно ( $\chi^2=6,7$ ;  $p=0,01$ ;  $RR=4,1$ ;  $95\% CI=1,62-10,24$ ;  $OR=4,6$ ;  $95\% CI: 1,45-14,81$ ). Что касается гомозиготного генотипа A/A, то в наших исследованиях он играл мощную протективную роль, гетерозиготный генотип повышал риск преждевременных родов., во второй подгруппе ( $\chi^2=3,4$ ;  $p=0,1$ ;  $RR=1,5$ ;  $95\% CI=0,63-3,5$ ;  $OR=1,9$ ;  $95\% CI: 0,96-3,74$ ) (таб. 5.17). Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение что, в развитии ПР в основной группе гомозиготная форма генотипа A/A имеет ведущее значение в качестве инициатора возникновения ПР в отличие от гомозиготной формы генотипа G/G.

Результаты прогностической эффективности гена IL-10 при полиморфизме G1082A в аллеле A в основной группе, первой и второй группах составил  $AUC=0,79$ ;  $SE=0,68$ ;  $SP=0,81$ ;  $AUC=0,79$ ,  $SE=0,67$ ,

SP=0,81 и AUC=0,79, SE=0,68; SP=0,81 соответственно (таб. 5.19), что означает качество модели для расчета риска развитие ПВР по данным генотипирования гена IL-10 является “высокое качество” для всех групп.

**Таблица 3.18.**

**Результаты оценки эффективности прогнозирования аллеля А полиморфизма гена IL10 (G1082A) в патогенезе развития ПР.**

Фактор	Группы	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
А	Основная группа// Контрольная группа	0,68	0,81	0,79	2,51	1,64 - 3,84	0,46
	n=65// Контрольная группа	0,67	0,81	0,79	2,44	1,5 - 3,97	0,32
	n=52// Контрольная группа	0,68	0,81	0,79	2,61	1,56 - 4,36	0,27

Что касается прогностической эффективности по А/А гомозиготного генотипу в гене IL10 в основной группе, первой и второй группах, эти результаты показали AUC=0,79, SE=0,18; SP=0,96 и AUC=0,8; SE=0,62; SP=0,96 также AUC=0,8; SE=0,65; SP=0,96 соответственно.

Прогностические характеристики гомозиготного генотипа А/А были «высокое качество», показатель специфичности показал хорошие результаты во всех группах (из-за более чем 0,96) (таблица 5. 19).

Таким образом, прогноз развития преждевременных родов по мутантному аллелю А гена IL-10 обладает высокой прогностической эффективностью, а мутантная форма А/А имеет важное значение в развитии преждевременных родов в основной группе у женщин узбекской нации.

**Таблица 3.19.**

**Результаты оценки эффективности прогнозирования мутантного генотипа А/ А гена IL10 (G1082A) в патогенезе развития ПР.**

Фактор	Группы	SE	SP	AUC	OR	95%CI	P
А/ А	Основная группа// Контрольная группа	0,68	0,96	0,78	5,58	2,04 - 15,25	0,48

n=65// Контрольная группа	0,62	0,96	0,8	6,38	2,22 - 18,33	0,34
n=52// Контрольная группа	0,65	0,96	0,8	4,64	1,45 - 14,83	0,3

Заключение: Как упоминалось ранее, ключевой особенностью развития ПВР является иммунологический дисбаланс, который смещает материнский иммунный ответ от реакции толерантности к реакции, способствующей хроническому воспалению и повышению частоты сокращения миометрия, что приводит к преждевременному изгнанию ребенка (83).

Как упоминается в литературе, в норме IL-10 может играть защитную роль от преждевременных родов, подавляя иммунную реакцию и поддерживая толерантность эмбриона. Но в альтернативном или недиком типе ген IL10 может ограничивать экспрессию этого цитокина, что приводит к нарушению баланса между провоспалительной и противовоспалительной реакцией. В результате, когда иммунный ответ недостаточно подавляется IL-10, это может вызвать усиление воспалительного процесса в матке, который способствует сокращению матки, изгнанию ребенка и отторжению плаценты, что приводит к преждевременным родам (84).

Наш вывод доказан исследованиями многих авторов (85) исходя из которых можно сделать вывод о том, что полиморфизм гена IL-10 G1082A может быть прогностическим предиктором преждевременных родов у женщин узбекской популяции.

## **ГЛАВА IV. СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНОГО МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО И ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА ПРИ УГРОЖАЮЩИХ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ.**

Изучение состояния маточно-плацентарного и плодового кровотока при помощи доплерометрии в современном акушерстве является неотъемлемой частью ранней диагностики состояния плода и является одной из основных диагностических методов, обеспечивающих благополучное течение беременности и родов.

У обследуемых нами групп беременных начиная с 22 недель гестации для оценки состояния регионарного-МПП кровотока было проведено скрининговое доплерометрическое исследование и анализ спектрограмм маточно- плацентарного и плодового кровотока, основанных на изучении систоло-диастолического отношения (СДО) маточной артерии и артерии пуповины, индекса резистентности (ИР) маточной артерии и артерии пуповины и пульсационного индекса (ПИ) а также плацентометрия.

Полученные нами данные доплерометрических исследований маточно-плодово-плацентарного кровотока плода показали изменения качественных показателей (СДО, ИР, ПИ) в сторону их увеличения, особенно имели место ухудшение кровотока в маточной и пупочной артерии у пациенток основной группы, которые были достоверно повышенными по сравнению показателей СДО, ИР и ПИ в контрольной группе. Полученные параметры означали о развитии эндотелиальной дисфункции, которая могла явиться основным этиологическим фактором приводящей к плацентарной ишемии, в связи с чем мы проводили УЗИ плода и плаценты.

Как видно из вышеуказанных полученных данных, отраженных в таблице №6.1 показатели СДО ма, ИР и ПИ в маточной и пупочной артериях у этих пациенток по сравнению беременных 1–исследуемой группы был повышен на 1,26 раза (СДО ма на 1,22; па 1,3; ИР ма на 1,25; па 1,25; ПИ ма 1,25; па 1,3) а показатель СМА снижен на 1,15 раз (СДО на 1,15; ИР 1,1; ПИ 1,18), а во 2–исследуемой группе отмечалась повышение параметров СДО и ИР на 1,5 раза (СДО ма на 1,5; па 1,5; ИР ма 1,45; па 1,45;

ПИ ма 1,5; па 1,4) а показатель СМА снижен на 1,3 раз (СДО на 1,3; ИР 1,32; ПИ 1,3).

**Таблица 4.1**

**Сравнительные параметры маточно –плацентарного кровотока в исследуемых группах в сроках гестации 22-24 нед (n=200).**

<b>Показатели</b>	<b>I-группа n =65</b>	<b>II-группа n=85</b>	<b>Контрольная группа n=50</b>
Маточная артерия СДО	2,22±0,05*	2,73±0,05*^	1,82±0,05
ИР	0,47±0,05*	0,55±0,07*	0,38±0,07
ПИ	0,97± 0,05*	1,17±0,03*^	0,78±0,03
Пупочная артерия СДО	4,87±0,03*	5,62±0,05*^	3,75±0,13
ИР	0,78±0,03*	0,91±0,03*^	0,63±0,03
ПИ	1,54±0,03*	1,66± 0,03	1,19±0,05
Средне-мозговая артерия СДО	2,47±0,03**	2,19±0,05**^^	2,58 ±0,05
ИР	0,61±0,05*	0,51±0,05*^^	0,68±0,05
ПИ	1,23±0,05*	1,12±0,05*^	1,45±0,07

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* - P<0, 05, \*\* - P<0, 01), ^ - различия относительно данных I группы значимы (^ - P<0, 05, ^^ - P<0, 01)

Полученные нами данные доплерометрических исследований кровообращения в маточных артериях, артерии пуповины у плода показали изменения качественных показателей (СДО, ИР, ПИ) в сторону их увеличения, особенно имело место ухудшение кровотока в маточной и пупочной артерии у пациенток основной группы, которые были достоверно повышенными по сравнению показателей СДО, ИР и ПИ в контрольной группе. На основании полученных данных породилось ситуация для решения вопроса акушерской тактики.

Необходимо указать о том, что сохранение низких резистентных свойств кровотока в артериях пуповины и бассейне маточных артерий вовсе не означают отсутствие начальных стадий роста и развития плода и может быть прогнозирующим ее маркёром децентрализации кровотока плода и основным индикатором изменении мозговой гемодинамики плода (42).

В последующем мы изучали показатели регионарного маточно-плацентарного и плодового кровотока в сроках гестации 28-30 недель у исследуемых нами групп беременных.

