На правах рукописи

Белоусова Вера Сергеевна

Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика

14.01.01 – Акушерство и гинекология

автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2021

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор **Стрижаков Александр Николаевич**

Официальные оппоненты:

Серов Владимир Николаевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел научно-образовательных программ, главный научный сотрудник

Курцер Марк Аркадьевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, заведующий кафедрой

Кузьмин Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «20» сентября 2021 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет) по адресу: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая дом 8 стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава Росси (Сеченовский университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37\1) и на сайте организации https://www.sechenov.ru

Автореферат разослал «__»_____2021г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор **Семиков Василий Иванович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из самых актуальных проблем современного акушерства (ВОЗ, 2019; Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др., 2018; Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др., 2012). Частота ПР в мире составляет около 11% с колебаниями от 5% в некоторых странах Европы до 18% в Африке. Ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей (ВОЗ, 2019). В РФ каждый год на свет появляется около 100 тысяч преждевременно рожденных (Росстат, 2019).

ПР являются серьезной медико-социальной проблемой в связи с тем, что среди недоношенных новорожденных очень высока перинатальная смертность, которая на сроках до 28 недель беременности достигает 380‰, что в 156 раз выше, чем при доношенной беременности (Matthews T.J., MacDorman M.F., Thoma M.E., 2015). Перинатальная и детская заболеваемость среди недоношенных также очень высоки. Согласно данным ВОЗ за последние 20 лет отмечается тенденция увеличения частоты ПР в мире. Осложнения ПР являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет; из-за них в 2015 г. умерло около 1 миллиона человек (ВОЗ, 2019).

В настоящее время многое сделано для снижения частоты ПР. Выделены факторы риска, установлены диагностические критерии ПР, определены препараты, рекомендованные для проведения токолиза и профилактики респираторного дистресса синдрома (РДС) плода (Клинические рекомендации Преждевременные роды МинЗдрава РФ, 2020; Robinson J.N., Norwitz E.R., 2019; Lockwood C.J., 2020; Кузьмин В.Н., 2018). Однако подход к токолитической терапии и ведению ПР существенно отличается в разных странах мира (ВОЗ, 2019; Di Renzo G. C. et al., 2017; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Кроме того, большинство препаратов, рекомендованных для проведения токолиза, действуют уже на конечное звено патогенеза ПР – на маточные сокращения и потому, к сожалению, не всегда оказываются эффективными. Тактика ведения ПР

также является дискуссионным вопросом. Среди акушеров-гинекологов нет единого мнения о том, какой метод родоразрешения оптимален при ПР – кесарево сечение или роды через естественные родовые пути. И у того, и у другого много сторонников, убежденных в своей правоте (Alfirevic Z., Milan S.J., Livio S., 2013; Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А. и др., 2020; Mottet N., Riethmuller D., 2016).

Основными причинами ПР являются преждевременное излитие околоплодных вод (20-30%), которое в большинстве своем связано с наличием инфекции в мочеполовой систем; тяжелые состояния материи\или плода (20-30%), а также спонтанное начало родовой деятельности (40-50%) (Robinson J.N., Norwitz E.R., 2020). Именно спонтанные ПР представляют в настоящее время большой интерес для изучения. Изучение патогенеза спонтанных ПР, понимание возможных механизмов запуска преждевременной родовой деятельности позволит разработать алгоритм предгравидарной подготовки для избежания ПР, проводить профилактику ПР, а в случае появления преждевременной родовой деятельности определить оптимальную тактику ведения ПР, выбирая патогенетически обоснованную терапию.

Целью настоящего исследования является разработка патогенетически обоснованного подход к профилактике, ведению беременности и родоразрешению при спонтанных преждевременных родах на основании изучения механизмов их развития для снижения частоты ПР, улучшения перинатальных и отдаленных исходов ПР.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективное исследование историй беременности и родов пациенток с преждевременным прерыванием беременности для выявления основных причин и перинатальных исходов преждевременных родов в зависимости от этиологии, срока и тактики родоразрешения;

2. Исследовать полиморфизмы генов цитокинов *TNF-α, IL-1β, IL-1Ra, IL-4* у пациенток со спонтанными преждевременными родами и выявить влияние этих полиморфизмов на течение беременности и сроки ее прерывания;

3. Изучить влияние ассоциации выявленных полиморфных маркеров генов цитокинов *TNF-α, IL-1β, IL-1Ra, IL-4* на исходы беременности;

4. Определить количественную экспрессию генов toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4 и TLR 9) клетками слизистой цервикального канала у женщин с угрожающими спонтанными ПР для их прогнозирования;

5. Определить патогенетическую и клиническую значимость выявленных изменений уровней экспрессии генов toll-подобных рецепторов клетками слизистой цервикального канала;

6. Исследовать апоптоз плаценты при преждевременных и своевременных родах на основании оценки экспрессии генов каспазы-3, каспазы-8 и ингибитора апоптоза XIAP клетками плаценты;

7. Определить патогенетическое и клиническое значение апоптоза плаценты как триггерного механизма спонтанных преждевременных родов;

8. На основании полученных данных о наличие полиморфизмов генов цитокинов, уровня экспрессии генов toll-подобных рецепторов клетками цервикального канала и активности апоптоза в плаценте при спонтанных преждевременных родах установить основные звенья патогенеза преждевременного развития родовой деятельности;

9. Основываясь на данных ретроспективного анализа перинатальных исходов ПР в зависимости от метода родоразрешения, определить оптимальную тактику ведения преждевременных родов на различных сроках гестации;

10. На основании полученных данных разработать патогенетически обоснованный алгоритм предгравидарной подготовки, профилактики и ведения беременности у женщин группы риска ПР;

11. Обосновать выбор токолитической терапии и рациональной тактики родоразрешения при спонтанных ПР с целью снижения частота преждевременных родов, особенно экстремально ранних и ранних ПР, снижения перинатальной заболеваемости и смертности и улучшения отдаленных исходов ПР.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное изучение основных звеньев патогенеза спонтанных преждевременных родов для разработки алгоритма предгравидарной подготовки, профилактики, ведения беременности и тактики родоразрешения женщин группы риска ПР.

Изучены полиморфизмы генов цитокинов *TNF-α, IL-1β, IL-1Ra, IL-4* у пациенток со спонтанными ПР: определена патогенетическая роль этих полиморфизмов в генезе спонтанных ПР, их влияние на течение беременности и сроки ее прерывания. Впервые изучено влияние сочетания полиморфизмов генов цитокинов *TNF-α, IL-1β, IL-1Ra, IL-4* на течение беременности и сроки ее прерывания. Установлено, что полиморфизмы генов цитокинов *IL-1β -3953C/T, IL-1Ra VNTR (интрон 2)* и *IL-4 VNTR (интрон 3)* являются факторами риска ПР, а сочетание полиморфизмов генов нескольких цитокинов статистически значимо повышает риск ПР, особенно ранних и экстремально ранних ПР.

Впервые изучена экспрессия ряда toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4 и TLR 9) эпителием шейки матки при спонтанных ПР и ее значимость в патогенезе преждевременных родов. Определено значение toll-подобных рецепторов в механизме запуска активной выработки провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе при спонтанных ПР.

Впервые исследован апоптоз в плаценте во время беременности, в начале и в исходе преждевременных и своевременных родов на основании изучения экспрессии генов основных маркеров апоптоза (каспаза-8, каспаза-3 и XIAP). Полученные данные об апоптозе при спонтанных ПР позволили установить, что преждевременный активный апоптоз клеток плаценты является триггерным механизмом для преждевременной родовой деятельности, причиной активации toll-подобных рецепторов и механизмов повышенной продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов в маточно-плацентарном комплексе при преждевременных родах.

На основании анализа перинатальных исходов ПР в зависимости от срока гестации и метода родоразрешения определена оптимальная тактика родоразрешения при спонтанных преждевременных родах на разных сроках гестации с целью снижения перинатальной и детской заболеваемости и смертности, а также улучшения отдаленных результатов ПР.

Комплексное изучение звеньев патогенеза спонтанных ПР позволило разработать патогенетически обоснованный подход к предгравидарной подготовке, профилактике и ведению беременности у женщин группы риска ПР. Основываясь на данных о патогенезе ПР, обоснован выбор токолитического препарата при спонтанных ПР.

Научно-практическая значимость исследования

Проведенное комплексное изучение спонтанных ПР с применением современных молекулярно-генетических методов исследования позволило установить основные звенья патогенеза данного осложнения беременности. Выявлено, что полиморфизмы генов цитокинов *IL-1β -3953C/T, IL-1Ra VNTR (интрон 2)* и *IL-4 VNTR (интрон 3)* являются факторами риска ПР, а их сочетание приводит к экстремально ранним (до 26 недели) ПР. Установлено, что одним из триггерных механизмов спонтанной родовой деятельности является преждевременный апоптоз клеток плаценты. Продукты распада активируют toll-подобные рецепторы маточно-плацентарного комплекса (МПК), повышенная экспрессия которых также была выявлена в исследовании. Данный комплекс изменений приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов в МПК и реализации процесса «стерильного воспаления».

Оценка перинатальных исходов ПР на различных гестационных сроках и в зависимости от метода родоразрешения позволила определить оптимальный подход к родоразрешению при ПР на разных сроках беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

На основании проведенных исследований представлена новая концепция патогенеза спонтанных ПР, что явилось основой для разработки и внедрения патогенетически обоснованного алгоритма предгравидарной подготовки, профилактики и ведения беременности у женщин группы риска ПР, а также подхода к токолитической терапии и тактике родоразрешения при спонтанных П, что позволило снизить частоту ПР, особенно экстремально ранних и ранних, частоту перинатальной заболеваемости и смертности, а также улучшить отдаленные исходы ПР.

Положения, выносимые на защиту

- Исследование полиморфизма генов цитокинов, экспрессии toll-подобных рецепторов, основных маркеров апоптоза (каспаза-8, каспаза-3 и XIAP) в плаценте, позволило изучить основные звенья патогенеза спонтанных преждевременных родов для разработки алгоритма ведения беременности у женщин с данным осложнением.
- Полиморфизм генов цитокина *IL-1β -3953C/T, IL-1Ra VNTR (интрон 2)* и *IL-4 VNTR (интрон 3)*, являются факторами риска спонтанных преждевременных родов, а сочетание полиморфизмов генов нескольких цитокинов - факторам риска экстремально ранних и ранних ПР.
- Повышенная экспрессия генов TLR2 и TLR4 эпителием цервикального канала при спонтанных ПР при исключении инфекционного фактора свидетельствует о реализации «стерильного» воспаления, который является toll-опосредованным процессом и вероятно активируется воздействием на TLRs фрагментами, ассоциированный с повреждениями клеток (DAMPs).
- При спонтанных ПР выявлена высокая активность апоптоза в плаценте, проявляющаяся повышением экспрессии генов инициаторной каспазы-8 и эффекторной каспазы-3. Повышенная экспрессия гена ингибитора апоптоза XIAP является компенсаторной попыткой остановить преждевременно начавшийся процесс гибели клеток плаценты при ПР с целью дальнейшего пролонгирования беременности.

