

## СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА, СОДЕРЖАНИЕ НЕОПТЕРИНА И КОРТИЗОЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

© Н.Ю. Каткова<sup>1</sup>, О.И. Бодрикова<sup>1</sup>, А.В. Сергеева<sup>1</sup>, Л.Д. Андосова<sup>1</sup>, К.А. Шахова<sup>1</sup>, И.М. Безрукова<sup>1</sup>, К.Б. Покусаева<sup>1</sup>, Н.К. Рыжова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», Дзержинск

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 60–70. doi: 10.17816/JOWD66360-70

Поступила в редакцию: 09.03.2017

Принята к печати: 28.04.2017

■ Преждевременные роды (ПР) — одна из наиболее актуальных и нерешенных проблем современного акушерства. В настоящее время идет активное изучение механизмов реализации спонтанных преждевременных родов. В литературе появляется все больше данных о роли нарушенного соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, неоптерина в реализации ПР. Многими авторами поддерживается теория о преимущественном плодовом факторе в инициации ПР. **Целью** нашего исследования явилось изучение особенностей состояния локального иммунного статуса, уровней неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов. **Материалы и методы.** Обследованы 77 пациенток, разделенных на две группы. В основную группу вошли 52 беременные с ПР. Основная группа была разделена на две подгруппы. Первую подгруппу (1А) составили 28 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) при отсутствии регулярной родовой деятельности. Вторая подгруппа (1В) была представлена 24 роженицами с развитием регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (истинные ПР). В контрольной группе оказались 25 женщин со своевременными родами. У всех пациенток определялся уровень экспрессии м-РНК генов врожденного иммунитета (*IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNF-α*, *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*) в цервикальном канале тест-системой «ИмуноКвантэкс», а также уровни содержания в сыворотке крови неоптерина и кортизола. Полученные результаты проанализированы стандартными статистическими методами. **Результаты.** Достоверных различий по уровням экспрессии большинства генов врожденного иммунитета между исследуемыми группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Изучение экспрессии генов *TLR4*, *GATA3* при разных вариантах ПР выявило достоверное их снижение ( $p < 0,05$ ) у пациенток с ПРПО (подгруппа 1А). К тому же именно в этой подгруппе был отмечен более высокий индекс воспаления ( $Me = 99,5\%$ ,  $p < 0,01$ ). Принципиальных различий в состоянии локального иммунного статуса между группами истинных преждевременных и своевременных родов не обнаружено. Анализ содержания неоптерина среди исследуемых показал достоверное его увеличение в основной группе (ПР) по сравнению с контролем ( $p = 0,0064$ ). При сравнении уровня неоптерина между различными вариантами ПР было обнаружено, что более высоким показателем обладали женщины с истинными ПР ( $p < 0,025$ ). Концентрация кортизола в исследуемых группах не имела принципиального различия в основной (группа ПР) и контрольной группах ( $p > 0,05$ ). При этом максимальное значение кортизола выявлено в подгруппе 1В (истинные ПР), что достоверно выше аналогичного показателя и в подгруппе 1А (с ПРПО), и в группе контроля ( $p < 0,01$ ). **Заключение.** Выявленные нами отличия в состоянии локального иммунного статуса при различных вариантах преждевременных родов свидетельствуют о разных механизмах инициации преждевременных родов. Вероятно, что соотношение *TLR4/GATA3* и ИВ определяют начало ПР. Уровень неоптерина можно использовать в качестве маркера развития ПР. Повышение кортизола определяет роль плодового фактора в развитии родовой деятельности.

■ **Ключевые слова:** преждевременные роды; локальный иммунный статус; ИмуноКвантэкс; неоптерин; кортизол.