**Таблица 4.2**

**Сравнительные показатели маточно- плацентарно- плодового кровотока в сроке гестации 28-30 недель (n=190).**

<b>Показатели</b>	<b>I –группа n= 65</b>	<b>II- группа n=75</b>	<b>Контрольная группа n=50</b>
Маточная артерия СДО	2,83±0,03*	3,35±0,04**^^	2,58 ±0,03
ИР ПИ	0,58±0,03* 0,68±0,03*	0,65±0,03*^^ 0,78±0,03*^	0,52 ±0,04 0,58±0,03
Среднемозговая артерия СДО	2,43±0,04*	2,23±0,03**^^	2,68±0,03
ИР ПИ	0,4±0,03* 1,64±0,04*	0,35±0,03*^ 1,39±0,03*^	0,44±0,02 1,68±0,03
Пупочная артерия СДО	2,9±0,21 **	3,15±0,05*^^	2,42 ±0,03
ИР	0,67±0,05*	0,74±0,06**^^	0,58±0,03
ПИ	1,1±0,03**	1,21±0,03**^^	0,92±0,02

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* - P<0,05, \*\* - P<0 01), ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01)

Как видно из вышеуказанных полученных данных, отраженных в таблице №6.2 показатели СДО ма, ИР и ПИ в маточной и пупочной артериях у пациенток 1–исследуемой группы были повышены на 1,15 раза (СДО ма на 1,1; па 1,2; ИР ма на 1,12; па 1,15; ПИ ма 1,18; па 1,2) а показатель СМА снижен на 1,07 раз (СДО на 1,1; ИР 1,15; ПИ 1,2), а во 2–исследуемой группе отмечалось повышение параметров СДО и ИР в СМА на 1,3 раза (СДО ма на 1,3; па 1,3; ИР ма 1,25; па 1,28; ПИ ма 1,35; па 1,32) а показатель СМА снижен на 1,22 раз (СДО на 1,2; ИР 1,25; ПИ 1,21), по сравнению с контрольной группой, что явилось фактором решения вопроса акушерской тактики. Как видно из полученных данных

доплерометрические показатели в третьем триместре беременности имели тенденцию к повышению, у пациенток проспективно исследуемых групп. Достоверные различия были получены только во 2-группе у беременных с преждевременными родами, возможно это было обусловлено формированием эндотелиальной дисфункции которая явилась основным этиологическим фактором, приводящим к плацентарной ишемии. Провоцирующей причиной развития угрозы прерывания беременности в третьем триместре гестации явилось хроническая ишемия плаценты, в связи с отсутствием адекватного притока крови в маточных артериях.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что нарушение маточного кровотока во втором триместре беременности может явиться прогнозирующим критерием риска развития ПР, а в третьем триместре при клинических проявлениях ПР, к нарушениям маточно-плацентарного кровотока могут присоединиться изменения плодово- плацентарного кровообращения.

У обследованных нами женщин доплерометрические показатели в третьем триместре беременности имели тенденцию к повышению, достоверные различия получены только во 2–группе с клиническими проявлениями преждевременными родами, это возможно было обусловлено формированием эндотелиальной дисфункции, приводящей к плацентарной ишемии.

Вышеуказанные результаты доплерометрических параметров соответственно повлияли на рост и развитие плода и зрелость плацентарной ткани и в связи, с чем мы проводили УЗИ плода и плаценты, а также для уточнения наличия/отсутствия угрозы преждевременных родов проводили трансвагинальное УЗИ с измерением длины шейки матки (цервикометрия).

Плацентометрию проводили для оценки толщины, структуры и степени ее зрелости для прогнозирования ПР. Данный скрининг мы проводили в сроки гестации 22 недели, определяли индекс плацентарного отношения (PRi).

Для определения PRi определяли длины плаценты - Lp и ее толщину- Thp. Lp в контрольной группе составила 146,5 мм (144,0-149,3мм), в основной 1-группе 148,5мм, а во 2- группе 149,5мм. показатель толщины плаценты – Thp составила в контрольной группе 22,0, во 2- группе 21,0, а во 2-группе 19,0мм. разница показателей была статистически значимой (p=0,0001). PRi в контрольной группе равнялась 6,68 мм, в основной 1-

группе 7,65, а во 2- группе беременных в среднем составляла 7,90, разница этих показателей оказалось статистически значимой.

У всех 65 беременных с угрожающими преждевременными родами PRi составил в среднем 6,4, значит <7. А у 85 пациенток 2-группы данный показатель увеличен, составив в среднем 7,45- 8,75, из них у 10-беременных PRi превышал показатель – 9,65 и 8,45 и проявлялся клиническими признаками ранних ПР.

Таким образом, проведение плацентометрии с вычислением параметров PRi начиная с 22 недель гестации с расчётом данного показателя >7 позволяет прогнозировать угрозу развития ранних родов и диктует проведения комплексной сохраняющей беременности терапии с целью достижения её пролонгирования и является ранним маркёром прогнозирования преждевременных родов.

Параллельно с плацентометрией нами было путём УЗИ изучены параметры роста и развития плода в исследуемых нами группах беременных.

**Таблица 4.3**

**Сравнительные показатели фетометрии у беременных исследуемых групп в сроки гестации 22 нед. (n=200).**

<b>Показатели</b>	<b>1-группа n=65</b>	<b>2-группа n=85</b>	<b>Контрольная группа =50</b>
Ож мм	130-153	127-150	134-157
Ог мм	153-177	149-173	159-183
БПРмм	42-48	40-44	44-50
ДБмм	25-31	22-28	28-34

Как видно из вышеуказанных данных таблицы №6.3 по сравнению с контрольной группой в основной 2-группе имелось достоверное уменьшение всех размеров плода: ОЖ, ОГ, БПР, ДБ и имели прямую корреляцию с показателями PRi, указывающего на структурно-функциональные нарушения плаценты. Конечно, первоначальные изменения происходили в регионарном маточно- плацентарном кровотоке за счёт изменения (СДО, ИР, ПИ) основных качественных показателей в сторону их увеличения.

Профилактическая терапия была основана на выявленных ранних маркёрах, прогнозирующих развитие ранних и преждевременных родов. Этими маркёрами явились: повышение показателей кровотока СДО в МА и ПА, повышение фибриногена и Д-димера, снижение гормонов прогестерона и эстрадиола не соответствующий сроку гестации, снижение концентрации витамина-Д, повышение А-1микроглобулина, который имел прямую взаимосвязь с показателями гемоглобина как провоцирующий компонент окислительного процесса.

У 40 беременных 1-А группы с угрожающими преждевременными родами достоверных изменений показателей кровотока по сравнению с показателями пациенток контрольной группы в этих артериях не было отмечено, но отмечались признаки угрозы прерывания беременности, в результате чего им была подобрана комплексная терапия в которую включены: токолитики (антагонисты кальциевых каналов-нифедипин 40 мг/сут), микронизированного прогестерон-по 200 мг интравагинально в зависимости от уровня прогестерона в крови с 22 недель беременности, L-аргинин по 5-10 мл х 3 раза в день, антиагреганты- 75 мг- 1 раз в день, холекальциферол 500-1000МЕ в сутки, железо содержащие препараты по 1 таблетки 2 раза в день per os.

На фоне проводимой терапии в течении месяца у 10 пациенток проявились клинические признаки угрожающих ранних родов и доза микронизированного прогестерона была повышена до 400-600мг интравагинально в течение нескольких дней. Учитывая критические показатели кровотока МПП системы, зрелости плаценты 3-степени и СОРП 2-степени, 3 пациентки родоразрешены оперативным путём а у 7 произошли преждевременные роды.

При ведении беременных с клиническими проявлениями преждевременных родов нами было проведена профилактика респираторного дистресс синдрома кортикостероидами. Для выбора метода родоразрешения нами был созван перинатальный консилиум, где учитывалось состояние матери, показатели кровотока плода, срок гестации, степень готовности родовых путей к родам, предлежащая часть плода. Все беременные были родоразрешены самопроизвольно через естественные родовые пути. Нами не применялись методы индукции родов и активная стимуляция родовой деятельности окситоцином. Оставшимся 140 беременным был проведен мониторинг проведенных исследований и находились под наблюдением акушера- гинекологов по месту жительства.

Из них 65 беременных регулярно наблюдались, принимали профилактическое выше указанное лечение, а также им было проведено мониторинг изучаемых нами показателей МПП кровотока и плацентометрия.

**Таблица 4.4**

**Сравнительные данные показателей регионарного МПП кровотока у беременных 1-группы в сроки гестации 30-32 нед.(n=115)**

Показатели	1А -подгруппа n=40	1Б -подгруппа n=25	Контрольная группа n=50
МА СДО	1,89±0,06*	2,48±0,11*	1,84±0,07
ПИ	0,72±0,08	0,98±0,06*	0,68±0,03
ИР	0,52±0,05	0,71±0,08*	0,50±0,03
ПА СДО	2,53±0,08	3,32±0,15*	2,40±0,07
ПИ	0,82±0,07*	1,15±0,08*	0,77±0,08
ИР	0,61±0,06	0,7±0,06*	0,56±0,06
СМА СДО	3,54±0,18	2,84±0,15*	3,55±0,13
ПИ	1,37±0,05	1,12±0,05*	1,35±0,07
ИР	0,81±0,06	1,62±0,07*	0,83±0,06

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* - P <0,05), ^ различия относительно данных 1-подгруппа А группы значимы (^ - P <0,05, ^^ - P <0,01)

При сравнении с контрольной группой у 25 беременных 1-Б группы отмечено ухудшение доплерометрических показателей, в частности повышение показателя в МА и ПА (СДО ма 1,3; ИР ма 1,42; ПИ ма 1,45 в СДО па 1,38; ПИ па 1,5; ИР па 1,25) в 1,38 раз, и снижение показателя в СМА (СДО 1,25; ПИ 1,2; ИР 1,33) плода в 1,26 раз.