- Комплексная оценка основных патогенетических механизмов спонтанных ПР позволила разработать алгоритм патогенетически обоснованной предгравидарной подготовки, профилактики и ведения беременности у женщин группы риска ПР, а также обосновать выбор токолитической терапии при спонтанных преждевременных родах. Разработанный алгоритм позволяет снизить частоту преждевременных родов, особенно экстремально ранних и ранних, а также перинатальную заболеваемость и смертность при ПР.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна, определении целей и задач исследования, лично провел все случаи ведения беременных с угрожающими преждевременными родами в условиях стационара, 76% преждевременных родов и всех беременных, включенных в контрольную группу. Автором осуществлялись забор, подготовка, хранение биологического материала для проведения всех видов исследований. Статистическая обработка полученных данных проведена автором лично, анализ полученных результатов проведен самостоятельно.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности - 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1, 2 и 4 области исследования специальности паспорта акушерство и гинекология.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации были представлены на The 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI), Vienna, Austria, Nov, 30, 2017 - Dec, 2, 2017; XI World Congress of Perinatal Medicine, Crocus Expo Congress Centre, Moscow, Russia, June 19-23, 2013; XXVI European congress of perinatal medicine, St. Petersburg, Russia, September 05-08, 2018; 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction, Rome, Italy, March 15-18, 2017; VIII, IX, XI, XII,

XIII, XIV International Congress on Reproductive Medicine, Москва, январь 2014, 2015, 2017, 2018, 2019, 2020; XXXI Международном конгрессе с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний", Россия, г. Москва, 2018; XVI, XVII, XVIII, XIX, XX Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и дитя», Россия, г. Москва, сентябрь 2015,2016,2017,2018,2019 гг; XI, XII, XIII, XIV, XV Ежегодных Конгрессах Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) «Современная перинатология: организация, технологии, качество», Россия, Москва, сентябрь 2016, 2017, 2018, 2019, 2020гг; Международной научно-практической конференции «Современное состояние и перспектива развития научной мысли», Россия, Волгоград, 23 февраля 2017г.

Диссертационная работа апробирована на научной конференции кафедру акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет) 12.02.2021 (протокол № 9).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения при преждевременных родах внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М.Сеченова в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов и клинических ординаторов, а также в практическую работу перинатального центра ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина г. Москвы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, отражающих содержание диссертации, из них 16 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus и включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Минобразования и науки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 236 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 328 источников: 39 отечественных и 289 зарубежных. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 33 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено комплексное обследование 1105 пациенток, из которых 341 составили группу проспективного исследования и 764 – ретроспективного исследования.

Проспективное исследование состояло из 3 основных направлений:

- изучение полиморфизма генов цитокинов у женщин с ПР (основная группа, n=66) и с неосложненными своевременными родами (контрольная группа, n= 42);
- оценки экспрессии генов toll-подобных рецепторов эпителием цервикального канала при угрожающих спонтанных ПР (основная группа, n=42) и при нормально протекающей беременности (контрольная группа, n=32);
- исследование апоптоза плаценты при спонтанных ПР (основная группа, n=86) и при своевременных неосложненных родах (контрольная группа, n=73).

С целью анализа перинатальных исходов и определения оптимальной тактики родоразрешения при ПР проведено ретроспективное исследование 764 историй одноплодных беременностей и родов, закончившихся на сроке 22-36 недель и 6 дней в родильном доме ГКБ имени С.С.Юдина (бывшая ГКБ №7) г. Москвы в период 2012-2017 гг.

Критерии исключения:

- ✓ срок гестации менее 22 недель и 37 недель и более.
- ✓ инфекции;
- ✓ хориоамнионит;
- ✓ преждевременное излитие околоплодных вод;
- ✓ безводный промежуток более 12 часов;
- ✓ тяжелая соматическая патология и хорионические заболевания в стадии декомпенсации;
- ✓ сахарный диабет;
- ✓ миома матки и\или пороки развития матки;
- ✓ беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- ✓ многоплодная беременность;
- ✓ преэклампсия и ее осложнения (эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, HELLP-синдром и др.);
- ✓ плацентарная недостаточность;
- ✓ предлежание плаценты;
- ✓ хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

Исследования проводили на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет).

Лабораторные исследования выполнены в лабораториях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (директор института - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор О. А. Свитич)

Полиморфные варианты генов *TNF-α -308G/A, IL-1β -3953C/T, IL-1RN VNTR (интрон 2)* и *IL-4 VNTR (интрон 3)* определяли с помощью ПЦР. Исследование проводили путем взятия соскоба со слизистой щеки, после чего выделяли геномную ДНК с помощью фенол-хлороформной экстракции [311]. Полиморфные варианты генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для исследования экспрессии генов toll-подобных рецепторов клетками эпителия цервикального канала после удаления слизи соскобы слизистой шейки матки собирались цитощеткой тип D модель 1 в отдельные стерильные эппендорфы. Экспрессию генов определяли с помощью ПЦР.

Для исследования экспрессии генов каспазы-3 (*CAS3),* каспазы-8 *(CAS8*) и *XIAP* в клетках трофобласта была использована плацента после родов через естественные родовые пути и путём операции кесарева сечения. Все образцы в количестве 159 были собраны сразу после родов. Экспрессию генов определяли с помощью ПЦР.

Для обработки результатов и статистического анализа применяли компьютерные статистические программы BioStat и SPSS Statistics, а также программу Excel. Статистически значимым считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведенное нами проспективное исследование ставило перед собой задачу попытаться найти причину и звенья патогенеза спонтанных ПР и включало следующие этапы:

- исследование полиморфизма генов ряда цитокинов;
- оценку экспрессии генов toll-подобных рецепторов эпителием цервикального канала;
- изучение апоптоза плаценты на основании экспрессии генов каспазы-3, -8 и XIAP при преждевременных и своевременных родах.

1. Результаты исследования полиморфизма генов провоспалительных цитокинов

В результате нашего исследования нами было установлено, что для пациенток с ПР характерно наличие полиморфизма ряда цитокинов, что приводит

к их повышенной выработке и способствует преждевременному прерыванию беременности.

Провоспалительный генотип GA гена *TNF-α -308G/A* в 3,8 раза чаще был обнаружен у женщин с ПР, чем в группе сравнения (18,2% и 4,8%; p > 0,05; RR=1,492; 95%CI=1,133-1,966). Однако, данные результаты не были статистически значимы.

Оценка распределения частоты аллелей гена цитокина *IL-1β -3953C/T* показала, что доминантный аллель Т был выявлен у женщин с ПР в 7,6 раз чаще, чем в группе сравнения (36,4% и 4,2%; p < 0,01; RR=1,802; 95%CI=1,420-2,288). Генотип ТТ выявлен только у женщин с преждевременными родами в 9,1% наблюдений (p < 0,01). Роды у них произошли до 26 недель беременности. Гетерозиготная форма СТ выявлена у 27,3% женщин с ПР и только у 4,8% - со своевременными, что было в 5,7 раз чаще и статистически значимо (p < 0,01; RR=1,65; 95%CI=1,298-2,098). У носительниц гетерозиготы СТ роды происходили на сроках 27-32 недели. Генотип СС был у 95,2% женщин со своевременными родами и 63,6% - с преждевременными родами на сроках 33-36 недель (p < 0,01; RR=0,555; 95%CI=0,437-0,704).

Исследование полиморфизма гена антагониста рецептора интерлейкина 1 (*IL-1Ra VNTR (интрон 2*) показало, что провоспалительный доминантный аллель 2R в 1,5 раза чаще был выявлен у женщин с преждевременными родами (63,6% и 42,8%; p < 0,05; RR=1,400; 95%CI=1,009-1,943). При этом провоспалительный генотип 2R/2R обнаружен только у женщин с ПР в 9,1% наблюдений (p < 0,05; RR=1,714; 95%CI=1,445-2,00). У них беременность завершилась на сроках до 26 недель. Генотип 2R/4R также чаще выявлен у женщин с ПР (54,5% и 42,9%; p > 0,05). При гетерозиготной форме 2R/4R преждевременные роды происходили на сроках 27-31 неделя.

При молекулярно-генетическом анализе частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера гена противовоспалительного цитокина IL-4 VNTR (интрон 3), где аллель 2R является доминантным противовоспалительным,

выявлено, что этот аллель в 2 раза реже встречался у женщин с ПР (36,4 % и 71,4%; $p < 0,01$; RR=0,571; 95%CI=0,411-0,795). Генотип 2R/2R в 1,6 раза реже (9,1% и 14,3%; $p < 0,01$; RR=0,8; 95%CI=0,445-1,438), а генотип 2R/3R в 2,1 раза реже (27,3% и 57,1%; $p < 0,01$; RR=0,589; 95%CI=0,403-0,861) выявлен у женщин с преждевременными родами. В тоже время провоспалительный генотип 3R/3R в 2 раза чаще встречался у женщин с преждевременными родами (63,6% и 28,6%; $p < 0,01$; RR=1,750; 95%CI=1,257-2,435). У женщин с генотипом 3R/3R преждевременные роды произошли на сроке 24-30 недель, а с генотипами 2R\3R и 2R/2R – после 32 недель гестации.

Таким образом, наличие полиморфизмов генов цитокинов *IL-1β -3953C/T, IL-1Ra VNTR (интрон 2)* и *IL-4 VNTR (интрон 3)* можно считать факторами риска ПР.

Кроме того, мы выдвинули предположение, что одна и та же пациентка может быть носительницей сразу нескольких полиморфизмов генов цитокинов, что может приводить к более активному воспалительному процессу в МПК и более раннему прерыванию беременности. Нами было установлено, что частота выявления одного провоспалительного аллеля не отличалась в обеих группах, а наличие двух провоспалительных аллелей в 1,6 раз чаще отмечено у пациенток с ПР (22,7% и 14,2%; $p > 0,05$) (таблица 1). Преждевременные роды у них произошли на сроке 30-32 недели.