## THE STATE OF THE LOCAL IMMUNE STATUS, THE CONTENT OF NEOPTERIN AND CORTISOL IN DIFFERENT VARIANTS OF PRETERM LABOR

© N.Yu. Katkova<sup>1</sup>, O.I. Bodrikova<sup>1</sup>, A.V. Sergeeva<sup>1</sup>, L.D. Andosova<sup>1</sup>, K.A. Shakhova<sup>1</sup>, I.M. Bezrukova<sup>1</sup>, K.B. Pokusayeva<sup>1</sup>, N.K. Ryzhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Perinatal Center of Dzerzhinsk, Dzerzhinsk, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):60-70. doi: 10.17816/JOWD66360-70

Received: 09.03.2017

Accepted: 28.04.2017

■ Premature labour (PL) is one of the most actual and unsolved problem of obstetrics. There are many data in the literature about the role of the disturbed ratio of pro- and antiinflammatory cytokines, neopterin in the implementation of PL. Many authors support the theory of the predominant fetus factor in the initiation of PL. **The goal** of our research is studying of the characteristics of the local immune status, neopterin and cortisol levels in various variants of preterm labour. **Materials and methods.** 77 patients were divided into 2 groups. The main group (52 pregnant women with PL) was also divided into 2 subgroups: the first (1A) subgroup consisted of 28 pregnant women with premature rupture of membranes (PROM) without regular labour contractions. Another subgroup (1B) was presented by 24 women with labour activity and unruptured amniotic sac (true PL). In the control group we included 25 women with term labour. The level of the expression of mRNA genes of a congenital immunity in a cervical canal by the test-system ImmunoQuantex (*IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNF2*, *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*), as well as serum levels of neopterin and cortisol. The results were analyzed by standard statistical methods. **Results.** There were no significant difference in the expression levels of most of the genes of innate immunity between the study groups ( $p > 0.05$ ). The investigation of expression of *TLR4*, *GATA3* genes in different types of PL revealed a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in patients with PROM (1A subgroup). In addition in the 1A subgroup the inflammation index was higher ( $Me = 99,5\%$ ,  $p < 0.01$ ). There were no fundamental difference in the state of the local immune status between groups of true preterm and term labour. Analysis of neopterin content among the subjects showed a significant increase in the main group (PL) compared with the control group ( $p = 0.0064$ ). The comparison of the neopterin level between different variants of PL had a higher index ( $p < 0.025$ ). The concentration of cortisol in the study groups had no principle difference from the main (PL) group and control group ( $p > 0.05$ ). The maximum cortisol level was found in the subgroup 1B (true PL), which is significantly higher than in the subgroup 1A (with PROM) and in the control group ( $p < 0.01$ ). **Conclusion.** The difference in the state of local immune status in different variants of premature labour demonstrates different mechanisms of initiation of preterm labour. It is likely that the ratio of *TLR4/GATA3* and index of inflammation determines the onset of preterm labour. The level of neopterin can be used as a marker of the onset of PL. The increase of cortisol determines the role of the fetus factor in the onset of labour.

■ **Keywords:** preterm labor; local immune status; ImmunoQuantex; neopterin; cortisol.

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из наиболее актуальных тем в современном акушерстве [1, 2]. Это обусловлено не только медицинской, но и социальной значимостью данной проблемы. ПР напрямую влияют на перинатальную заболеваемость и смертность. На долю недоношенных детей приходится 60–70 % случаев ранней неонатальной смертности, 50 % неврологических заболеваний, мертворождение среди недоношенных встречается в 8–13 раз чаще по сравнению с доношенными детьми [3, 4].

Несмотря на прогресс в оказании медицинской помощи, частота преждевременных родов за последние годы не имеет тенденции к снижению, а в некоторых странах даже отмечается рост этого показателя. В разных странах мира он варьирует от 5 до 18 %, в РФ составляет 6–15 % в различных регионах [5].

Согласно классификации преждевременные роды подразделяются на спонтанные (70–80 % всех преждевременных родов) и индуцированные (20–30 %), которые связаны с состоянием здоровья беременной и/или плода [6, 7]. Самопроизвольные роды могут начинаться как с развития регулярной родовой де-

ятельности при целом плодном пузыре (на их долю приходится около 40–50 % случаев), так и с преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при отсутствии регулярной родовой деятельности (около 50 %) [8, 9].

В настоящее время идет активное изучение механизмов развития спонтанных преждевременных родов. Так, по данным литературы, около 40 % преждевременных родов обусловлены инфекционными факторами [6, 8, 10]. Все больше появляется данных о роли синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и нарушении соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в реализации ПР инфекционного генеза [6, 11, 12]. Так, имеются сведения о том, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в содержимом цервикального канала свидетельствует о возможном риске ПР [13]. Однако изучение отдельных про- и противовоспалительных цитокинов не дает полного представления о состоянии локального иммунного статуса.