Основываясь на полученные вышеуказанные данные эти 25-пациентки были госпитализированы в стационар и проведена комплексная терапия, направленная на коррекцию структурно-функциональных нарушений плаценты. В комплексную терапию были включены: токолитики (антагонисты кальциевых каналов-нифедипин 40 мг/сут),

микронизированный прогестерон–по 200 мг в зависимости от уровня прогестерона в крови с 22 недель беременности, L-аргинин по 5-10 мл х 3 раза в день, антиагреганты- 75 мг 1 раз в день, антикоагулянт–по 0,4 мг п/к 1 раз в день, холекальциферол 500-1000МЕ в сутки, железо содержащие препараты по 1 таблетки 2 раза в сутки per os.

Дозу микронизированного прогестерона подбирали в зависимости от содержания стероидных гормонов в крови. Беременным с незначительным снижением уровня прогестерона препарат назначался в дозе 600-800 мг вагинально на пике проявления клинических симптомов угрозы прерывания беременности, как правило, в течении 2-3 дней, а затем на основании клинического наблюдения дозу снижали до 400-600 мг/сут, до достижения стабильного снижения риска развития преждевременных родов. Мы пришли к такому выводу, мониторинг показателей доплерографии маточно-плацентарного и плодово- плацентарного кровотока позволяет своевременно выявить скрытые нарушения фетоплацентарной гемодинамики, дает возможность из общего потока пациенток с повышенным риском на развития ПР выделить тех, кто угрожаем по ее развитию.

**Таблица 4.5**

**Сравнительные показатели прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови у беременных основной группы до и после лечения.**

Исследуемые группы	Прогестерон в крови (нмоль/л)		Эстрадиол (нмоль/л)		Прогестерон в слюне (нмоль/л)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	48,9±10,2	89,3±12,8	31,1±9,7	47,4±9,5*	46,5±9,7	85,2±9,7
Контрольная группа	116,8±20,6	117,6±20,6	57,5±9,4	58,2±9,2	104,2±20,5	105,4±20,5

Примечание:\* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* - P <0,05, \*\* - P <0,01)

Как видно, из таблицы № 6.5 у пациенток основной группы было отмечено изменений показателей в содержании эстрадиола, уровень которого достоверно снизился, по отношению показателей беременных контрольной группы. У беременных с низким уровнем прогестерона в крови и в слюне после приёма микронизированного прогестерона отмечалось его повышение, но не равнялись значений контрольной группы. На основании полученных данных нами была определена имеющаяся взаимосвязь связь между прогестероном и концентрацией эстрадиола.

Нами было установлено, что что на фоне применения стандартных доз прогестерона у всех пациенток основной группы отмечено снижение параметров провоспалительных цитокинов и повышение активности противовоспалительных цитокинов на 2,5 и 2,4 раза по сравнению с исходными параметрами. Многими исследователями доказано (Нигосян Д.М., Мальцева Л.И., 2018 Радзинский В.Е., 2020), что при назначении стандартных доз микронизированного прогестерона по 200 мг позволяет добиться подавления цитокиновой активности на 3-4 сутки лечения, что способствовало пролонгированию беременности. У пациенток с угрожающими преждевременными родами подобный эффект был получен при использовании увеличенных доз микронизированного прогестерона (600-800 мг) в течении 2-3 дней а поддерживающая доза 600 мг сохраняла этот эффект.

Применение антикоагулянтов и антиагрегантов в сочетании с гормональной коррекцией, соответственно через 5-7 дней привело к нормализации показателей фибриногена, Д-димера тромбоцитов, так как было отмечено улучшение и доказало высокую клиническую эффективность проводимой нами терапии для коррекции гемодинамических нарушений как в маточных артериях, так и в сосудистом русле плода, в связи с чем беременность был продлен до сроков доношенности, так как, изучаемые клинико-лабораторные параметры соответствовали сроку гестации.

При повторном доплерометрическом исследовании после проведения выше указанных лечебных мероприятий отмечено улучшение показателей кровотока МПП системы соответствующий сроку гестации 34 недель. Проводимый нами мониторинг исследований кровотока в системе мать-плацента-плод, доказало высокую клиническую эффективность проводимой терапии для коррекции гемодинамических нарушений как в маточных артериях, так и в сосудистом русле плода, в связи с чем

беременность у данной группы была пролонгирована до сроков доношенности и изучаемые клинико- лабораторные параметры соответствовали сроку гестации. 75 беременных, относящихся ко 2-ой исследуемой группе регулярно не посещали женские консультации, профилактическую терапию в критические сроки гестации не принимали и в третьем триместре беременности поступали в родильный комплекс уже с клиническими признаками преждевременных родов. В том числе 45 пациенток поступили в сроки гестации 30-32 недель с отхождением околоплодных вод, а 30 пациенток без отхождения околоплодных вод при отсутствии активной родовой деятельности.

В основе преждевременного дородового излития околоплодных вод как мы знаем, в основном как этиологический фактор лежит инфекционный процесс во время беременности. Для своевременной диагностики необходимо проводить динамический контроль над инфекционными осложнениями. Для своевременной диагностики инфекционного процесса нами были учтены её маркёры, в частности, уровень противо и провоспалительных цитокинов IL-10, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , прокальцитонина, СРБ и  $\alpha$ 1-микроглобулина. У пациенток, поступивших с преждевременными родами в сроки гестации 30 -32 недель с отхождением околоплодных вод провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , а также прокальцитонин, СРБ и  $\alpha$ 1- микроглобулин были повышенными, показатель IL-10 был сниженным, что спровоцировал синтез простагландинов и снижение прогестерона и эстриола, что возможно явилось основной причиной ПР и разрыва плодных оболочек.

Всем беременным данной основной 2-группы, которые были разделены на 2 подгруппы: 2-А подгруппа 40 пациентки с клиническими проявлениями ПР без отхождения околоплодных вод, и 2-Б подгруппа 45 с ПР с отхождением околоплодных вод был проведен мониторинг изучаемых нами показателей с целью выбора адекватной акушерской тактики.

Одной из важных осложнений преждевременных родов является преждевременное дородовое излитие околоплодных вод. В выборе тактики родоразрешения недоношенной беременности с ПДРПО необходимо постоянно сравнивать имеющиеся материнские и плодовые риски и прогнозировать наличие инфекции доклиническом ее этапе развития.

Таблица 4.6

**Показатели регионарного МПП кровотока у беременных основной 2-А группы в сроке гестации 30-32 недель. (n=40)**

Показатели	2-А–подгруппа, n=40		Контрольная группа n=50
	n= 30	n= 10	
МА СДО	1,91 ±0,05	2,45±0,05*	1,84±0,07
ПИ	0,73±0,06	0,89±0,07*	0,68±0,06
ИР	0,52±0,05	0,71±0,06*	0,50±0,03
ПА СДО	2,45±0,07	2,85±0,04*	2,40±0,07
ПИ	0,82±0,07	0,95±0,05*	0,77±0,08
ИР	0,61±0,06*	0,73±0,05*	0,56±0,06
СМА СДО	3,65±0,05	2,98±0,06*	3,55±0,13
ПИ	1,38±0,05*	1,32±0,05*	1,35±0,07
ИР	0,94±0,05*	0,68±0,06*	0,83±0,06

Примечание: \* различие показателей в группах достоверно (\*p> 0,05, \*\* - P <0,01).

Беременные 2–А подгруппы поступили в стационар со схваткообразными болями внизу живота без преждевременного дородового разрыва плодных оболочек. После стандартного клинического акушерского осмотра нами была проведена доплерометрия сосудов МПП кровотока и путём вагинального датчика оценено состояние шейки матки и степень её раскрытия для выбора акушерской тактики ведения пациенток, относящихся в данной исследуемой подгруппе.

Как видно из вышеуказанных полученных данных, отраженных в таблице №6.6 из 40 беременных 2-А подгруппы с клиническими проявлениями ПР без отхождения околоплодных вод у 10 было отмечено ухудшение кровотока в МПП системе по сравнению беременных контрольной группы (СДО ма 1,3; ИР ма 1,42; ПИ ма 1,3 в СДО па 1,18; ПИ па 1,23; ИР па 1,3) в 1,28 раз, а в среднемозговой артериях снижения показателей в 1,15 раз (СДО сма 1,2; ПИ сма 1,02; ИР сма 1,22), из них у 3 отмечалось критическое состояние внутриутробного плода, длина шейки матки соответствовала, более 2,5 см. На основании полученных данных порождалось ситуация для решения вопроса акушерской тактики.

С целью уточнения готовности родовых путей нами путём вагинального датчика была изучена степень зрелости шейки матки. Если 30 беременных с более благополучными показателями кровотока МПП системы длина шейки матки соответствовала,  $<2,5$  см, расширение внутреннего зева и наличие симптома “воронки” свидетельствовало о повышенном риске развития ПР, в связи с чем была начата комплексная терапия с включением токолитиков (антагонисты кальция), а из 10 пациенток при УЗИ вагинальным датчиком у 7 было выявлено укорочение длины шейки матки менее 1,5 см, расширение внутреннего зева и наличие симптома “воронки”, истончение нижнего сегмента матки до 3-4 мм и определение головки малым сегментом во входе в малый таз указывало о начавшейся преждевременных родах и был решен вопрос родоразрешения.