Таблица 1 - Распределение сочетаний провоспалительных генотипов и исходов беременности

Сочетание провоспалительных генотипов	Основная группа	Группа сравнения	Сроки ПР (недели)	Критерий Фишера
Нет провоспалительных аллелей	12(18,2%)	18(42,9%)	30-36	$p < 0,01$
Провоспалительный аллель 1 цитокина	21(31,8%)	18(42,9%)	30-32	$p > 0,05$
Провоспалительный аллель 2х цитокинов	15(22,7%)	6(14,2%)	28-34	$p > 0,05$
Провоспалительный аллель 3х цитокинов	6(9,1%)	-	23-25	$p < 0,05$

Провоспалительный аллель 4х цитокинов	12(18,2%)	-	24-26	$p < 0,01$

Сочетание трех и четырех провоспалительных аллелей цитокинов выявлено только у пациенток с ПР, и общая частота этих пациенток составила в нашем исследовании 27,3% ($p < 0,05$). При этом у всех носительниц 3 или 4 провоспалительных генотипов роды происходили до 26 недель гестации. Таким образом, можно считать, что сочетание нескольких провоспалительных генотипов является крайне неблагоприятным фактором для пролонгирования беременности.

2. Результаты изучения экспрессии генов toll-подобных рецепторов эпителием цервикального канала

Целью проведенного нами исследования явилось изучение возможного патогенетического механизма спонтанных ПР посредством активации TLRs. Для этого нами была оценена экспрессия генов рецепторов TLR2, TLR4 и TLR9 эпителиальными клетками цервикального канала при угрожающих спонтанных ПР (n=42) и неосложнённой беременности (n=32). Для исключения инфекционного генеза ПР всем пациенткам произведено микробиологическое исследование содержимого цервикального канала, влагалищного мазка и мочи.

Нами было обнаружено, что у женщин с нормальным течением беременности уровень экспрессии TLR2 и TLR4 практически одинаков (48 и 53,2; $p > 0,05$) (рисунок 1). При этом уровень экспрессии TLR9 в 1,6 раза выше, чем экспрессия TLR2 (76,2 и 48; $p > 0,05$) и 1,43 раза выше, чем экспрессия TLR4 (53,2 и 76,2; $p > 0,05$). Однако данные результаты не являются статистически значимыми.

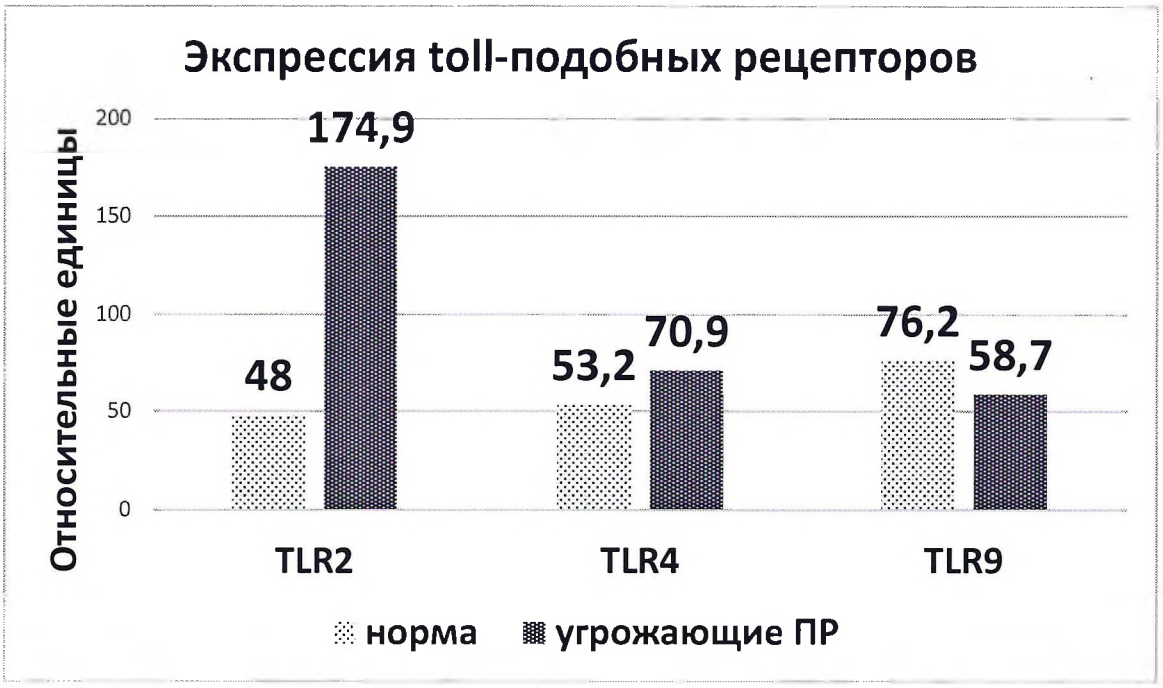

Рисунок 1 - Экспрессия TLRs клетками цервикального канала при угрожающих спонтанных ПР и нормально протекающей беременности

При угрожающих спонтанных ПР мы наблюдали повышение экспрессии генов обоих рецепторов, расположенных на поверхности клеток. Так, экспрессия TLR2 при ПР возрастала в 3,65 раза по сравнению с контрольной группой (174,9 и 48,0; $p < 0,05$). Экспрессия TLR4 также была увеличена в 1,33 раза у женщин с угрозой ПР (70,9 и 53,2; $p > 0,05$). При угрожающих ПР экспрессия TLR2 была в 2,5 раза выше, чем TLR4 (174,9 и 70,9; $p < 0,05$), и эта разница была статистически значимой.

Таким образом, проведенное нами исследования экспрессии генов TLR2, TLR4 и TLR9 при нормально протекающей беременности и при угрожающих спонтанных ПР показало, что при угрожающих ПР происходит повышение экспрессии генов поверхностных рецепторов, в особенности TLR2. Поскольку TLR2 и TLR4 являются рецепторами, расположенными на поверхности клеток, то повышение экспрессии их генов при угрожающих ПР говорит о том, что воздействие на них происходит извне, после чего происходит их активация. Лигандами TLR2 и TLR4 могут быть как патоген-ассоциированный молекулярные фрагменты молекул (PAMPs) бактерий и вирусов, так и молекулярные фрагменты,

ассоциированные с повреждениями (DAMPs). Поскольку одним из основных критериев исключения из нашего исследования была инфекция, и особенно инфекция в мочеполовой системе, то у пациенток нашего исследования отсутствовали инфекционные агенты в цервикальном канале. На основании полученной высокой экспрессии генов TLR2 и TLR4 при исключении инфекционного воздействия можно сделать вывод, что в данной ситуации при спонтанных угрожающих ПР имело место так называемое «стерильное воспаление» - то есть воспалительный процесс, активируемый воздействием на TLRs фрагментами, ассоциированный с повреждениями клеток (DAMPs). Поэтому следующий возникающий вопрос был о том, что может вызывать повреждение клеток и высвобождение из них лигандов для TLRs. Одним из возможных механизмов разрушения клеток может быть их запрограммированная гибель клеток - апоптоз. А в случае преждевременных родов - их преждевременный апоптоз.

Преждевременные роды входят в понятие больших акушерских синдромов. Объединяет эти синдромы то, что все они возникают во время беременности и связаны с патологией плаценты. В связи с этим у нас возникла мысль, что именно преждевременный апоптоз клеток плаценты, их гибель, распад и высвобождения из них DAMPs может быть тем важным патогенетическим моментом, который и запускает процесс активации toll-подобных рецепторов, возникновение «стерильного воспаления», повышения продукции цитокинов, простагландинов и преждевременное прерывание беременности. Поэтому следующей частью нашего исследования было изучение апоптоза в плаценте при преждевременных и своевременных родах.

3. Оценка экспрессии генов каспазы-3, -8 и XIAP в плаценте при преждевременных и своевременных родах

С целью изучения апоптоза в плаценте при преждевременных и своевременных родах нами были изучены плаценты 159 пациенток. Плаценты

были получены после родов через естественные родовые пути и после операции кесарева сечения. Таким образом, было сформировано 4 группы для исследования:

1 группа - плаценты после своевременных плановых оперативных родов (n=41). Изучение данных плацент позволило оценить апоптоз во время беременности;

2 группа – плаценты после экстренных преждевременных оперативных родов (n=42) – изменения в этих плацентах позволили нам оценить апоптоз в начале ПР;

3 группа - плаценты после преждевременных родов через естественные родовые пути (n=44);

4 группа – плаценты после своевременных родов через естественные родовые пути (n=32).

Для исследования апоптоза мы выбрали главную эффекторную каспазу-3 (CAS3) и ее инициаторную каспазу-8 (CAS8), а также ингибитор XIAP. Изучение экспрессии генов CAS3 и CAS8, а также ингибитора белка апоптоза XIAP в плаценте при преждевременных и своевременных родах позволит установить роль активаторов и ингибитора апоптоза в генезе родовой деятельности, как своевременной, так и преждевременной.

При изучении экспрессии генов инициаторной CAS8, эффекторной CAS3 и ингибитора апоптоза XIAP в плаценте при преждевременных и своевременных родах нами были получены следующие результаты. Во время беременности мы выявили в плаценте низкую экспрессию генов обеих каспаз (161 и 261) и относительно них высокую экспрессию XIAP (328) (рисунок 2).

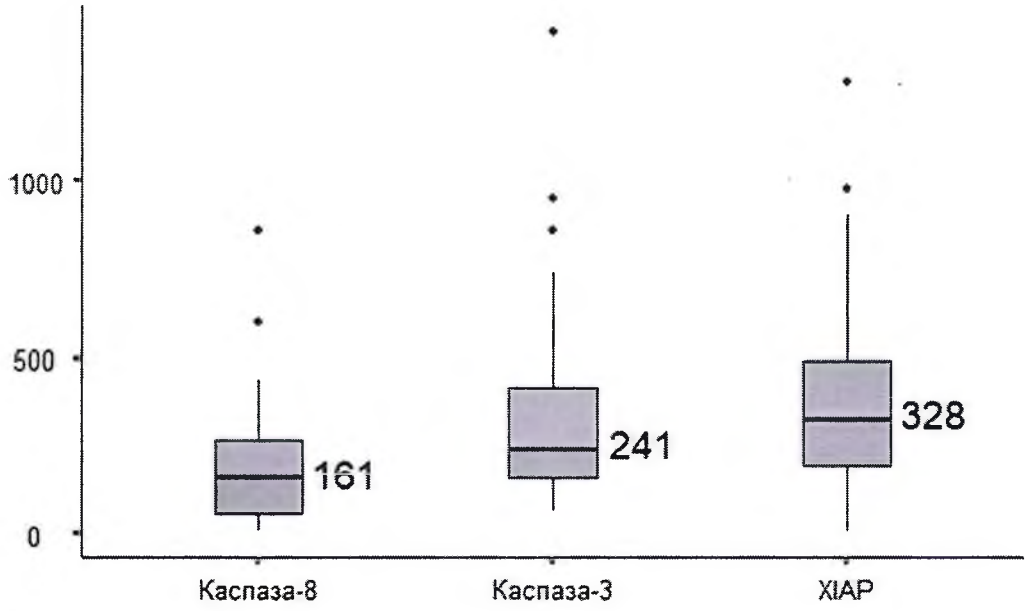

Рисунок 2 - Экспрессия генов каспаз и XIAP во время беременности

При начале преждевременной родовой деятельности нами отмечено статистически значимое повышение экспрессии генов каспазы-8: в сравнении с беременностью ее экспрессия возрастает более чем в 10 раз (161 и 1728; $p < 0,01$) (рисунок 3). Экспрессия эффекторной CAS3 также возрастает в 2,5 раза (261 и 650; $p < 0,01$), а экспрессия XIAP – в 3 раза (328 и 1000; $p < 0,01$).