Одним из интегральных маркеров индукции клеточного иммунитета является неоптерин. Это промежуточный продукт в синтезе био-птерина, участвующего в активации лимфоци-

тов. Концентрация неоптерина в плазме крови отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов, стимулированных IFN- $\gamma$ . Определение его особенно важно при инфекционных заболеваниях, хронических воспалительных процессах, сопровождающихся активацией иммунной системы [14]. В литературе имеются данные о том, что уровень неоптерина значительно повышается перед родами (Margreiter R. et al., 1983; Tilg H. et al., 1987; Schutter V. et al., 1990). К тому же по уровню неоптерина описан способ прогнозирования прерывания беременности в первом триместре при урогенитальной инфекции [15].

Многие данные литературы указывают на то, что сам плод может генерировать сигнальные факторы, инициирующие родовую деятельность. Одна из таких теорий — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая. Подготовка к родам начинается с активации функции коркового вещества надпочечников плода, ответственного за синтез основных стероидов — ДГЭА-сульфата и кортизола [16]. Е.А. Чернуха и др., изучавшие гормональный гомеостаз при невынашивании беременности, отмечают быстрое увеличение активности надпочечников плода при угрозе прерывания беременности. Это подтверждалось повышением концентрации кортизола в плазме пуповинной крови у таких пациенток [17].

Таким образом, на данный момент понятия о едином механизме реализации спонтанных ПР не существует. Это объяснимо тем, что ПР представляет собой клинический синдром, характеризующийся полиэтиологичностью, хроническим течением процесса, участием плода в патогенезе и вовлеченностью генетических факторов и факторов окружающей среды [6].

На наш взгляд, для лучшего понимания этиопатогенеза спонтанных ПР целесообразно изучение их в зависимости от варианта развития: ПР, начавшиеся с ПРПО при отсутствии регулярной родовой деятельности, и ПР с регулярной родовой деятельностью при целом плодном пузыре (в нашем исследовании обозначены как истинные ПР).

Получение данных о состоянии локального иммунного статуса, содержании неоптерина и кортизола в сыворотке рожениц позволяет уточнить молекулярно-биологические и гормональные аспекты развития различных вариантов ПР.

*Целью* настоящего исследования явилось изучение особенностей локального иммунного статуса, содержания неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 77 рожениц, разделенных на две группы. Первую (основную) группу составили 52 пациентки с диагнозом «Спонтанные преждевременные роды на сроке 22–36 недель беременности». В соответствии с вариантами развития преждевременных родов основная группа была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу (1А) вошли 28 беременных с ПРПО при отсутствии регулярной родовой деятельности. Вторая подгруппа (1В) была представлена 24 роженицами с развитием регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (истинные ПР). Вторую группу (контрольную) составили 25 женщин со своевременными родами.

Едиными критериями включения во все группы были: одноплодная беременность и информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелые врожденные пороки развития плода, тяжелые экстрагенитальные заболевания матери, преэклампсия.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» в период с 2016 по 2017 г.

Для оценки локального иммунного статуса рожениц с началом родов мы забирали соскоб из цервикального канала стерильным одноразовым зондом. Полученный биоматериал исследовался тест-системой «ИммуноКвантэкс» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Метод основан на интегральной оценке экспрессии м-РНК генов врожденного иммунитета (*IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNF- $\alpha$* , *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*) и вычислении индекса воспаления (ИВ), по величине которого делалось заключение о наличии или отсутствии локальной воспалительной реакции. Значение ИВ больше 60 % оценивали как воспаление, при ИВ менее 50 % фиксировали отсутствие воспалительной реакции, диапазон 50–60 % отмечен как «нельзя исключить» (серая зона).

Определение концентрации в сыворотке неоптерина и кортизола проводилось методом ИФА на тест-системах IBL (Гамбург), «Вектор-

Бест» (Новосибирск). Кровь, забранную из локтевой вены при поступлении в стационар, центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 2000 об/мин и полученную сыворотку хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Анализ полученных данных проводился при помощи программ Microsoft Excel 2010 (надстройка AtteStat), STATISTICA 10 (StatSoft, Russia). Количественные уровни экспрессии генов представлялись в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного интервала (нижний (0,25) — верхний (0,75) квартили). Данные по концентрации неоптерина и кортизола представлены в виде  $M \pm m$ . Для определения достоверности различий между исследуемыми группами рассчитывался критерий Манна – Уитни.