При изучении толщины плаценты если в контрольной группе составила 32,9 мм, в 1-ой группе 31,7 мм то у пациенток 2-ой этот показатель был снижен до 29,7 мм, особенно у пациенток 10 с начавшимися ПР—28,8мм и сочетался с низкими показателями БПР размером плода до  $71,52 \pm 1,55$  мм и ДГ  $70,32 \pm 1,6$  мм ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, комплекс ультразвуковых диагностических методов исследования дал нам возможность сделать заключение о влиянии гемодинамических нарушений на параметры развития плода и плаценты. Основными из них являлись: снижение толщины плаценты, изменение её структуры, преждевременное созревание, укорочение длины шейки матки и истончение нижнего сегмента матки, а также снижение численных значений размеров плода, которые указывали на синдром отставания роста плода. У пациенток с короткой шейкой матки по данным ультразвуковой цервикометрии мы определяли содержание  $\alpha 1$ -микроглобулина как маркера развития ПР, в сыворотке крови её показатели были повышенными. На основании ультразвуковой цервикометрии и полученных данных содержания  $\alpha 1$ - микроглобулина в сыворотке крови пациенток, нами обнаружена прямая взаимосвязь со степенью укорочения шейки матки и с её степенью зрелости.

Из 10 пациенток 3-м, учитывая критические показатели кровотока МПП системы, зрелость плаценты 3-степени и СОРП 2-степени был решен вопрос оперативного родоразрешения. А у остальных 7 беременных произошли самопроизвольные преждевременные роды, масса новорожденных в среднем составила  $1100,0 \pm 200,0$  грамм. У всех родившихся новорожденных имели место признаки незрелости и

гипотрофии, обусловленные серьезными нарушениями кровообращения и за счёт отставания роста и развития плода. После родов новорожденные имели нарушения мозгового кровотока, состояние средней тяжести отмечено у 5 которые были родоразрешены через естественные родовые пути, у 5 легкой степени и в том числе у 3х родоразрешенных абдоминальным путем.

Таким образом, состояние МПП и ПП кровотока тесно взаимосвязано с развитием преждевременных родов, её исходом и течением раннего неонатального периода. Своевременное выявление нарушений кровотока в системе «мать – плацента- плод», структурных изменений плаценты, укорочение длины шейки матки и степень зрелости плаценты позволит адекватному выбору акушерской тактики–своевременного проведения этиопатогенетической комплексной терапии и выбора метода родоразрешения. Оптимальным методом выбора родоразрешения при ПР у беременных высокого перинатального риска является оперативное родоразрешение, особенно при глубоких нарушениях кровотока в системе «мать- плацента- плод», поскольку оно достоверно снижает перинатальные потери.

У остальных 30 беременных проводимая комплексная терапия с включением токолитиков (антагонисты кальциевых каналов-нифедипин 40 мг/сут), микронизированного прогестерона–по 600-800 мг (интравагинально), профилактика СДР путём назначения кортикостероидов по 8 мг через каждые 8 часов внутримышечно оказалась эффективной и беременность была пролонгирована до срока доношенности, более 37 недель.

Из данной исследуемой 2-Б подгруппы 45 пациенток поступили в перинатальный центр с отхождением околоплодных вод, в том числе 12 из них в сроках гестации 28-30 недель с развитием родовой деятельности в латентной фазе, а остальные 33-пациенток с преждевременным разрывом плодного пузыря без родовой деятельности, в том числе из них 12 в сроке гестации 31-32 недель, 14-пациенток в сроке гестации 33-34 недель и остальные 7 беременные в сроке 35-36 недель. Всем беременным для подтверждения отхождения вод было произведено осмотр шейки матки в зеркалах и было выявлено подтекание околоплодных вод.

Особой проблемой при ПР является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПДРПО). Учитывая то, что при ПР, сепсис и гипоплазия лёгких у новорожденных могут привести к неонатальной смертности, в

связи с чем при ПДРПО очень сложно решать вопросы выбора акушерской тактики (выжидательная или же активная).

Мы думаем, для решения данной проблемы необходимо своевременно определить наличие возникновения риска развития внутриутробного инфицирования плода и оценить их роль в прогнозировании и ранней диагностике развития хориоамнионита у матери.

Основываясь на вышеуказанные положения, нами был проведен мониторинг изучаемых нами исследований.

Первоначально для подтверждения диагноза преждевременного отхождения околоплодных вод и оценки состояния внутриутробного плода мы проводили ультразвуковое исследование. У всех обследуемых групп по данным УЗИ был подтвержден отхождение околоплодных вод.

В настоящее время значимую роль в диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных с ПДРПО имеют одни из ранних маркёров показатели С-реактивного белка и прокальцитонина в сыворотке крови беременных, так как, их основными активаторами являются повышение концентрации провоспалительных цитокинов. После уточнения анамнестических и клинических данных с целью прогнозирования наступления родов и развития хориоамнионита также были исследованы: С-реактивный белок, прокальцитонин, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

У 12–пациенток в сроки гестации 28-30 недель, поступивших в латентной фазе, при доплерометрии сосудов фетоплацентарного комплекса было отмечено ухудшение показателей кровотока в пупочной и среднемозговой артерии плода у 5 рожениц, также повышение показателей СДО, ИР ( $2,74 \pm 0,03$ ,  $0,82 \pm 0,08$ ) в маточной артерии, в пупочной артерии СДО до  $3,26 \pm 0,19$ , ИР  $0,82 \pm 0,05$ . Нарушение кровотока в этих артериях соответственно привели к ухудшению кровотока СМА в более 1,5 раза с тенденцией её резкого снижения угрожаемой антенатального гибели плода, в связи с чем был решен вопрос оперативного родоразрешения-экстренного кесарево сечения. Родилось 5 недоношенных новорожденных с оценкой по шкале Сильвермана 1 балл со средней массой  $1350,0 \pm 200$  гр неонатологами было оказано первичная реанимационная помощь, для дальнейшего наблюдения и лечения были переведены в интенсивную палату для новорожденных. У 2 новорожденных был установлен нарушение мозгового кровообращения средней степени тяжести, которым было назначена соответствующая терапия неонатологами.

Общая кровопотеря в среднем составила  $450,0 \pm 250$  гр. Родильницы в удовлетворительном состоянии были выписаны домой с рекомендацией выбора адекватного метода контрацепции и диспансеризации по поводу невынашивания беременности с применением целенаправленной профилактической терапии для предотвращения её рецидива.

**Таблица 4.7.**

**Сравнительные данные изучаемых показателей по срокам гестации (n=33)**

Показатели	Срок гестации 28-30 недель (n=12)		Срок гестации 31-32 недель (n=12)		Срок гестации 33-34 недель (n=14)	Срок гестации 35-36 недель (n= 7)
	n=7	n=5				
СДО и ИР маточной артерии	2,65±0,03	2,74±0,14	СДО	2,76±0,14	2,53 ± 0,11 *	2,20±0,06*^
	0,65±0,09	0,82±0,09	ИР	0,89±0,09		
СДО и ИР пупочной артерии	2,42±0,03	3,26±0,19	СДО	3,36±0,15	2,82±0,09*	2,42±0,05*^
	0,58±0,03	0,82 ±0,05	ИР	0,87 ±0,05		
СДО и ИР Среднеомозговой артерии	2,72±0,03	2,80±0,03	СДО	2,83±0,19	3,78 ±0,06*	3,54 ± 0,12*^
	0,48 ±0,05	0,58±0,05	ИР	0,61±0,10		

Примечание: \* - различия относительно данных срок гестации 31-32 недель группы значимы (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ), ^ - различия относительно данных срок гестации 33-34 недель значимы (^ -  $p < 0,05$ , ^^ -  $p < 0,01$ )

Оставшимся 7 женщинам была проведена антибактериальная терапия-макролидами по 500 мг 3 раза в день и профилактика СДР путём назначения кортикостероидов по 8 мг через каждые 8 часов внутримышечно. Данный принцип ведения родов был решен после исключения субклинических вариантов хориоамнионита путём изучения

параметров её прогнозирующих маркёров СРБ, прокальцитонина и а-1 микроглобулина которые были отрицательными.

После проведенных мероприятий с наступлением регулярной родовой деятельностью и более благополучными параметрами МПП кротока 7-рожениц были родоразрешены через естественные родовые пути. Родилось 7 новорожденных с оценкой по шкале Сильвермана 0-1 балл, средней массой тела  $1500,0 \pm 200,0$  грамм, оказана первичная помощь неонатологами.

Оставшиеся 33- пациентки, поступившие с ПДРПО, в зависимости от срока гестации нами была выбрана дифференцированная тактика ведения преждевременных родов, основанная на мониторинге изучаемых нами показателей. В основном было уделено пристальное внимание маркёрам диагностики инфекции в родах и прогнозирующих показателей развития критического состояния плода, а также на параметрах биофизического профиля шейки матки и оценке степени зрелости шейки матки по шкале Бишопа.

Из данных выше указанной таблицы видно, что более худшие показатели были выявлены в сроке гестации 31-32 недели: положительные результаты прогнозирующие маркёры инфекции и нарушения кровотока в МПП у 4, положительные результаты прогнозирующие маркёры инфекции у 6, положительные результаты прогнозирующие маркёры инфекции и СОРП 2-степени выявлено у 2 пациенток и отсутствие зрелости шейки матки при длине её  $> 2,5$  см.