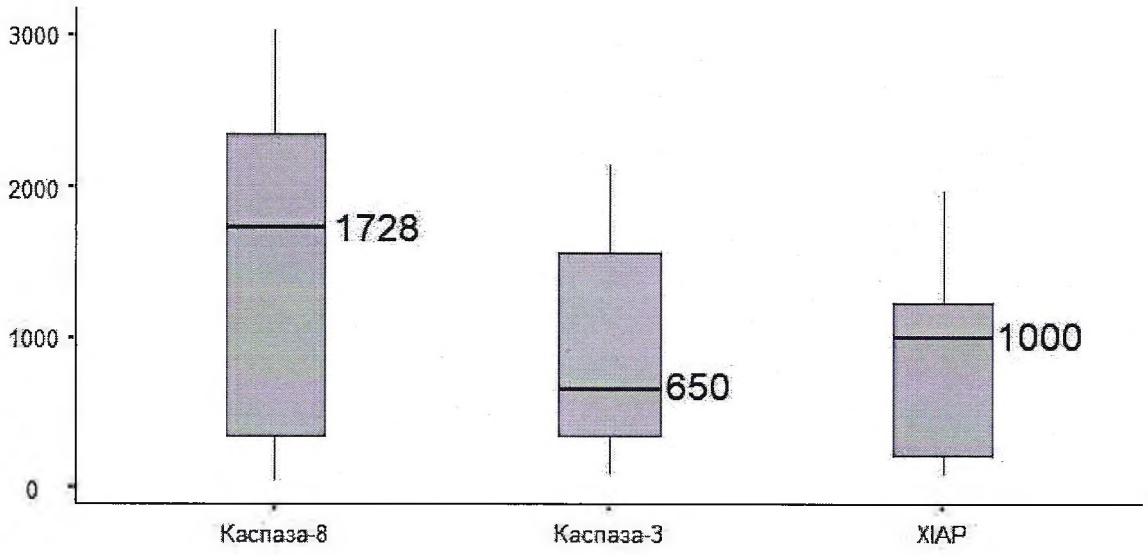

Рисунок 3 - Экспрессия генов каспаз и XIAP в начале преждевременных родов

К концу ПР уровень экспрессии инициаторной CAS8 снижается в 8 раз (с 1728 до 219; $p < 0,01$) по сравнению с началом ПР и становится сопоставимой с уровнем во время беременности (219 и 161; $p > 0,05$) (Рисунок 4).

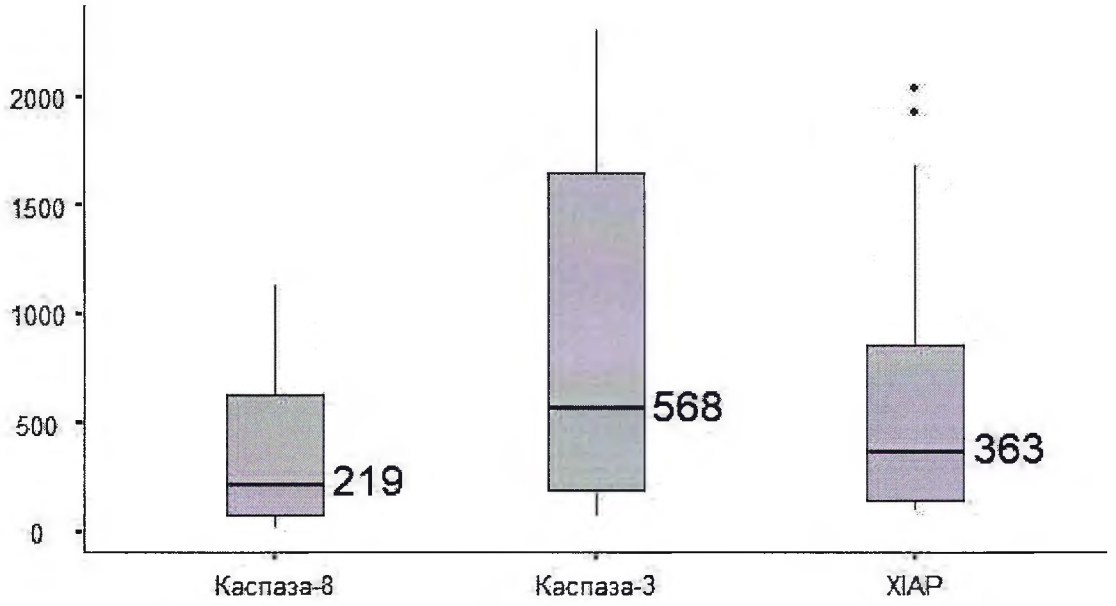

Рисунок 4 - Экспрессия генов каспаз и XIAP в конце преждевременных родов

Экспрессионный профиль эффекторной CAS3 отличается от профиля инициаторной каспазы. Экспрессия CAS3 и в начале, и в конце ПР остается на одинаковом уровне (650 и 568; $p > 0,05$), при этом ее экспрессия в 2,5 раза выше, чем во время беременности (650 и 261; $p < 0,01$). Экспрессия XIAP в исходе ПР снижается в 2,75 раза в сравнении с началом ПР и достигает уровня экспрессии, сопоставимой с экспрессией во время беременности (363 и 328; $p > 0,05$).

В исходе своевременных родов экспрессия генов каспаз и XIAP отличается от исхода ПР (рисунок 5).

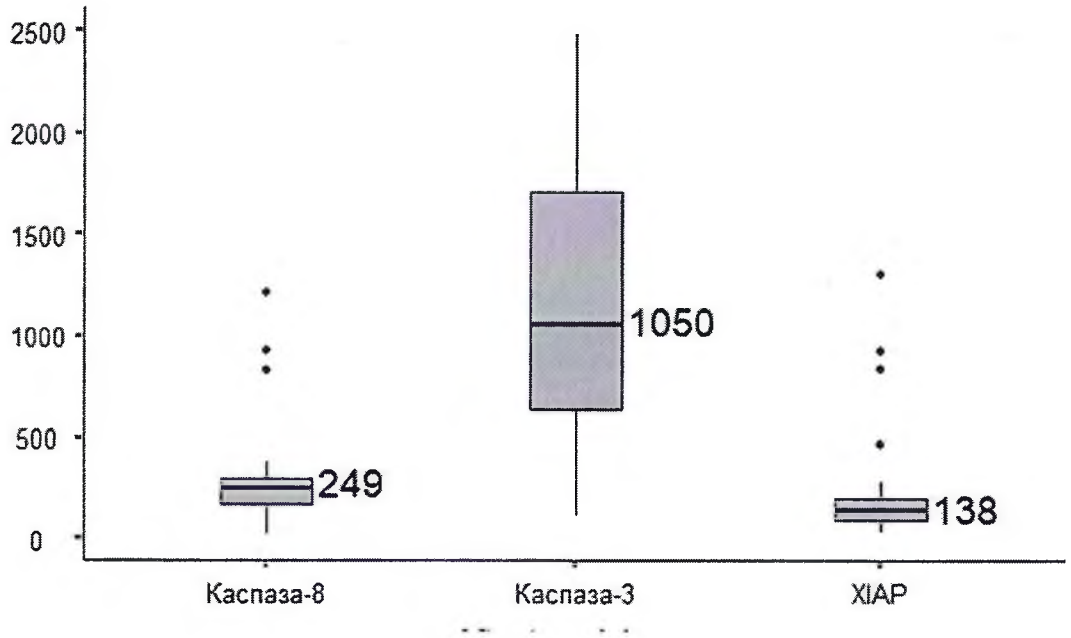

Рисунок 5 - Экспрессия генов каспаз и XIAP в конце своевременных родов

Так экспрессия инициаторной CAS8 также как при ПР низкая и сопоставима с экспрессией во время беременности (248 и 161; $p > 0,05$). Однако экспрессия эффекторной CAS3 находится на очень высоком уровне, который в 2 раза выше, чем в исходе ПР (1050 и 568; $p < 0,01$).

Таким образом, во время беременности мы наблюдаем низкую активность процесса апоптоза в плаценте, в том числе за счет активной экспрессии гена ингибитора апоптоза.

При преждевременных родах наблюдается высокая экспрессия генов инициаторной и эффекторной каспаз и ингибитора апоптоза – то есть происходит активация процессов апоптоза при одномоментный активации ингибиторов апоптоза. При своевременных родах, времени завершения функционирования плаценты, мы видим высокую активность апоптоза (высокую экспрессию генов каспаз), при этом экспрессия генов ингибиторов апоптоза находится на низком уровне.

Проведенное нами проспективное исследование позволило установить следующие: спонтанные ПР являются процессом воспалительной этиологии. Патогенез спонтанных ПР можно представить следующим образом (рисунок 6).