### Результаты исследования

Возраст исследуемых женщин варьировал от 19 до 41 года и составил в среднем  $29,8 \pm 5,0$  года. Нами не было выявлено достоверных различий в группах по этому показателю ( $p > 0,05$ ).

Среди факторов риска по развитию ПР в основной группе были отмечены следующие: указания на преждевременные роды в анамнезе ( $p = 0,048$ ), два и более внутриматочных вмешательства ( $p = 0,013$ ), курение ( $p = 0,013$ ), нарушение жирового обмена ( $p = 0,048$ ), инфекции острые ( $p = 0,032$ ) и хронические ( $p = 0,047$ ).

Интересные данные нами были получены при изучении профиля экспрессии генов *IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNF- $\alpha$* , *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M* в клетках соскобов из цервикального канала. При использовании тест-системы «ИммуноКвантэкс» мы обнаружили, что определение отдельных показателей локального иммунного ответа не имеет прогностической ценности в плане развития ПР. Так, в нашем исследовании оказалось, что не было достоверных различий по уровням экспрессии генов *IL1B*, *TNF- $\alpha$* , *CD68*, *B2M* ни по группам исследуемых, ни внутри основных подгрупп ( $p > 0,05$ ). В то же время у пациенток с ПРПО без развития регулярной родовой деятельности (подгруппа 1А) значение экспрессии *TLR4* было достоверно ниже, чем в подгруппе 1В с истинными преждевременными родами ( $p = 0,037$ ). В контрольной группе уровень экспрессии *TLR4* оказался самым высоким из исследуемых групп и отличался от показателей подгруппы 1А ( $p = 0,021$ ), но не имел принципиальной разницы с данными подгруппы 1В ( $p = 0,408$ ).

Достоверная разница была выявлена нами по уровню экспрессии транскрипционного факто-

ра *GATA3*. Установлено, что минимальное его значение отмечалось в подгруппе 1А (с ПРПО), а максимальный уровень зафиксирован в подгруппе 1В ( $p = 0,012$ ), причем достоверной разницы между истинными преждевременными родами (подгруппа 1В) и своевременными родами (контрольная группа) по этому показателю не было ( $p > 0,05$ ).

Нами также получены статистические отличия в экспрессии генов *IL10* и *IL18* внутри основной группы. Так, в подгруппе с ПРПО (1А) значения данных показателей были достоверно ниже по сравнению с подгруппой 1В истинных ПР ( $p = 0,021$  и  $p = 0,025$  соответственно).

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

Данные по уровням экспрессии исследованных генов и индексу воспаления представлены в таблице 1.

При определении уровня неоптерина среди исследуемых групп нами обнаружено достоверное его увеличение в основной группе (группа ПР) по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,006$ ). Внутри основной группы также выявлены различия. Так, содержание неоптерина статистически выше в подгруппе с истинными ПР (1В), где его среднее значение составило  $8,89 \pm 1,65$  нмоль/л, в то время как в подгруппе с ПРПО (1А) данный показатель имел значение  $5,51 \pm 0,5$  нмоль/л ( $p = 0,025$ ). Стоит отметить, что достоверных различий в концентрации неоптерина в сыворотке крови пациенток с ПРПО (1А подгруппа) и своевременными родами (группа контроля) нами не зарегистрировано ( $5,51 \pm 0,5$  и  $4,44 \pm 0,42$  нмоль/л соответствен-

Таблица 1

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

Table 1

The expression levels of the investigated genes in the subgroups of preterm labor and the control group (median and interquartile range)