Учитывая сниженные компенсаторные механизмы плода на родовую агрессию мы воздержались от индукции родов, в интересах плода все пациентки были родоразрешены абдоминальным путём с предоперационным проведением профилактики СДР экстренном режиме и превентивной антибактериальной терапии. Родилось 12 новорожденных из них 9 со средней массой тела  $1700,0 \pm 200,0$  грамм, с оценкой по шкале Сильвермана 2-3 балл, у 2 была диагностирована внутриутробная пневмония и у 1- антенатальный сепсис. После оказания первичной реанимационной помощи были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, из них 3 новорожденных, которые родились весом менее  $1100 \pm 200,0$  грамм и оценкой по шкале Сильвермана 4 балла, скончались на 3 сутки после родов, диагноз был подтверждён патологоанатомически.

При сроке гестации 33-34 недели у 14 пациенток при изучении степени зрелости шейки матки по Бишопу, длина шейки матки у – 10

пациенток оставались незрелой и их длина варьировала в пределах более 2,5 см. Маркёры прогнозирующие развитие инфекции были сниженными по сравнению со сроком гестации 31-32 недели. Анализируя вышеуказанные полученные данные и основываясь на них нами, была выбрана дифференцированная акушерская тактика ведения родов у этих пациенток.

Учитывая отсутствие субклинических проявлений хориоамнионита 14 беременным женщинам с отхождением околоплодных вод в сроке гестации 33-34 недель с целью проведения профилактики СДР синдрома в интересах плода была выбрана выжидательная тактика на фоне антибактериальной терапии.

Наблюдение за пациентками осуществлялось в родильном блоке с ведением листа наблюдений в истории родов с фиксацией каждые 4 часа: температуры тела, пульса, ЧСС плода, характера выделений из половых путей и родовой деятельности. Профилактика СДР плода проводилась путём назначения кортикостероидов по 8 мг в/м каждые 8 часов. Антибиотики назначали по схеме: пеницилины широкого спектра действия по 2,0 гр. в/в, через каждые 6 часов, 10 женщинам была начата индукция родов простагландинами.

С целью индукции родов применяли динопростон (ПГЕ2) гель вагинально; начальная доза 2 мг после оценки шейки матки по шкале Бишопа и под контролем родовой деятельности. При отсутствии родов-2 мг через 6 часов, максимальная доза динопристона составила 4 мг. Из 10 пациенток у 2 была отмечена без эффективность проводимой индукции родов и отмечено ухудшение состояния внутриутробного плода-неубедительное состояние плода, в связи с чем они были родоразрешены путём операции кесарева сечения в экстренном порядке, 8 родильницам после развития регулярной родовой деятельности роды вели под тщательным контролем состояния плода через естественные родовые пути, а у 4-произошли самопроизвольные ПР, средняя масса новорожденных составила  $2200,0 \pm 200,0$  грамм с оценкой по шкале Сильвермана 1-2 балла.

Основной акушерской позицией сроке беременности 30-34 нед. является ведение беременности и родоразрешение проводит в учреждениях с высоким уровнем оказания неонатальной помощи.

Остальным 7 пациенткам с отхождением околоплодных вод в сроках гестации 35-36 недель в отличии от общепринятых подходов сразу после поступления в родильный блок проводили профилактическую антибактериальную терапию в стандартном режиме. Из 7 родильниц 4 были

родоразрешены оперативным путём, вследствие ухудшения состояния плодов из-за наслоения инфекции, а 3 беременные женщины, у которых началась спонтанная родовая деятельность были родоразрешены через естественные родовые пути. Средняя масса новорожденных  $2300,0 \pm 200,0$  грамм с оценкой по шкале Сильвермана 0-1 балл.

Таким образом, при ПР для выбора дифференцированной тактики ведения родов необходимо оценить параметры маркёров нарушений кровотока маточно- плацентарной и плодовой системы и наслоения инфекции, особенно при преждевременном дородовом разрыве плодных оболочек, с целью прогнозирования и ранней диагностики преждевременных родов для улучшения перинатальных исходов и предотвращения септических осложнений у матери и новорожденного.

Беременным из 1-группы 65 и оставшимся 30 пациенткам из 2- группы на фоне комплексной терапии мы достигли пролонгирования беременности до 37- 40 недель.

Через естественные родовые пути были родоразрешены 85 пациенток из 95, что составило 85%, осложнений в родах не наблюдалось. У 10 пациенток, в том числе у 8 беременных 1-группы и 2 беременных 2-А подгруппы роды были осложненными: у 5 родильниц 1-группы и у 2 беременных 2-А подгруппы отмечен неудовлетворительный прогресс родов, у 3 родильниц 1-группы неудовлетворительное состояние плода по поводу чего роды были завершены абдоминальным путем – кесарево сечения. Всего родилось 95 новорожденных из них оценкой по шкале Апгар (7-8 баллов), по сравнению с новорожденными, родившимися в результате кесарева сечения (6-7 баллов по шкале Апгар). Новорожденные имели среднюю массу тела  $3200,0 \pm 200,0$  грамм ростом 48-52 см. Среди родоразрешенных оперативным путём у 3-их отмечена асфиксия средней степени тяжести, после оказания первичной реанимационной помощи, были переведены в отделение новорожденных для дальнейшего наблюдения. На 5-6 сутки родильницы и новорожденные были выписаны домой в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями о предохранении от нежелательной беременности путем контрацепции.

Своевременно подобранная акушерская тактика при угрозе прерывания беременности, направленная на её пролонгирование на основе изучения маркёров её ранней диагностики и адекватного выбора профилактической этиопатогенической терапии, под контролем мониторинга функционального состояния плода даёт возможность её

продолжения более 36 недель гестационного срока и является основным рычагом выбора индивидуального подхода к составлению плана родоразрешения, исходящего из перинатального риска.

У 50 беременных контрольной группы роды произошли в сроках гестации 39- 40 недель и все родильницы поступали в родильный комплекс с началом спонтанных родов. По данным партограммы и клинического течения родов, у 2-х пациенток был установлен диагноз: тазо-головной диспропорции и роды были завершены оперативным путём. Оставшиеся 48 беременных женщин были родоразрешены через естественные родовые пути, новорожденные рождались с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов, с массой тела в среднем  $3500,0 \pm 200,0$  грамм. Рекомендовано соблюдение интергравидарного интервала путем применения контрацептивных средств.

Основываясь на полученные нами данные можно сделать вывод о том, что при преждевременных родах в сроки гестации от 22 до 34 недель наиболее оптимальной является выжидательная тактика, целью которой является максимальное пролонгирование беременности, но не допустить развития клинически значимого хориоамнионита и декомпенсированной формы структурно- функциональных нарушений плаценты. В случае увеличения риска развития хориоамнионита и ее субклинических форм (рост лейкоцитов более чем на 15-20% от исходного уровня, СРБ, прокальцитонина и показателей А-1 микроглобулина, повышения показателей провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , снижение показателя противовоспалительного цитокина IL-10, повышение и наличие отрицательной динамики в функциональном состоянии системы мать – плацента – плод (уменьшении околоплодных вод, отрицательной динамике показателей кровотока в пупочной и среднемозговой артерии плода, несоответствующих срокам гестации показателей роста и развития внутриутробного плода от выжидательной тактики следует перейти активно- выжидательную тактику, после получения данных УЗИ-цервикометрии и оценки степени «зрелости» шейки матки. При резком ухудшении показателей кровотока в среднемозговой и пупочной артерии, подсказывающих о снижении компенсаторных механизмов плода на родовую агрессию оптимальным выбором для бережного родоразрешения является – кесарева сечения в экстренном порядке.

Своевременное определение ранних маркёров её диагностики на основании клиничко-лабораторных параметров указывает на её предотвратимость в ряде случаев. Комплексное изучение материнских и

плодовых факторов риска, определение иммунно-генетических, клинико-лабораторных, функциональных методов диагностики и её маркёров позволяют прогнозировать её клинические проявления с целью выбора акушерских позиций, способствующих снижению перинатальной заболеваемости, инвалидизации детей и смертности. При резком ухудшении показателей кровотока в среднемозговой и пупочной артерии, подсказывающих о снижения компенсаторных механизмов плода на родовую агрессию необходимо перейти на активно-выжидательную тактику после получения данных УЗИ- цервикометрии и оценки степени «зрелости» шейки матки. Оптимальным методом выбора для бережного родоразрешения является – кесарево сечение.

Таким образом, преждевременные роды являются актуальной медико-социальной проблемой. Снижение заболеваемости недоношенных и инвалидности с детства зависит от успехов медико- биологических исследований, которые откроют новую эру в лечении каждого конкретного больного, эру персонализированной медицины.

## ВЫВОДЫ

1. Факторами повышающий риск ПР являются: поздний или ранний репродуктивный возраст, отягощенный акушерско- гинекологический анамнез, соматическая патология, как преморбидный фон для развития невынашивания беременности, неблагоприятные социально-экономические условия жизни.

2. Мутантная аллель С полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (T31C - rs1143627) у женщин с угрозой преждевременных родов составила 53,1%, преждевременными родами 38,5%. У женщин с угрозой преждевременных родов распространённость генотипа мутантной гомозиготы С/С составила 27,2%. Полиморфизм rs1143627 (T31C) гена IL-1 $\beta$  позволяет рассматривать мутантную аллель С и генотип С/С как потенциальные маркёры генетической предрасположенности к возникновению преждевременных родов у женщин узбекской национальности.