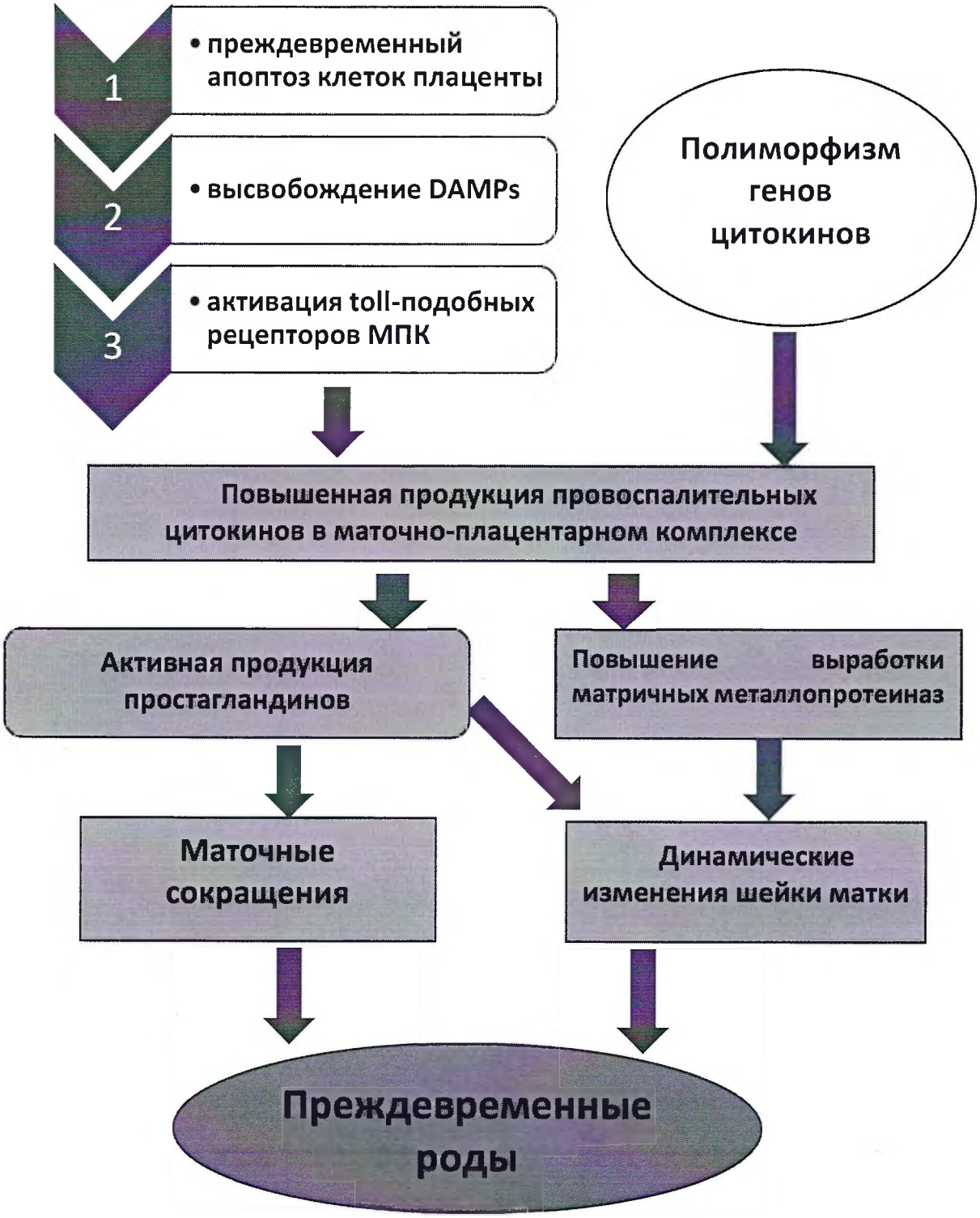

Рисунок 6 - Патогенез спонтанных преждевременных родов

Пусковым моментом данного «стерильного» воспаления в маточно-плацентарном комплексе может являться преждевременный апоптоз плаценты. В результате преждевременной гибели клеток плаценты высвобождаются клеточные фрагменты (DAMPs), которые являются лигандами toll-подобных рецепторов. Активация последних приводит к повышенной выработке провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе. Ключевыми начальными медиаторами этого ответа являются *IL-1β* и *TNF-α*, которые усиливают продукцию простагландинов, индуцируя экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) в амнионе и децидуальной оболочке, ингибируя при этом фермент, метаболизирующий простагландины. Выработка COX-2 через активацию цикла арахидоновой кислоты повышает концентрацию простагландинов E2 и F2α. Простагландин E в свою очередь способствую «созреванию» шейки матки, а простагландин F2α стимулирует маточные сокращения. Также при активации процесса воспаления отмечено возрастание количества окситоциновых рецепторов, что усиливает маточные сокращения.

Кроме того, данная повышенная выработка цитокинов может быть генетически детерминирована наличием у этих пациенток полиморфизма генов цитокинов. Таким образом, происходит повышение концентрации провоспалительных цитокинов в МПК. Более того, *IL-1β* и / или *TNF-α* напрямую усиливают экспрессию различных матричных металлопротеиназ в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке и шейке матки. Матриксные металлопротеиназы изменяют структурный состав шейки матки, что приводит к ее размягчению, укорочению и раскрытию- происходит процесс «созревания» шейки матки.

Таким образом, преждевременный распад клеток плаценты по причине их преждевременного апоптоза через активацию toll-подобных рецепторов запускает процесс «созревания шейки матки» и маточных сокращений, и происходят преждевременные роды.

4. Результаты ретроспективного исследования

Одной из важных и нерешённых проблем преждевременных родов является тактика родоразрешения. В настоящее время среди акушеров-гинекологов нет единого мнения о том, какой метод родоразрешения является оптимальным для недоношенных детей. Поэтому задачей нашего ретроспективного исследования было определение оптимальной тактики родоразрешения при ПР на основании анализа перинатальных исходов ПР в зависимости от срока и метода родоразрешения.

Критериями исключения из исследования были беременные с преэклампсией различной степени тяжести и ее осложнениями, плацентарной недостаточностью, тяжёлой соматической патологией, требующей досрочного прерывания беременности, пороками развития плода, тазовым предлежанием плода, а также срок гестации менее 28 недель. Это связано с тем, что кесарево сечение (КС) до 28 недель беременности выполнялось только в связи с тяжелыми осложнениями беременности. Таким образом, в исследование оптимальной тактики родоразрешения при ПР вошли 586 историй беременности и преждевременных родов. Из них 53,9% родов (n=316) было проведено через естественные родовые пути, а 46,1% (n=270) - закончились путем операции КС. Следует сразу отметить, что в группе исследуемых не было ни одного случая перинатальной смертности, что, вероятно, связано с исключением из исследования детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), а также случаев осложненного течения беременности. Поэтому мы провели детальный анализ перинатальных исходов на различных гестационных сроках.

При анализе общих перинатальных исходов ПР на сроках 28-37 недель мы не выявили никаких достоверных различий между детьми в зависимости от метода родоразрешения. Поэтому мы разделили все исходы зависимости от срока родоразрешения на 34 -36 недель 6 дней, 32- 33 недели 6 дней и 28-31 неделя и 6 дней.

Проведенное нами ретроспективное исследование перинатальных исходов ПР в зависимости от тактики родоразрешения показало, что у недоношенных детей на сроках 34-36 недель 6 дней очень низкая частота внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) (0,58%), и она не зависит от метода родоразрешения. Однако частота СДР достоверно выше (в 3,7 раза) у детей, рожденных путем операции кесарева сечения. Таким образом, можно говорить о том, что оптимальным методом родоразрешения для недоношенных детей на сроках 34-36 недель 6 дней являются роды через естественные родовые пути.

На сроках 31-33 недели 6 дней также достоверно чаще выявлен СДР у детей, рожденных путем операции кесарева сечения (54,2% и 23,5%; $p < 0,01$; RR 2,30; 95%CI 1,394-3,801). Однако никому из этих детей не требовалась искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), а лишь вспомогательные режимы вентиляции (CPAP). В тоже время частота ВЖК была в 2,1 раза выше при родах через естественные родовые пути (4,41% и 2,08%; $p > 0,05$; RR 2,12; 95%CI 0,027-19,75). При расчете рисков можно говорить о том, что роды через естественные родовые пути более чем в 2 раза повышают риск ВЖК на сроке 31-33 недели 6 дней. Однако родоразрешение путем операции кесарева сечения приводит к 2хкратному увеличению риска СДР плода, что повышает риск ВЖК в раннем неонатальном периоде. Поэтому на данных сроках беременности оптимальным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути.

В сроках 28-30 недель 6 дней у всех новорожденных выявляется СДР и всем детям требуется респираторная поддержка. Мы не нашли достоверной разницы между необходимыми параметрами вентиляции (ИВЛ и CPAP) и методом родоразрешения. В тоже время частота ВЖК была в 2,5 раза выше у детей, рожденных через естественные родовые пути (14,9% и 6%; $p > 0,05$; RR 2,477; 95%CI 0,728 до 8,435). При расчете относительного риска выявлено, что в случае проведение родов через естественные родовые пути на сроках 28-30 недель 6 дней риск ВЖК повышен в 2,5 раза, чем при выполнении операции кесарева сечения, и частота ВЖК достигает почти 15%.

Таким образом, проведенное нами исследование позволили нам сделать вывод о том, что оптимальным методом родоразрешения для недоношенных новорождённых на сроках 28-30 недель 6 дней является родоразрешение путем операции кесарева сечения, что позволит снизить частоту ВЖК и приведет к снижению перинатальной и детской заболеваемости. После 31 недель оптимальным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути.

5. Внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение

На основании выводов о том, что спонтанные ПР являются воспалительным процессом, нами был разработан алгоритм ведения пациенток с ПР в анамнезе для предотвращения преждевременного прерывания последующей беременности (рисунок 7).

На предгравидарном этапе всем пациенткам была проведена санация очагов хронической инфекции, выполнено микробиологическое исследование содержимого цервикального канала, мочи и микроскопическое исследование влагалищного мазка. При выявлении возбудителей проведена антибактериальная терапия согласно чувствительности с последующим контрольным микробиологическим исследованием.

С целью профилактики ПР все пациентки с 7-10 недель беременности получали аспирин в дозе 100 мг ежедневно до 37 недель. У всех пациенток получено добровольное информированное согласие на использование данного препарата в указанные сроки и дозе.