Ген/индекс воспаления (ИБ)	Основная группа (ПР, $n = 52$ )		$p^1$	Группа контроля, $n = 25$	Значение $p$	
	подгруппа 1А, $n = 28$	подгруппа 1В, $n = 24$			$p^2$	$p^3$
<i>IL1b</i>	5,55 (5,05–6,1)	5,75 (5,35–6,2)	0,435	5,9 (5,5–6,3)	0,148	0,406
<i>IL10</i>	2,55 (2,1–3,05)	3,1 (2,85–3,4)	<b>0,021</b>	2,9 (2,25–3,3)	0,205	0,477
<i>IL18</i>	4,6 (3,7–4,9)	5,1 (4,65–5,55)	<b>0,025</b>	4,9 (4,1–5,35)	0,088	0,464
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	3,85 (3,4–4,25)	4,1 (3,7–4,5)	0,061	4,0 (3,5–4,3)	0,570	0,714
<i>TLR4</i>	3,5 (3,2–3,7)	3,9 (3,4–4,25)	<b>0,037</b>	4,1 (3,5–4,3)	<b>0,021</b>	0,408
<i>GATA3</i>	3,6 (2,95–3,9)	4,2 (3,6–4,45)	<b>0,012</b>	4,05 (3,45–4,5)	<b>0,038</b>	0,618
<i>CD68</i>	4,5 (4,15–4,7)	4,85 (4,4–5,15)	0,057	4,7 (4,45–4,95)	0,169	0,589
<i>B2M</i>	5,6 (5,25–5,85)	5,7 (5,3–6,1)	0,904	5,9 (5,4–6,16)	0,117	0,668
ИБ (%)	99,5 (95,3–99,9)	27,2 (12,8–58,9)	<b>&lt; 0,01</b>	13,1 (10,5–17,7)	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&gt; 0,05</b>

ПР — преждевременные роды; ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек;  $p^1$  — значение между подгруппой с ПРПО (1А) и подгруппой с истинными ПР (1В);  $p^2$  — значение между подгруппой 1А и контрольной группой;  $p^3$  — значение между подгруппой 1В и контрольной группой.  
 $p^1$  — the value between the subgroup with PROM (1A) and a subgroup with true PL (1B);  $p^2$  — the value between the subgroup 1A and control group;  $p^3$  — the value between subgroup 1B and the control group

Таблица 2

Уровни неоптерина и кортизола в подгруппах с преждевременными родами и группой контроля ( $M \pm m$ )

Table 2

The levels of neopterin and cortisol in subgroups of preterm labor and the control group ( $M \pm m$ )

Показатель	Основная группа (ПР, $n = 52$ )		$p^1$	Группа контроля, $n = 25$	Значение $p$	
	подгруппа 1А, $n = 28$	подгруппа 1В, $n = 24$			$p^2$	$p^3$
Неоптерин (нмоль/л)	5,51 $\pm$ 0,5	8,89 $\pm$ 1,65	0,025	4,44 $\pm$ 0,42	0,146	< 0,01
Кортизол (нмоль/л)	377 $\pm$ 45,8	759 $\pm$ 58,1	< 0,01	503 $\pm$ 30,4	0,017	< 0,01

ПР — преждевременные роды; ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек;  $p^1$  — значение между подгруппой с ПРПО (1А) и подгруппой с истинными ПР (1В);  $p^2$  — значение между подгруппой 1А и контрольной группой;  $p^3$  — значение между подгруппой 1В и контрольной группой.  
 $p^1$  — the value between the subgroup with PROM (1A) and a subgroup with true PL (1B);  $p^2$  — the value between the subgroup 1A and control group;  $p^3$  — the value between subgroup 1B and the control group

но,  $p = 0,146$ ). При этом имелись значимые отличия в данном показателе у рожениц с истинными ПР (подгруппа 1В) — 8,89  $\pm$  1,65 нмоль/л и своевременными родами (группа контроля) — 4,44  $\pm$  0,42 нмоль/л ( $p < 0,01$ ). Данные по содержанию неоптерина в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Анализ уровня кортизола в исследуемых группах показал, что нет достоверной разницы по его содержанию в основной (группа ПР) и контрольной группах ( $p > 0,05$ ). Однако при сравнении каждого из вариантов ПР с группой своевременных родов были вы-

явлены статистические отличия. Так, самым высоким уровнем кортизола обладали пациентки с истинными ПР (подгруппа 1В) — 759  $\pm$  58,1 нмоль/л, в то время как среднее значение данного показателя в группе контроля составило 503  $\pm$  30,4 нмоль/л ( $p < 0,01$ ), в подгруппе с ПРПО — 377  $\pm$  45,8 нмоль/л ( $p < 0,01$ ). Пациентки с ПРПО (подгруппа 1А) обладали самым низким содержанием кортизола в сыворотке крови по сравнению и с подгруппой истинных ПР ( $p < 0,01$ ), и с группой контроля ( $p = 0,017$ ). Данные по уровням кортизола в исследуемых группах представлены в таблице 2.