3. Мутантная аллель А полиморфизма гена IL-10(T31C-rs1143627) у беременных с угрожающими преждевременными родами составила 63,1%, тогда как при совершившихся преждевременных родах 61,5%. Показатель мутантной гомозиготы А/А полиморфизма гена IL-10 был несколько выше у беременных с угрожающими преждевременными родами, составив 46,2%, а у беременных с преждевременными родами 38,5%. Мутантная аллель А и генотип А/А полиморфизма гена IL-10 ((T31C-rs1143627) являются фактором риска развития преждевременных родов и могут повышать риск развития преждевременных родов у беременных, как самостоятельный генетический маркёр.

4. Гемостазиологическими прогнозирующими маркёрами развития преждевременных родов являются: повышение показателей фибриногена в 1,2, 1,41 и 1,38 раз, Д-димера в 3,66, 3,08 и 2,8 раза соответственно в отношении группы контроля со второго триместра гестации, как основной провоцирующий фактор гипертромбозов приводящей к хронической гипоксии и органно- системным нарушениям матери и плода.

5. Предикторами развития преждевременных родов является снижение содержания в сыворотке крови концентрации стероидных гормонов- прогестерона в 2,44, 2,77 и 2,73 раза и эстрадиола в 1,85, 2,56 и 2,61 раза соответственно в отношении группы беременных с физиологическим течением гестации

6. Повышение показателей СРБ в сыворотке крови беременных с ПР

с отхождением околоплодных вод в 2,56 ( $p < 0,001$ ) раза, прокальцитонина в 9,6 ( $p < 0,001$ ) раза могут свидетельствовать о развитии хориоамнионита и требуют срочного проведения антибактериальной терапии вне зависимости от промежутка времени отхождения вод.

7. Своевременное выявление изменений биофизического профиля шейки матки-укорочение ее длины менее 2,5 см, расширение внутреннего зева нарастание степени зрелости плаценты по данным PRi более 7 и повышение показателей СДО, ИР, ПИ в МА, ПА с последующим снижением кровотока в СМА позволяют прогнозировать перинатальные исходы и своевременно ставить вопросы досрочного родоразрешения. При высоком перинатальном риске оптимальным методом родоразрешения является кесарево сечение.

8. Изучение современных ранних диагностических маркёров и на основании их выбранная своевременная профилактическая комплексная терапия под контролем мониторинга функционального состояния плода даёт возможность пролонгирования беременности более 36 недель гестационного срока и является основным рычагом снижения частоты ПР, перинатальной заболеваемости и смертности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выбора дифференцированной тактики ведения беременных с высоким риском на развитие ПР необходимо оценить анамнестические данные, нарушение регионарного кровотока в МПП системе (СДО, ИР, ПИ) с ранних сроков гестации, признаки наслоения инфекции (СРБ, прокальцитонин) с целью выбора адекватной тактики ведения беременности и родов.

2. Комплексное проведение клинико-лабораторных, иммунологических, генетических, маркёров позволяют прогнозировать и разработать дифференцированный подход выбора акушерских позиций.

3. Плацентометрия начиная со срока 22 недели с расчётом показателей PRi более 7, цервикометрия (длина шейки матки, расширение внутреннего зева и наличие симптома «воронки») позволяют прогнозировать развитие ранних родов и диктует проведения комплексной сохраняющей беременности терапии с целью достижения её пролонгирования.

4. При отсутствии возможности для пролонгирования беременности оптимальное родоразрешение необходимо проводить в специализированном стационаре 3-уровня с отделением интенсивной терапии новорожденных и профилактикой СДР.







## ЛИТЕРАТУРА

1. Абашова Е. И., Ярмолинская М. И., Мишарина Е. В. Роль витамина D в репродукции // Доктор. Ру-. 2018. - № 10 (154). - С. 37–42.
2. Абдуллаева Н. А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод / Фундаментальные исследования 2016-с. 23-26
3. Агаян Рузан Арменовна. Исходный соматический статус как предиктор преждевременных родов: влияние на репродуктивные результаты. Афтореферат -Москва- 2023-С. 3-25
4. Артымук Н. В., Марочко К. В., Чванова Е. А Эффективность и безопасность различных токолитиков при преждевременных родах. Акушерство и гинекология 2021-№; 8- С 18-24.
5. Астафьева О. В., Карякина И. В., Асланян Э. А., Михеева Н. В. Маточно-шеечный угол как дополнительный ультразвуковой маркер для прогнозирования преждевременных родов. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(6)- С. 26-31.
6. Астраханцева М. М. Угроза прерывания беременности во втором триместре. Диагностика. Прогнозирование. Терапия. / Москва 2018- С. 3-24
7. Афанасьева М. Х, Болотских В. М., Полякова В. О. Преждевременное излитие околоплодных вод (Современные взгляды на этиологию и патогенез, перспективы прогнозирования) Журнал Актуальные проблемы здравоохранения. 2014. – 3- С. 4-11
8. Бабкина Марина Сергеевна. Преждевременные роды. Исходы для матери и ребёнка. Автореферат. 2018. -С. 3-23.
9. Баев О. Р., Тысячный О. В., Климов В. А., Балашов И. С. Клинико-экономическая эффективность теста определения плацентарного амниоглобулина-1 и клинической диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек. Научно-Практический Журнал Акушерство и гинекология. 2019. 8.- С. 71-76.
10. Баклейчева М. О., Ковалева И. В., Беспалова О. Н., Коган И. Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины // Журнал Акушерства и женских болезней. Актуальные Проблемы Здравоохранения. Санкт -Петербург Россия 2018— Том-67 Выпуск-3- С.4-16.
11. Барановская Е. И., Лашкевич Л. Е. Роль интерлейкина - и альфа - фактора некроза опухоли в недонашивании беременности с урогенитальной инфекцией. Здравоохранение 9/ 2021-С. 25-29

12. Батырева Н. В., Сеницына С. С., Кравченко Е. Н., Куклина Л. В., Бойко И. А. Факторы риска очень ранних преждевременных родов. оригинальные Статьи. 2017.- С.57-60.

13. Безмельцева О. М., Циркин В. И., Дмитриева С. Л., Братухина О. А., Черепанова Т. В., Костяев А. А. Влияние серотонина на скорость агглютинации эритроцитов, индуцированной анти-D Igm-реагентом, у беременных женщин, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов. Медицинский Альманах. Октябрь. 2015. 4. 39. С. 55-58.

14. Белокриницкая Т. Е., Анохова Л. И., Страмбовская Н. Н., Тарбаева Д. А. Фролова. Н. И. Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у пациенток с преждевременными родами. Acta biomedica scientifica. 2015; 3(62): 14-17.

15. Белоусова В. С., Стрижаков А. Н., Тимохина Е. В. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения. Журнал Акушерство, гинекология и репродукция. - 2018; 12(4)-С. 47-51

16. Беспалова О. Н. Саргсян Г. С. Эффективность применения акушерского пессария при угрожающих преждевременных родах и короткой шейке матки. Медицинский Совет - №13, 2017 г. С. 118-126.

17. Болотских В. М, Ю. П. Милютинина Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения. Выпуск 4, 2016 С. 104-116.

18. Вислоцкий Н. А., Хабаров. С. В. Международный Опыт применения препаратов витамина D с целью профилактики осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов. Обзор литературы. Вестник Новых медицинских технологий 2020-Т 27. 3- С. 47-53.

19. Волков В. Г., Чурсина О. В, Современные возможности прогнозирования преждевременных родов. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2020 – №1- С.30-35.

20. Волокитина Екатерина Игоревна. Причины, прогнозирование и доклинические методы диагностики сверхранних преждевременных родов. Волгоград-2022 год-. С. 3-25.

21. Габидулина Т. В., Тимошина Е. Л., Юрьев С. Ю., Махмутходжаев А. Ш. Влияние урогенитальных инфекций на течение беременности и состояние плода и новорожденного. Сибирский Государственный Медицинский Университет. г. Томск. 2002 -. С. 84-88.

22. Ганковская О. А. Исследование ассоциации полиморфных маркёров генов TLR2 и TLR9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием / Медицинская иммунология 2017, Т. 12. № 1-2 С. 87-91
23. Гармаева Е. Д., Ботоева Е. А., Дамбаева А. Р., Иванова Е. П., Мяханов В. В., Самбуева Д. Д., Доржиева О. Э., Доржиева А. Т. Преждевременные роды. Вестник Бурятского Госуниверситета. 2016.2.С. 143-146
24. Герман А. И. Факторы риска преждевременных родов «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020» С.34-37.
25. Горина К. А. Оптимизация акушерской тактики у пациенток высокого риска преждевременных родов на основании комплексной оценки клинических и молекулярно-биологических факторов / Москва 2021- С. 3-13.
26. Григорьева Е. Ю. Преждевременный разрыв плодных оболочек: Роль регуляторно-транспортных белков в прогнозе внутриутробных инфекций /Автореферат. Барнаул- 2020- С. 3-22
27. Дальниковская Л. А. Предикторы преждевременных родов у беременных с укороченной шейкой матки / Автореферат. Москва 2021-С.3-23.
28. Денисова Т. Г, Васильева Э. Н, Грузинова Е. Н., Денисова Е. А., Л. П. Романова Особенности гинекологического анамнеза и обеспеченность витамином D женщин с бесплодием Журнал Acta Medica Eurasica.2020. №2 -С. 1-7.
29. Денисова Т. Г., Самойлова А. В., Васильева Э. Н., Герасимова Л. И. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье Acta Medica Eurasica. 2018. № 3- С. 9-19
30. Дмитриенко Ксения Владимировна, Игитова Марина Борисовна. Современные представления об этиологии преждевременного излития околоплодных вод. Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск)-2015, № 4- С. 10-16.
31. Доброхотова Ю. Э., Боровкова Е. И., Залеская С. А. И Др. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Гинекология. - 2018; 20 (2)- С. 41–45.
32. Елизарова Н. Н., Артымук Н. В., Поленок Е. Г. Иммунологические особенности женщин с преждевременным разрывом

плодных оболочек в 22+0-36+6 недель беременности. фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 2(3)- С. 58-62.