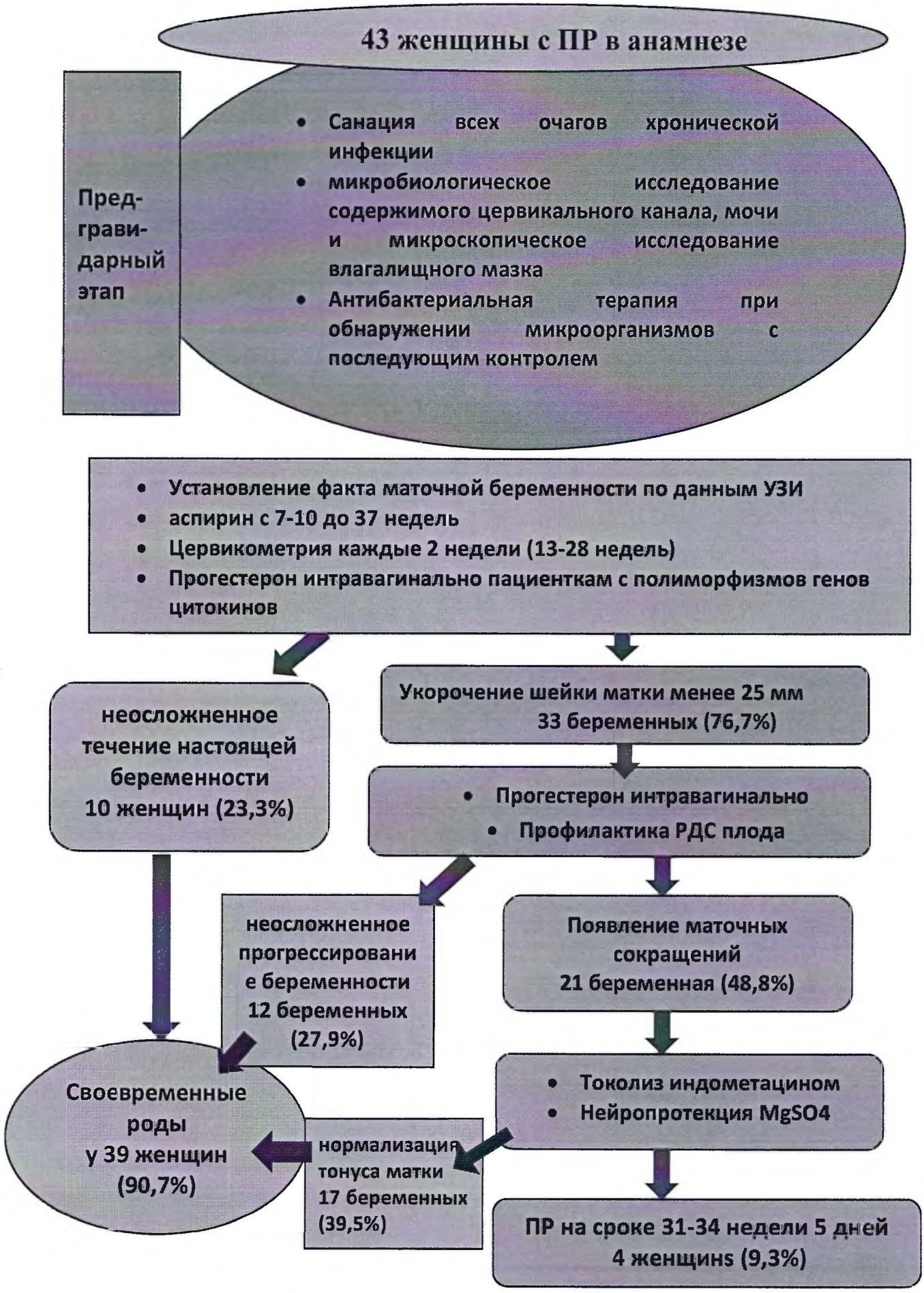
43 женщины с ПР в анамнезе
Пред-гравидарный этап
Санация всех очагов хронической инфекции
микробиологическое исследование содержимого цервикального канала, мочи и микроскопическое исследование влагалищного мазка
Антибактериальная терапия при обнаружении микроорганизмов с последующим контролем
Установление факта маточной беременности по данным УЗИ
аспирин с 7-10 до 37 недель
Цервикометрия каждые 2 недели (13-28 недель)
Прогестерон интравагинально пациенткам с полиморфизмов генов цитокинов
неосложненное течение настоящей беременности 10 женщин (23,3%)
Укорочение шейки матки менее 25 мм 33 беременных (76,7%)
Прогестерон интравагинально
Профилактика РДС плода
неосложненное прогрессирование беременности 12 беременных (27,9%)
Появление маточных сокращений 21 беременная (48,8%)
Своевременные роды у 39 женщин (90,7%)
нормализация тонуса матки 17 беременных (39,5%)
Токолиз индометацином
Нейропротекция MgSO4
ПР на сроке 31-34 недели 5 дней 4 женщинs (9,3%)

Рисунок 7 – Алгоритм предгравидарной подготовки, ведения беременности и родов у женщин группы риска ПР

Принимая во внимание полученные нами данные о том, что пациентки с сочетанием полиморфизмов генов цитокинов *TNF-α -308G/A, IL-1β -3953C/T, IL-1Ra VNTR (интрон 2), IL-4 VNTR (интрон3)* являются группой риска экстремально ранних и ранних ПР, этим женщинам мы проводили дополнительные профилактические мероприятия – назначали прогестерон интравагинально от момента установления факта маточной беременности. Также каждые 2 недели всем женщинам проводили цервикометрию на сроках 13-28 недель.

У 10 пациенток (23,3%) беременность протекала без осложнений и закончилась своевременными родами.

У 33 женщин (76,7%) при динамической цервикометрии было выявлено укорочение шейки матки менее 25 мм на сроках 21-28 недель беременности, в связи с чем для профилактики ПР им был назначен препарат прогестерона интравагинально. На сроках 24-28 недель у них проведена профилактика РДС плода дексаметазоном (суммарная доза дексаметазона 24 мг). В дальнейшем у 12 женщин (27,9%) беременность протекала без осложнений. Препарат прогестерона был отменен в 37 недель. В последующем у всех этих пациенток произошли своевременные роды без осложнений.

У 19 беременных (44,3%), которые получали препарат прогестерона по причине укорочения шейки матки, при сроках гестации 25-33 недели появились клинические признаки преждевременных родов – регулярные маточные сокращения (более 4 схваток за 20 минут). Все пациентки были госпитализированы в родильное отделение ГБУЗ ГКБ имени С.С.Юдина, где проводился токолиз индометацином в течение 48 часов. Также с целью нейропротекции плода использовали 25% раствора сульфата магния. Антибактериальную профилактику пациенткам с ПР мы не проводили, принимая во внимание отсутствие инфекции в мочеполовой системе по данным предгравидарного обследования.

У 17 беременных (39,5%) данная схема токолиза оказалась эффективной: преждевременные регулярные маточные сокращения прекратились, беременность была пролонгирована и закончилась своевременными родами через естественные родовые пути при сроке гестации 39-40 недель 4 дня. Все новорожденные были здоровы: средняя масса при рождении составила 3260±124г, гипоксии при рождении не было, все новорожденные находились на совместном пребывании с мамами и выписаны домой на 3-4 сутки жизни.

У 4 пациенток (9,3%) произошли ПР: у 2 беременных (4,7%), с клиническими симптомами ПР на сроке гестации 31-32 недели токолиз оказался неэффективен. У них произошли ПР через 7-11 часов от начала токолиза. У других 2 пациенток (4,7%) не проводился токолиз по причине срока гестации 34-35 недель. У этих пациенток мы использовали только сульфат магния. Перинатальные исходы этих повторных ПР были следующие: все новорожденные мужского пола, с массой при рождении 2200-2970г, с оценкой по Апгар на 1 минуте 7 баллов, на 5 минуте 8 баллов. СДР был у 2 новорожденных, рождённых на сроке 31-32 недели. Этим детям потребовалось проведение респираторной поддержки в режиме CPAP в отделении интенсивной терапии. В последующем они были переведены на 2 этап выхаживания и выписаны из стационара на 15 и 18 сутки жизни.

Мы отдельно проанализировали данных пациенток: все они оказались носительницами 4 изученных нами полиморфизмов генов цитокинов *TNF-α -308G/A, IL-1β -3953C/T, IL-1Ra VNTR (интрон 2), IL-4 VNTR (интрон3).* Предыдущая беременность закончилась у них ПР на сроках 24-26 недель, при этом перинатальная смертность составила 100%. Несмотря на то, что данная беременность у них также закончилась ПР, в результате примененного нами алгоритма ведения беременности и родов не было случаев экстремально ранних и ранних ПР. Кроме того, мы значительно улучшили перинатальные исходы у данных пациенток и снизили перинатальную смертность с 100% до 0%.

Послеродовый период у всех женщин протекал без осложнений.

Ни у одного новорожденного от матерей, получавших индометацин, не было выявлено побочных эффектов этого препарата (олигурии, преждевременного закрытия артериального протока, ВЖК, энтероколита, перивентрикулярной лейкомаляции и др.).

Ведение беременности и родов у женщин с ПР в анамнезе, согласно предложенному нами алгоритму, позволило снизить частоту ПР в 10,8 раз (с 100% до 9,3%; $p < 0,05$), при этом сократить частоту экстремально ранних и ранних ПР с 62,8% до 0% ($p < 0,05$). Также удалось сократить перинатальную заболеваемость в 10,8 раз (с 100% до 9,3%; $p < 0,05$), а перинатальную смертность с 395‰ до 0 ($p < 0,05$).

Заключение

Проведенное нами исследование не только подтвердило, что спонтанные ПР являются воспалительным процессом, но и позволило приоткрыть некоторые звенья патогенеза ПР. Нами выявлено, что одной из причин высоких концентраций провоспалительных цитокинов в МПК при ПР является их генетически детерминированная повышенная выработка у пациенток с полиморфизмов генов цитокинов. Кроме того, одним из механизмов запуска спонтанных ПР является преждевременный апоптоз клеток плаценты у пациенток с ПР, что подтверждено в нашем исследовании повышенной экспрессией генов инициаторной каспазы-8 и эффекторной каспазы-3. Продукты распада клеток плаценты – это те лиганды, которые активируют toll-подобные рецепторы, повышенная экспрессия генов которых также выявлена в нашем исследовании. Таким образом, при исключении инфекционного фактора при спонтанных ПР реализуется процесс так называемого «стерильного воспаления», сопровождающегося высокими концентрациями провоспалительных цитокинов в МПК. Последние, в свою очередь, стимулируют выработку простагландинов и реализацию клинической картины ПР.

На основании полученных данных о «стерильном воспалении» при спонтанных ПР, нами был разработан алгоритм предгравидарной подготовки

(рисунок 7), ведения беременности и родов у женщин группы риска ПР с применением патогенетического подхода – использования провоспалительных препаратов для профилактики и лечения ПР. Это позволило снизить частоту ПР в 10,8 раз (с 100% до 9,3%; $p<0,05$), частоту очень ранних и ранних ПР до 0%, перинатальную заболеваемость в 10,8 раз (с 100% до 9,3%; $p<0,05$), а перинатальную смертность с 395‰ до 0.