## Обсуждение результатов

В настоящее время поиску причин и возможности прогнозирования ПР посвящено достаточно большое количество работ [1, 2, 6, 11, 12]. Однако, несмотря на очевидный прогресс в познании причин и методах профилактики ПР, многие вопросы остаются до конца не выясненными.

В литературе все больше появляется данных об ограниченных возможностях иммунной системы беременной к своевременному распознаванию и уничтожению этиологических агентов инфекции и роли синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в реализации ПР инфекционного генеза [11]. При ССВО локальное повреждение тканей вызывает совокупность системных реакций, одной из которых является дисфункция врожденного и приобретенного иммунного ответа. Она, в свою очередь, проявляется нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, что, по мнению многих авторов, может способствовать развитию ПР [6, 13].

Тем не менее единого взгляда на этот процесс нет. Так, при варианте ПР, начавшихся с ПРПО, с большей вероятностью ( $p < 0,01$ ) возможен высокий индекс воспаления. По данным отечественных и зарубежных авторов, наиболее распространенным патогенетическим механизмом развития ПРПО является инфицирование нижнего полюса плодного пузыря [9, 18]. При попадании патогенных агентов в организм в работу вступает первая линия иммунологической защиты, представленная элементами врожденного иммунитета. Первичный воспалительный ответ на патогены опосредован специфическими Toll-подобными рецепторами (*TLRs*), активация которых происходит при взаимодействии с клеточной стенкой микроорганизмов. Результатом этого взаимодействия является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов. Известно, что увеличение синтеза цитокинов в шейке матки приводит к лейкоцитарной инфильтрации и открытию шейки матки. Увеличивающаяся при этом активность протеаз вызывает дестабилизацию плодных оболочек и их преждевременный разрыв [19]. Участие *TLRs* в развитии преждевременных родов подтверждено многими исследованиями [20]. Так, В.Л. Тютюнник et al. в своем исследовании показали достоверное снижение экспрессии гена *TLR-4* в группе женщин с преждевременными родами, однако эта закономер-

ность выявлена при наличии дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища у данных пациенток [13].

По данным других авторов [21, 22], при преждевременных родах наблюдается увеличение экспрессии генов *TLR-4* и *TLR-2* непосредственно перед родами как в слизистой оболочке цервикального канала, так и в плацентарной ткани. Повышенная экспрессия *TLRs* приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, которые попадают в кровоток, в том числе и кровоток плода, и способствуют преждевременной активации кортикотропин-рилизинг-гормона и плацентарно-надпочечникового эндокринного каскада. Результатом этого является повышение тонуса матки и возможность развития преждевременных родов.

В нашем исследовании мы не получили достоверных различий между группами преждевременных родов и своевременных родов по величине экспрессии большинства генов врожденного иммунитета ( $p > 0,05$ ). Как известно, в норме при развитии физиологической беременности цитокины регулируют наступление родовой деятельности. Началу родов предшествует инфильтрация плаценты и окружающих материнских тканей различными цитокинами даже при отсутствии инфекции. Результатом этой активации является синтез провоспалительных цитокинов *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF* и простагландинов, стимулирующих сокращение матки [23].

В нашей работе оказалось, что достоверной разницы между основной и контрольной группами по экспрессии генов *TLR4*, *GATA3* выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что связано, по-видимому, с большой разнородностью синдрома ПР.

Однако изучение экспрессии генов *TLR4* и *GATA3* по подгруппам выявило принципиальные отличия в их содержании при разных вариантах развития ПР. Так, у пациенток подгруппы 1А (с ПРПО) экспрессия *TLR4* была достоверно снижена ( $p = 0,037$ ) по сравнению с подгруппой 1В (истинные ПР). Кроме того, имелись существенные однонаправленные отличия по этому показателю с контрольной группой ( $p = 0,021$ ). В то же время не было обнаружено принципиальных изменений в концентрации *TLR4* между подгруппой 1В (истинные ПР) и группой контроля ( $p > 0,05$ ). Похожая тенденция наблюдалась в отношении экспрессии гена *GATA3*, в этом случае минимальные значения наблюдались у пациенток подгруппы 1А ( $p < 0,05$ ). Между показателями уровня *GATA3* в подгруп-

пе 1В и группе контроля различий не отмечено ( $p > 0,05$ ).