33. Енькова Е. В. Преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды. Современные представления об этиологии и патогенезе. Вестник новых медицинских технологий. 2020. № 6- С. 63-69.

34. Ерофеев Б. Б., Иозефсон С. А., Ерофеева Л. Г. Содержание гормонов фетоплацентарного комплекса при угрожающих преждевременных родах. Акушерство и Гинекология г. Чита. 2018. -С. 69-73.

35. Жукова З., Сычев Д., Чилова Р. Н. Трифонова Г. Проклова. Преждевременные роды: диагностика и лечение // Врач. – 2018; 29 (2): С. 78–80. Doi: 10. 29296/25877305-2018-02-21

36. Захарова. И. Н, Мальцев. С. В, Зубков В. В, Курьянинова. В. А, Дмитриев. А. В, Мальцева. Л. И, Верисокина. Н. Е, Климов. Л. Я, Васильева. Э. Н, Малявская. С. И, Заплатников. А. Л. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: Современный взгляд на проблему. Russian Journal Of Woman And Child Health. 2020. 3(3)- С. 174-181.

37. Захарова И. Н., Мальцев С. В., Климов Л. Я., Васильева Э. Н., Малявская С. И., Заплатников А. Л. Влияния витамина D на иммунный ответ организма. Педиатрия. Консилиум Медицина. 2020, 2-С. 29-37.

38. Заячникова Т.Е., Красильникова А. С., Островский О. В., Веровский В. Е., Шишиморов И. Н., Магницкая О. В. Сравнительный анализ содержания витамина D в пуповинной крови у новорожденных разного гестационного возраста в Волгоградской области. Журнал Вестник Волггму Выпуск 1 (73). 2020- С. 141-145.

39. Зенкина З. В. Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах / Автореферат. Иваново 2017.- С. 3-22

40. Калинкина О. Б., Спиридонова Н. В. Особенности состояния плаценты при преждевременных родах у пациенток с ожирением в современных экологических условиях. Известия Самарского Научного Центра Российской Академии Наук. 2017. Т 14 №. 5. (2) .- С 348-350.

41. Каткова Н. Ю., Бодрикова О. И., Андосова Л. Д., Шахова К. А., Безрукова И. М., Покусаева К. Б., Галкина И. С. Состояние локального иммунного статуса и содержание неоптерина и кортизола при различных

вариантах преждевременных родов. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. -Т66-№. 3; -С. 60-70.

42. Литвинов Р. И. Перспективы лечебного применения препаратов фибронектина. Казанский Медицинский Журнал. 2018. С. 391-397.

43. Мелкадзе Е. В. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с угрозой прерывания во 2 триместре гестации Афтореферат / Самара 2018. С.13-23.

44. Мусалаева И. О., Тарасенко Е. В., Костин И. Н., Азова М. М., Оленев А. С. Преждевременные роды: новые возможности прогнозирования Акушерство и Гинекология Том 8 №3- 2020. С.10-14.

45. Нечунаева Александра Николаевна. Преждевременные рода. Вестник Бурятского Государственного Университета 2018. Вып. 2-с. 52-56.

46. Никогосян Д. М., Мальцева Л. И, Юпатов. Е. Ю. Применение микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов. Практическая медицина 9(65) декабрь 2018г. Оригинальные статьи. Казанская государственная медицинская академия. С. 61-64.

47. Протопопова Н. В., Шапошникова М. А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов. Сибирский Медицинский Журнал. 2019. С. 28-33.

48. Пустотина О. А. «Сладж» в околоплодных водах. Медицинский Совет. 2018; (7):64-73.

49. Радзинский В. Е., Галина Т. В., Верясов В. Н., Мачарашвили Э. Т., Сапарова Л. Д., Финковский А. В. Генетические и иммунологические аспекты задержки развития плода при недонашивании беременности. Вестник Рудн. 2018 4. С. 66-71.

50. Рузиева Н. Х., Назарова Д. Э., Турбанова У. В., Рассадина М. В. Роль оксидантного стресса в развитие преждевременных родов Журнал Евроосиё педиатрия ахборотномаси/ 2019 2(2). С.38-40

51. Супрун С. В. Наговицына Е. Б. Кондрашова Е. А Морозова О. Н. Генетические полиморфизмы интерлейкин-10 при преждевременных родах. Журнал Акушерства и Женских болезней. 2018. том 67. Выпуск-2 С. 196-198.

52. Тесакова М. Л., Небышинец Л. М., Мельник Е. В., Малолеткина О. Л., Иванчик Г. И. Прогнозирование Исхода Индукции Родов По Уровням Цитокинов В Цервикальном Секрете. Охрана Материнства И Детства. 2016. 2. С 47-51.

53. Фомина И. В., Полякова В. А., Пыленко Н. В., Абукеримова А. К. Преждевременные Роды: Куда Двигаться Дальше? Международный Научно-Исследовательский Журнал № 12 (66). Часть 4 2019 -С.124-127.

54. Фролова Н. И., Белокриницкая Т. Е., Страмбовская Н. Н., Белозерцева Е. П. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при повторных ранних самопроизвольных выкидышах. Журнал гинекология 2019; 21(2)-С.18-22.

55. Хазова Е. Л., Барт В. А., Зазерская И. Е., Беляева Е. Н. Оценка насыщенности организма беременной витамином D при применении разных доз холекальциферола. // Гинекология 2018 Том 16. - №6 -С.49-53

56. Шавази Н. Н., Профилактика Преждевременных Родов, Современная диагностика и медикаментозная терапия. - Доктор Ахборотномаси -2019. №3-С. 122-124.

57. Adam Bitner., Jaroslaw Kalinka IL-1 b, IL-6 promoter, TNF – a promoter and IL -1 RA gene polymorphisms and the risk of preterm delivery due to preterm premature rupture of membranes in a population of Polish women. Clinical research. 2018; P. 552 -557

58. Amanda B. M., Camille. L., N and Alberto B, Targeting cellular and tissue HIV reservoirs with toll-like receptor agonists., Frontiers in Immunology. 2019: Volume 10. P. 1-11.

59. Amanda Koire., Derrick M. Chu., Kjersti Aagaard. Family history is a predictor of current preterm birth. Obstet. Gynecology. Mfm 2021; P. 1-9.

60. Amihai Rottenstreich., Misgav Rottenstreich., Zvi Ehrlich., Yosef Ezra., David Mankuta., Simcha Yagel., Doron Kabiri., Uriel Elchalal. Recurrence risk of preterm birth in a subsequent singleton pregnancy after a spontaneous preterm triplet delivery. European Journal of Obstetrics &Gynecology and Reproductive. 2020., Vol. 246 P. 123 -128.

61. Barbara. Schmidt., M. D. Robin., S. Roberts., M. Piter Davis. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. The New England Journal of Medicine. 2023. P. 2112-2121.

62. Benjamin Brenner. E LS EV ER Haemostatic changes in pregnancy 2018; 114 P. 409-414.

63. Bianca Schröder-Heurich., Clara Juliane Pacifica Springer and Frauke von Versen-Höynck. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. Journal Nutrients Review. 2020., 12, P. 1-13.

64. Bodnar Lisa M., Klebanoff Mark A., Gernand Alison D., Platt, Robert W. W., And Hyagriv N. Simhan Maternal Vitamin D Status And Spontaneous Preterm Birth By Placental Histology In The Us Collaborative Perinatal Project Am J Epidemiol. 2017; 179(2):168–176
65. Carol L. Wagner, Bruce W. Hollis. Early-Life Effects of Vitamin D: A Focus on Pregnancy and Lactation. Journal Annals of Nutrition Metabolism. 2020; 76: P. 16–27.
66. Carrie K., Shapiro-Mendoza; Wanda D. Barfield; Zsakeba Henderson., Arthur James; Jennifer L. Howse; John Iskander; Phoebe G. Thorpe. CDC Grand Rounds: Public Health Strategies to Prevent Preterm Birth. 2016 Vol: 65, No: 32, P. 826 – 830.
67. Corinne Rusterholz 1., Anurag K Gupta., Berthold Huppertz., Wolfgang Holzgreve, Sinuhe Hahn. Soluble factors released by placental villous tissue: Interleukin-1 is a potential mediator of endothelial dysfunction. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018; 192(2): P. 618-624.
68. Deborah A. Wing, Sina Haeri, Angela C. Silber, Cheryl K. Roth. Placental Alpha Microglobulin -1 Compared With Fetal Fibrinogen to Predict Preterm Delivery Symptomatic Women. Journal Obstetrics & Gynecology 2017. Vol. 130, NO.6.- P.1183-1191.
69. Digna R Velez , Stephen J Fortunato, Poul Thorsen, Salvatore J Lombardi, Scott M Willia. ms. Ramkumar Menon. Preterm birth in Caucasians is Associated with Coagulation and Inflammation Pathway Gene Variants. Access Freely available only - 2018. V. 3. Issue9: e3283. P.1-11
70. Ella Shana Green, Petra Clara Arck. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional Inflammation In mother and fetus. Seminars In Immunopathology 2020; P.413–429.
71. Eun-Hye Yoo, Dasom Chun, Mi Ju Kim, Hyun-Hwa Cha, Won Joon Seong. Comparison of perinatal outcomes in late preterm birth between singleton and twin pregnancies. Obstet Gynecol Science 2017; 60(5): P. 421-426.
72. Femke Lammertink, Christiaan H. Vinkers, Maria L. Tataranno and Manon J. N. L. Benders. Premature Birth and Developmental Programming: Mechanisms of Resilience and Vulnerability. Journal Frontiers In Psychiatry 2021 V. 11. Art. 531571.- P. 1-16.
73. Fuchs F., Senat M. V. Multiple gestations and preterm birth. Semin. Med. 2016; V65. P5-6
74. Gibb. W., Challis J. R. G., FiBiol, FRCOG, FRSC /’’ 1 ECHANISMS OF TE&M AND PRETERM // I& TH Journal Obstetrics 3/ 2017, P. 14-19.