ВЫВОДЫ

1. Применение современных высокотехнологичных методов изучения и понимание звеньев патогенеза ПР позволяет снизить частоту ПР, обосновать подход к предгравидарной подготовке женщин группы риска ПР, профилактике и лечению ПР, оптимальной тактике родоразрешения при ПР с целью снижения перинатальной заболеваемость и смертности недоношенных детей.

2. В структуре ПР 45,3% составляют поздние ПР (34-36 недель 6 дней), однако каждые десятые ПР (10,2%) — это экстремально ранние ПР. Перинатальная смертность при ПР составляет 60,21‰ и зависит от гестационного срока: перинатальная смертность до 26 недель достигает 666,7‰; 27-28 недель - 227,3‰, 28-30 недель 6 дней – 37,5‰, 31-33 недели 6 дней – 33,3‰, 34-36 недель 6 дней – 5,78‰. Основными причинами ПР являются тяжелые осложнения беременности (33,5%), инфекция (32,5%) и преждевременное спонтанное развитие регулярной родовой деятельности при отсутствии инфекционного фактора (34,0%) – так называемые спонтанные ПР.

3. Основными звеньями патогенеза спонтанных ПР являются преждевременный апоптоз клеток плаценты, активация toll-подобных рецепторов маточно-плацентарного комплекса и повышенная выработка провоспалительных цитокинов по причине полиморфизмов их генов.

4. У пациенток со спонтанными ПР достоверно чаще выявляются патологические провоспалительные полиморфизмы генов цитокинов *TNF-α -308G/A, IL-1β -3953C/T, IL-1Ra VNTR (интрон 2)* и *IL-4 VNTR (интрон 3)*. Так,

аллель А полиморфизма гена *TNF-α -308G/A* в 3,8 раза чаще (18,2% и 4,8%; $p > 0,05$), аллель Т полиморфизма гена *IL-1β -3953C/T* в 7,6 раза чаще (36,4% и 4,8%; $p < 0,05$), аллель 2R полиморфизма гена *IL-1 (IL-1Ra VNTR (интрон 2)* в 1,5 раза чаще (63,6% и 42,8%; $p < 0,05$); аллель 3R полиморфизма гена *IL-4 VNTR (интрон 3)* в 2,2 раза чаще (63,6% и 28,6%; $p < 0,01$) встречались у женщин с преждевременным прерыванием беременности относительно группы сравнения.

5. Факторами риска спонтанных ПР следует считать наличие полиморфизмов генов цитокинов *IL-1β -3953C/T, IL-1Ra VNTR (интрон 2)* и *IL-4 VNTR (интрон 3).* Кроме того, у носительниц гомозиготных форм их провоспалительных генотипов происходили экстремально ранние ПР (до 26 недель). Сочетание полиморфизмов нескольких цитокинов также является фактором риска экстремально ранних и ранних ПР.

6. У пациенток со спонтанными угрожающими ПР выявлено повышение экспрессии генов TLR2 в 3,65 раза (174,9 и 48,0; $p < 0,05$) и TLR4 в 1,33 раза (70,9 и 53,2; $p > 0,05$) клетками цервикального канала в сравнении с женщинами с неосложненным течением беременности. Это позволяет говорить о том, что активация воспалительного процесса при спонтанных ПР является toll-опосредованным процессом.

7. Установлена высокая активность апоптоза в плаценте при спонтанных ПР. Так, в начале спонтанных ПР отмечено статистически значимое повышение маркеров апоптоза: 10-кратное повышение экспрессии инициаторной каспазы-8 (161 и 1728; $p < 0,01$) и эффекторной каспазы-3 в 2,5 раза (261 и 650; $p < 0,05$) в сравнении с экспрессией во время беременности.

8. При спонтанных ПР также выявлена повышенная экспрессия гена ингибитора апоптоза XIAP - в 3 раза выше, чем во время беременности (1000 и 328; $p < 0,05$), чего не происходит при своевременных родах. Данные изменения следует рассматривать как компенсаторную попытку остановить преждевременно

начавшийся процесс гибели клеток плаценты при ПР с целью дальнейшего пролонгирования беременности.

9. Полученные данные подтверждают, что при спонтанных ПР происходит «стерильное» воспаление в маточно-плацентарном комплексе, сопровождающееся повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов и простагландинов. Поэтому использование нестероидных противовоспалительных препаратов на этапе предгравидарной подготовки (аспирин), во время беременности (аспирин) и в качестве токолитика (индометацин) является патогенетически обоснованным.

10. При сравнении перинатальных исходов экстремально ранних (до 28 недель) и ранних ПР (28-30 недель 6 дней) отмечается снижение перинатальной смертности в 11,5 раз (с 432,4‰ до 37,5‰), частоты ЭНМТ в 33 раза ниже (59,5% и 1,2%; $p < 0,05$), ВЖК в 7 раз (43,24% и 6,25%; $p < 0,05$), церебральной ишемии в 2,9 раза (100% и 35%; $p < 0,05$), РДС в 1,36 раза (100% и 73,5%; $p > 0,05$) у новорожденных после 28 недели беременности. Это позволяет говорить том, что пролонгирование беременности до срока >28 недель приводит к значительному улучшению перинатальных исходов ПР.

11. Результаты ретроспективного исследования показали, что у детей, рожденных на сроках 28-30 недель 6 дней через естественные родовые пути, частота ВЖК была в 2,5 раза выше по сравнению с рожденными путем операции кесарева сечения (14,9% и 6%; $p > 0,05$), при одинаковой 100% частоте РДС плода. У детей, рожденных до 28 и после 31 недели беременности, отличий в частоте ВЖК И РДС не было выявлено.

12. Внедрение патогенетически обоснованного подхода к предгравидарной подготовке, профилактике, ведению беременности, выбору токолитического препарата у женщин группы риска ПР позволило снизить частоту преждевременных родов в 10,8 раз (с 100% до 9,3%; $p < 0,05$), в том числе экстремально ранних и ранних ПР до 0%, перинатальную заболеваемость в 10,8

раз (с 100% до 9,3%; $p < 0,05$), а перинатальную смертность с 395‰ до 0% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения частоты ПР, и особенно экстремально ранних и ранних ПР, у женщин группы риска ПР показан комплексный патогенетически обоснованный подход к подготовке к беременности, профилактике ПР с момента установления факта маточной беременности, а в случае начала ПР– к выбору токолитического препарата и тактики ведения родов.

2. На предгравидарном этапе всем женщинам группы риска ПР необходимо проводить санацию всех очагов хронической инфекции и микробиологическое исследование органов мочеполовой системы, поскольку в 72,2% причиной ПР является инфекционный фактор. При выявлении возбудителей показана антибактериальная терапия согласно чувствительности с последующим контрольным микробиологическим исследованием.

3. При наступлении беременности всем пациенткам группы риска ПР с целью профилактики ПР показано назначение аспирин в дозе 100 мг ежедневно с момента установления факта маточной беременности и до 37 недель.

4. Женщинам группы риска ПР рекомендуется проводить исследование на наличие полиморфизма генов цитокинов *TNF-α, IL-1β, IL-1Ra, IL-4*. При выявлении данных полиморфизмов, а особенно сочетания 3 и более, повышается риск экстремально ранних и ранних ПР, что требует проведения дополнительных профилактических мероприятий – назначения прогестерона интравагинально с момента установления факта маточной беременности.

5. Для контроля и прогнозирования наступления ПР всем женщинами группы риска ПР необходимо проведение цервикометрии каждые 2 недели в сроке 13-28 недель беременности. При выявлении укорочении шейки матки менее 25 мм показано проведение терапии препаратами прогестерона интравагинально до 37 недели, а в сроках 24-34 недели гестации - проведение профилактики РДС плода дексаметазоном в суммарной дозе 24 мг.

6. При появлении регулярных маточных сокращений необходимо госпитализировать пациентку в перинатальный центр для проведения патогенетически обоснованного токолиза индометацином в течение 48 часов, а также инфузии 25% раствора сульфата магния с целью нейропротекции.

7. Тактика родоразрешения при ПР при отсутствии другой патологии зависит от срока гестации:

- ✓ до 28 недель оптимально ведение родов через естественные родовые пути, поскольку на данных сроках гестации нет различий в перинатальных исходах в зависимости от тактики родоразрешения;
- ✓ в сроках 28-30 недель 6 дней оптимальной тактикой родоразрешения является операция кесарева сечения и извлечение плода в целом плодном пузыре, что позволяет улучшить перинатальные исходы по сравнению с родами через естественные родовые пути, прежде всего за счет снижения частоты ВЖК у недоношенных новорождённых;
- ✓ после 31 недели оптимально ведение родов через естественные родовые пути, в связи с отсутствием достоверных отличий в перинатальных исходах при консервативном и оперативном (кесарево сечение) родоразрешении.

8. Комплексный патогенетически обоснованный подход к предгравидарной подготовке, профилактике ПР, тактике ведения беременности, выбору токолитической терапии и методу родоразрешения женщин группы риска ПР позволяет снизить частоту ПР, особенно экстремально ранних и ранних ПР, а также приводит к улучшению перинатальных и отдаленных исходов ПР.

СПИСОК РАБОТ,

ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1) **Белоусова В.С**. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. / Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. // **Акушерство и гинекология.** 2020. № 2. С. 82-87. **[Scopus].**

2) **Белоусова В.С**. Особенности течения беременности исходы родов при цистинурии. / Стрижаков А.Н., Богомазова И.М., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Карданова М.А., Кузнецов А.С., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А. // **Акушерство и гинекология.** 2019. № 4. С. 108-112. **[Scopus].**

3) **Белоусова В.С**. Преждевременные роды: как управлять токолизом. / Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Емельянова Е.С. // **Акушерство и гинекология.** 2019. № 6. С. 102-107. **[Scopus]**

4) **Белоусова В.С**. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE существенно увеличивает риск развития преэклампсии. / Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Ибрагимова С.М. // **Биохимия.** 2019. Т. 84. № 2. С. 281-287. **[Scopus].**

5) **Белоусова В.С**. Полиморфизм генов цитокинов IL-1B, TNF, IL-1RA И IL-4 повышает риск развития преждевременных родов. / Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Богомазова И.М. // **Биохимия.** 2019. Т. 84. № 9. С. 1281-1288. **[Scopus].**

6) **Белоусова В.С**. HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения. / Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Асланов А.Г., Богомазова И.М., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Ибрагимова С.М., Кечина А.М. // **Акушерство, гинекология и репродукция**. 2019. Т. 13. № 1. С. 35-42. **[Scopus].**

7) **Belousova V.** Maternal cardiac function after normal delivery, preeclampsia and eclampsia: a prospective study. / Timokhina E., Kuzmina T., Strizhakov A., Pitskhelauri E., Ignatko I., Belousova V. // **Journal of Pregnancy.** 2019. Т. 2019. С. 9795765. **[Scopus].**