В доступной нам литературе нет упоминаний о значимости индекса воспаления (ИВ) в развитии ПР. В нашем исследовании ИВ составил 99,5 % у женщин с ПРПО (подгруппа 1А), что достоверно выше ( $p < 0,01$ ) в сравнении с подгруппой 1В — 27,2 %. Одновременно с этим подгруппа 1В и группа контроля не отличались друг от друга ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, оказывается, что соотношение *TLR4/GATA3* и ИВ определяют начало ПР. Если процесс воспаления преобладает над противовоспалительными субстанциями, развивается каскад реакций, приводящий к ССВО и, как следствие, к ПРПО.

В случае истинных ПР, по-видимому, задействованы другие механизмы активации системы «мать – плацента – плод». Изучение их продолжается.

В отношении неоптерина, как интегрально-го маркера активации клеточного иммунитета, в литературе имеются данные о том, что его количество в крови беременной женщины коррелирует с гестационным сроком, а максимальное его значение при нормально протекающей беременности фиксируется перед родами [15, 24]. При этом есть исследования, которые указывают на возможность использования неоптерина в качестве маркера наступления ПР. Так, в своей работе D.B. Navolan et al. установили, что повышение уровня неоптерина в сыворотке крови беременных во II триместре более 8 нмоль/л ассоциировано с риском развития спонтанных ПР [24]. В нашем исследовании мы также обнаружили достоверно более высокий уровень содержания неоптерина у пациенток с ПР (основная группа) по сравнению с группой своевременных родов (контрольная) с  $p = 0,0064$ .

Имеются данные литературы о влиянии на макрофагальное звено иммунитета родового стресса. Так, при изучении уровня неоптерина в сыворотке крови рожениц и новорожденных отмечено превышение его нормативного показателя с более достоверным увеличением в крови новорожденных [25]. Родовой стресс испытывает организм как матери, так и новорожденного, так как макрофагальная система защиты активизируется не только при инфекционной или соматической патологии, но и при стрессорном воздействии. В ряде исследований отмечено, что активный синтез неоптерина усиливается при патологических состояниях плода и новорожденного [25, 26].

В нашей работе при сравнении содержания неоптерина у пациенток с различными вариантами ПР выяснилось, что достоверно более высоким показателем обладали женщины с истинными ПР ( $p < 0,025$ ). Именно в данной подгруппе нами зафиксировано самое высокое среднее значение неоптерина ( $8,89 \pm 1,65$  нмоль/л), которое к тому же статистически выше и в сравнении с группой контроля ( $p < 0,01$ ). Таким образом, мы можем рассматривать неоптерин в качестве маркера активации системы «мать – плацента – плод» и готовности к родам и плода и организма женщины.

В доступной нам литературе нет сведений о связи неоптерина и такого осложнения беременности, как преждевременное излитие вод. В нашем исследовании уровень неоптерина в подгруппе с ПРПО (1А) был достоверно ниже по сравнению с подгруппой истинных ПР ( $p = 0,025$ ) и не имел принципиальных различий с основной группой ( $p = 0,146$ ). Статистические отличия в уровнях неоптерина между пациентками с различными вариантами ПР подтверждают представление о разных механизмах инициации ПР и возможности использования неоптерина в качестве маркера наступления истинных ПР.

Одной из традиционных и поддерживаемых многими авторами теорий о начале родовой деятельности является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая теория [16, 17]. В соответствии с ней основная роль в генерации сигнальных факторов, приводящих к развитию родовой деятельности, принадлежит плоду. Подготовка к родам начинается с активации функции коркового вещества надпочечников плода, ответственного за синтез основных стероидов — ДГЭА-сульфата и кортизола. Плодовый кортизол проникает в околоплодные воды, в результате чего рецепторы на плодовых оболочках получают сигнал о необходимости синтеза простагландинов, участвующих в процессах подготовки и инициации родовой деятельности [16]. Авторы рассматривают роды как стресс. Интересное исследование провел S. Yael Hoffman et al. о возможности прогнозирования ПР по ультразвуковому определению объема плодовых надпочечников. Выяснено, что объем фетальных надпочечников у беременных, родивших впоследствии преждевременно, достоверно снижен по сравнению с беременными, родившими в срок [27]. Интенсивный расход стрессорных гормонов надпочечников у матери и плода перед рода-