75. Giovanna Esposito, Paola Agnese Mauri, Sonia Cipriani, Matteo Franchi. The role of maternal age on the risk of preterm birth among singletons and multiples: a retrospective cohort study in Lombardy, Northern Italy. *Journal BMC Pregnancy Childbirth*. 2022. P. 1-2.

76. Hao Huang, Xinyu Liu, Xiaoli Lin, Xiaoying Wu, Yingyin Qiu and Hongfeng Huang. Successful pregnancies in post-kidney transplant couples: four case reports. *Journal Frontiers in Immunology*. 2023. P. 1-8.

77. Heleen J. Schuster, Md; Bastienne A. De Jonghe, Bsc; Jacqueline Limpens; Andries E. Budding, Md, Rebecca C. Painter, Md. Asymptomatic vaginal *Candida* colonization and adverse pregnancy outcomes including preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Journal Systematic Review Preterm Birth*. 2020; P.1-14.

78. Hellen Joyce Sousa Pereira Santos<sup>1</sup>, Luiz Henrique Gomes Matheus<sup>1</sup>, Aline Silva<sup>1</sup>, Stephanie Vanin Dalmazzo<sup>1</sup>, Andressa Assunção Santos<sup>1</sup>, Letícia Rafaela Alves Rubens Santos<sup>1</sup>, Diego Mota Souza<sup>1</sup>, Sabrina Thalita Reis<sup>2</sup>, Ivan Pereira Nascimento<sup>3</sup> and Humberto Dellê. Indoleamine 2, 3-Dioxygenase-1 Expression is Changed During Bladder Cancer Cell Invasion/ *International Journal of Tryptophan Research* Volume 15: © The Author(s) 2022 P. 1–6

79. Heyden E. L., Wimalawansa S. J. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 180 (2018); P. 41–50.

80. Irfa Nur Faujiah., Bhisma Murti., Hanung Prasetya. Meta-Analysis of the Effect of Prenatal Stress on the Premature Birth. *Journal of Maternal and Child Health*. 2020. 05 (06) P. 601-613.

81. Javorski N., Lima C. A. D., Silva L. V. C., Crovella S., J. de Azêvedo Silvaa. Vitamin D Receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Journal Gene* (642. )2018; P. 58–63.

82. Larysa Aleksenko., Bo Akerstrom., Eva Hansson., Lena Erlandsson. Pregnant alpha-1-microglobulin (A1M) knockout mice exhibit features of kidney and placental damage, hemodynamic changes and intrauterine growth restriction. *Journal Scientific reports*. 2020. (10) P. 6 -12.

83. Li Liu., Hope L. Johnson., Simon Cousens., Jamie Perin. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Journal The Lancet* Vol. 379., Issue 9832., 2018., P. 2151 -2161.

84. Li. Liu., Johnson H. L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J. E., Rudan I., Campbell H., Cibulskis R., Li M., et al. Global, regional, and national

causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379:2151–2161. doi:10. 1016/S0140-6736(12)60560-1.

85. Lindsay H. Allen. Biological Mechanisms That Might Underlie Iron, s Effects on Fetal Growth and Preterm Birth. Lindsay H. Allen Iron -Deficiency Anemia Reexamining the Nature and Magnitude of the Public Health Problem. 2018; P. 581 -589.

86. Manal Mohamed Makhlof, Samah Mohamed Abd Elhamid. Expression of IL4 (VNTR intron 3) and IL10 (-627) genes polymorphisms in childhood immune Thrombocytopenic Purpura. *Lab Med*. 2016. V45- P. 211-219.

87. Maria Allhorn, Tord Berggård, Jonas Nordberg, Martin L. Olsson, And Bo Åkerstro“M Processing of The lipocalin A1-microglobulin by hemoglobin Induces heme-binding and heme-degradation properties The American Society Of Hematology, 2021. V99. P1894-1901.

88. Naveen Surendran., Andrea Simmons and Michael E. Pichichero. TRL agonist combinations that stimulate th type I polarizing responses from human neonates. *Journal Innate Immunity*. 2018. Vol. 24 (4) P. 240-250.

89. Qiaoyi Zhang., Cande V. Ananth., Zhu Li., John C. Smulian. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 2019; P. 1380-1389.

90. Qin Zhu., Jian Sun., Ying Chen. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes // *Journal Translational Pediatrics*. 2017; 3(2) P. 120–134.

91. Ramkumar Menon., Stephen J Fortunato., Digna R Velez Edwards., Scott M Williams. Association of Genetic Variants, Ethnicity and Preterm birth with amniotic fluid cytokine concentrations. *Journal Annals human genetics*-2017; (74)- P. 165-183.

92. Roberto Romero., Jimmy Espinoza., Luís F Gonçalves., Juan Pedro Kusanovic., Lara A. Friel., Jyh Kae Nien. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Journal Seminars in Fetal Neonatal Medicine*/ 2016: (11); P. 317-326.

93. Sarah A. Robertson., Mark R. Hutchinson., Kenner C. Rice., Peck - Yin Chin. Targeting Toll -like receptor -4 to trackle preterm birth and fetal inflammatory injury. *Journal Clinical &Translational Immunology*. 2020. Vol. 1-9. P. 1-9.

94. Sarkisova Iyalya Valerivna. Interconnection of Biochemical and Hemodynamic Indicators in Premature labor. Web of Scientist: International Scientific Research Journal. 2022 Vol. 3. P. 34 -42.

95. Shirley Astle., Donna M. Slater., Steven Thornton. The involvement of progesterone in the onset of human labour. 2018 Jun 10; 108.- P. 177-81.

96. Shoboo Rahmati., Ali Delpishe., Milad Azami., Mohammed Reza Hafezi Ahmadi., Kurosh Sayehmiri. Maternal Anemia during pregnancy and infant low birth weight: A systematic review and Meta-analysis. Journal Int J Reprod Biomed 2017. Vol. 15., No. 3., P: 125-134

97. Sulagna Dutta and Pallav Sengupta. Defining pregnancy phases with cytokine shift. Journal of Pregnancy and Reproduction. 2017, Vol. 1(4) P. 1-3.

98. Tonse N. K. Raju., Victoria L. Pemberton., Saroj Saigal., Carol J. Blaisdell., Marva Moxey -Mims. Long Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the Sponsored by the National Institutes of Health. The Journal of Pediatrics. 2017.- P. 309 -318.

99. Tracy A. Manuck. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: a review. // Journal Obstetrics and Gynecology 2021 (2). Vol 18. P.89-93.

100. Ultrasonographic Techniques In Diagnosing Patients with a High Risk for Preterm Delivery. Journal of Gynecology And Women's Health 2018; 8(2): P. 001-005.

101. Vyacheslav Bolotskikh., Vera Borisova Combined value of placental alphamicroglobulin-1 detection and cervical length via transvaginal ultrasound in the diagnosis of preterm labor in symptomatic patients. Journal Obstetrics and Gynaecology. Research. 2016. Vol-4. P. 1263-1269.

102. Xian-Ling Cao., Xuan-You Zhou., Song -Chang Chen., Chen -Ming Xu. Association of Il-4 and Il-10 Polymorphisms With Preterm Birth Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022. Journal Frontiers in Immunology. 2022.- Vol. 13. Article 917383. P. 1-13

103. Yi-Quan Xiong., Yun Mo., Qiao-Ming Luo., Shu-Ting Huo., Wen-Qiao He., Qing Chen. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal Gynecologic and Obstetric Investigation. 2018; 83(5): -P. 417-427.

104. Yunxian Yu., Hui-Ju Tsai., Xin Liu., Karen Mestan., Shanchun Zhang., Colleen Pearson., Katherin Ortiz., Xiping Xu., Barry Zuckerman., Xiaobin Wang. The joint association between F5 gene polymorphisms and

maternal smoking during pregnancy on preterm delivery. *Journal Original Investigation*. (2017) P. 659-668.

105. Zhang G., Feenstra B., Bacelis J., Liu X., Muglia L. M., Juodakis J., Miller D. E., Litterman N., Jiang P. P., Russell L., et al. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *The new England Journal of Medicine*. 2017: P.1156–1167.