8) **Белоусова В.С.** Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии. / Стрижаков А.Н., Тимохина

Е.В., Ибрагимова С.М., Белоусова В.С., Мартиросян Я.О. // **Акушерство, гинекология и репродукция**. 2018. Т. 12. № 2. С. 55-61. **[Scopus].**

9) **Белоусова В.С**. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения. / Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М., Гарина А.О. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** 2018. Т. 12. № 3. С. 56-63. **[Scopus].**

10) **Белоусова В.С**. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения. / Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Свитич О.А., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. // **Акушерство, гинекология и репродукция**. 2018. Т. 12. № 4. С. 47-51. **[Scopus].**

11) **Белоусова В.С.** Неонатальная аспирация мекония: факторы риска и особенности адаптации новорожденных. / Богомазова И.М., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Карданова М.А., Спиридонова Н.В. // **Акушерство, гинекология и репродукция**. 2018. Т. 12. № 4. С. 5-14. **[Scopus].**

12) **Белоусова В.С**. Проблемы имплантации и риски осложнений беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. / Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоусова В.С. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2017. Т. 16. № 2. С. 34-39. **[Scopus].**

13) **Белоусова В.С.** Клиническое значение toll-подобных рецепторов в патогенез преждевременных родов. / Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2016. Т. 15. № 1. С. 35-41. **[Scopus].**

14) **Белоусова В.С**. Прогнозирование поражений центральной нервной системы плода при преждевременных родах. / Стрижаков А.Н., Попова Н.Г., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Толкач Ю.И. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2016. Т. 15. № 2. С. 31-42. **[Scopus].**

15) **Белоусова В.С**. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. / Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Якушина Н.И. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2016. Т. 15. № 3. С. 24-31. **[Scopus].**

16) **Белоусова В.С.** Перинатальные исходы при преждевременных родах. / Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Подтетенев А.Д., Кузнецова Е.В., Толкач Ю.И. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2016. Т. 15. № 4. С. 7-12. **[Scopus].**

17) **Белоусова В.С.** Клиническое наблюдение успешной беременности при чистой форме дисгенезии гонад – синдроме Свайера. / Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Силаева Т.М., Белоусова В.С., Ломовцева М.М., Сейфуллаева Л.И. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2019. Т. 6. № 4. С. 225-228.

18) **Белоусова В.С**.Теоретическая оценка кислотной силы молекул дидрогестерона и прогестерона. / Бабкин В.А., Игнатов А.В., Андреев Д.С., Белоусова В.С., Абзальдинов Х.С., Заиков Г.Е. // Вестник Технологического университета. 2016. Т. 19. № 4. С. 5-9.

19) **Белоусова В.С**. Квантово-химический расчет молекул дидрогестерона и прогестерона методом AB INITIO. / Бабкин В.А., Игнатов А.В., Андреев Д.С., Белоусова В.С., Абзальдинов Х.С., Заиков Г.Е. // Вестник Технологического университета. 2016. Т. 19. № 5. С. 37-42.

20) **Белоусова В.С.** Экспрессия матриксной протеиназы 7 типа при ранней и поздней преэклампсии. / Ибрагимова С.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Зафириди Н.С. // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 28.1.

21) **Белоусова В.С**. Ранняя и поздняя тяжелая преэклампсия: факторы риска. / Ибрагимова С.М., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Гарибова П.Н., Павлова И.В. // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. № 2. С. 8-8b.

22) **Белоусова В.С**. Критические состояния плода – диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. / Афанасьева Н.В., Тимохина Е.В., Маренков В.В., Рябова С.Г., Самойлова Ю.А., Белоусова В.С., Спиридонова Н.В., Богомазова И.М. // В книге: Премия города Москвы в области медицины. Сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2019 году. под редакцией А.И. Хрипуна. 2019. С. 33.

23) **Белоусова В.С.** Особенности речевого развития детей, родившихся в состоянии гипоксии в зависимости от сроков родоразрешения. / Богомазова И.М., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Козлова Г.И., Кечина А.М., Мусаева Р.З. // Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя - 2020». Москва, 2020. с.102.

24) **Белоусова В.С.** Анализ показателей заболеваемости детей, родившихся в состоянии гипоксии в зависимости от сроков родоразрешения. / Богомазова И.М., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Козлова Г.И., Кечина А.М., Мусаева Р.З. // Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя - 2020». Москва, 2020. с.103.

25) **Belousova V.** Polymorphism of the cytokine genes IL-1β, TNF-α, IL-1Ra and preterm birth. / Belousova V., Strizhakov A., Svitich O., Bogomazova I. // Materials of 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction. ID 5867.

26) **Белоусова В.С.** Оценка степени гипоксии новорожденных при преждевременных родах. / Белоусова В.С., Толкач Ю.И., Богомазова И.М. // Материалы IX Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 2015. с.67-69.

27) **Белоусова В.С.** Гендерные различия перинатальных исходов преждевременных родов. / Белоусова В.С., Толкач Ю.И. // Материалы IX Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 2015. с.69-70.

28) **Белоусова В.С.** Анализ перинатальных сходов при преждевременных родах. / Стрижаков А.Н., Богомазова И.М., Белоусова В.С., Толкач Ю.И. //

Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 2014. с.174-176.

29) **Belousova V.** Polymorphism of IL-1β, TNF-α, IL-1Ra, IL-4 cytokine genes in pathogeneses of preterm delivery. / Belousova V., Strizhakov A., Svitich O., Timokhina E. // Materials of The 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). Vienna, 2017. P.79

30) **Belousova V.** The role of renin-angiotensin genes polymorphisms in yje etiology of early and late PE. / Timokhina E., Strizhakov A., Belousova V., Ibragimova S., Kurdzhiev S., Martirosyan Y.// Materials of The 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). Vienna, 2017. P.99

31) **Belousova V.** Preterm birth: caesarian section versus vaginal delivery. / Belousova V., Strizhakov A., Timokhina E., Bogomazova I. // Materials of The 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). Vienna, 2017. P.106

32) **Belousova V.** Postpartum maternal hemodynamics after normal delivery, preeclampsia and eclampsia: a prospective study. / Timokhina E., Kuzmina T., Strizhakov A., Pitskhelaiuri E., Belousova V. // Materials of The 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). Vienna, 2017. P.149-150

33) **Белоусова В.С.** Особенности течения раннего неонатального периода детей, родившихся в условиях гипоксии. / Богомазова И.М., Игнатко И.В., Карданова М.А., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Кечина А.М., Игнатова А.К., Желябина Е.С. // Материалы XXXI Международного конгресса с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний". Москва, 2018. С. 109-110

34) **Belousova V.** Cesarean section: perinatal indications. / Belousova V., Strizhakov A., Timokhina E., Davydov A. // Materials of XI World Congress of Perinatal Medicine. Moscow, 2013. P.700.

35) **Belousova V.** Optimal mode of delivery for newborns with very low birth weight. / Belousova V., Strizhakov A., Timokhina E., Bogomazova I. // Materials of XXVI European congress of perinatal medicine. St. Petersburg, 2018. ID 211

36) **Belousova V.** Features of anamnesis and course of pregnancy of patients who have given birth in a state of hypoxia of varying severity. / Strizhakov A., Bogomazova I., Ignatko I., Timokhina E., Belousova V., Kardanova M., Zheliabina E., Kechina A., Ignatova A. // Materials of XXVI European congress of perinatal medicine. St. Petersburg, 2018. ID 201

37) **Белоусова В.С.** Экспрессия гена каспазы-3 в плаценте при преждевременных и своевременных родах. / Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Кукина П.И., Песегова С.В.// Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 2020. с.19-20.

38) **Белоусова В.С.** Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах. / Белоусова В.С., Богомазова И.М. // Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя -2016». Москва, 2016. С.10-11.

39) **Белоусова В.С.** Клиническое значение полиморфизма гена цитокина IL-1β при преждевременных родах. / Белоусова В.С., Свитич О.А., Богомазова И.М. // Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 2017. С.353-354.

40) **Белоусова В.С.** Особенности перинатальных исходов у пациенток с преэклампсией. / Богомазова И.М., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Карданова М.А. // Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 2017. С.265-267.

41) **Белоусова В.С.** Оптимизация тактики ведения беременных с большими акушерскими синдромами. / Игнатко И.В., Лебедев В.А., Швырева Е.А., Тимохина Т.Ф., Чурганова А.А., Белоусова В.С. // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 2018. С.219-221.

42) **Белоусова В.С.** HELLP-синдром: факторы риска, особенности диагностики, перинатальные исходы. / Богомазова И.М., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Самашов Н.М. // Материалы XX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя -2019». Москва, 2019. С.13-14.

43) **Белоусова В.С.** Изменение экспрессии TLR у женщин с угрозой преждевременных родов. / Белоусова В.С., Кукина П.И., Стрижаков А.Н. // Сборник статей международной научно-практической конференции «Современное состояние и перспективы развития научной мысли». Уфа, 2017. С. 289-293.

44) **Белоусова В.С.** Факторы риска тяжелой преэклампсии с ранним и поздним дебютом. / Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н. Ибрагимова С.М.., Белоусова В.С., Гарибова П.Н., Павлова И.В. // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 2018. С.298-300.

45) **Белоусова В.С.** Гексопреналин. Геометрическое и электронное состояние. Кислотная сила. / Бабкин В.А., Андреев Д.С., Игнатов А.В., Белоусова В.С., Стоянов О.В., Заиков Г.Е. // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т.17. № 11. С. 15-17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
ВЖК- внутрижелудочковое кровоизлияние
ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ- искусственная вентиляция легких
КС- кесарево сечение
МПК- маточно-плацентарный комплекс
ПР- преждевременные роды
ПЦР- полимеразная цепная реакция
РДС- респираторный дистресс
СДР- сидром дыхательных расстройств
УЗИ- ультразвуковое исследование
ЭНМТ- экстремально низкая масса тела
CAS3 – каспаза-3

CAS8 – каспаза-8

COX- циклооксигеназа

CPAP (Constant Positive Airway Pressure, CPAP) - режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением

DAMPs (damage-associated molecular patterns) - молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями

IL- интерлейкин

PAMPs- патоген-ассоциированные молекулярные структуры

TLRs- toll-подобные рецепторы

TNF-α- фактор некроза опухоли

VNTR (variable number tandem repeat) - участок с варьирующим числом тандемных повторов

XIAP (X-inhibitors of apoptosis proteins) - ингибитор белков апоптоза, кодируемый Х- хромосомой