ми и в родах настолько высок, что основная масса фетальной зоны коркового вещества надпочечников у плода исчезает в интранатальном периоде. Стресс (материнский и плодовой) рефлекторно усиливает синтез и концентрацию кортизола в крови матери, при этом стрессорными агентами могут выступать такие процессы, как гипоксемия, инфекция, плацентарная недостаточность, запуская тем самым родовой процесс [28].

В нашем исследовании выявлено, что самый высокий уровень кортизола зафиксирован у рожениц с истинными ПР ( $759 \pm 58,1$  нмоль/л), что достоверно отличает эту подгруппу (1В) от пациенток подгруппы 1А (с ПРПО) и группы контроля (своевременные роды),  $p < 0,01$ . Полученные результаты могут свидетельствовать о максимальной готовности плода и организма женщины к родам в варианте истинных ПР.

Имеются данные, что при плановом кесаревом сечении, произведенном при доношенной беременности до начала родовой деятельности, количество кортизола в пупочной артерии плода в десятки раз меньше, чем его уровень при спонтанно развившейся родовой деятельности. В этом случае плод рождается без стрессовой реакции и фетальная зона коркового вещества надпочечников плода уменьшается незначительно. Также имеются сведения о сниженном уровне кортизола при доношенной беременности, осложнившейся ПРПО на незрелых родовых путях, по сравнению с роженицами с самостоятельно развившейся родовой деятельностью [29].

Нами подтверждены данные литературы: пациентки в подгруппе с ПРПО (1А) имели статистически более низкое среднее значение кортизола —  $377 \pm 45,8$  нмоль/л по сравнению и с подгруппой 1В — истинными ПР ( $p < 0,01$ ) и с группой контроля ( $p = 0,017$ ). Таким образом, можно предположить, что в варианте развития ПР по типу ПРПО плодовой фактор не имеет главенствующего значения.

## Выводы

1. Исследование «ИммуноКвантэкс» у пациенток с ПР позволяет определить состояние локального иммунного статуса и вариант развития ПР.
2. У рожениц с ПР и ПРПО в иммунном ответе преобладает реакция воспаления со снижением уровня экспрессии TLR4 и синхронного снижения GATA3.

3. При истинных ПР нет различий в локальном иммунном статусе с роженицами, имеющими своевременные роды.
4. Уровень неоптерина статистически выше в основной группе (ПР) по сравнению с контрольной, что позволяет использовать его в качестве маркера развития ПР. У пациенток с истинными ПР зафиксировано максимальное значение неоптерина, что может свидетельствовать о полной готовности организма матери и плода к родам.
5. Уровень кортизола определяет роль плодового фактора в развитии родовой деятельности. Максимальный уровень данного показателя отмечен в подгруппе истинных ПР, а минимальное значение — в подгруппе с ПРПО, что указывает на отличия в инициации различных вариантов ПР.

## Литература

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8(2). – С. 4–10. [Savelieva GM, Shalina RI, Kurtser MA, et al. Preterm labor as the most important problem of modern obstetrics. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;8(2):4-10. (In Russ.)]
2. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 3–10. [Serov VN, Suhorukova O.I. Profilaktika prezhdevremennyh rodov. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014; (1):3-10. (In Russ.)]
3. Mattison D, Damus K, Fiore E, et al. Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatr Perinatal Epidemiol*. 2001;15(2):7-16.
4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: StatusPraesens, 2012. [Radzinskij VE. Akusherskaja agressija. Moscow: StatusPraesens; 2012. (In Russ.)]
5. Кокрановское руководство: Беременность и роды / ред. Г.Т. Сухих. – М.: Логосфера, 2010. [Kokranovskoe rukovodstvo: Beremennost' i rody. Ed by G.T. Suhih. Moscow: Logosfera; 2010. (In Russ.)]
6. Romero R, et al. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. In: *Textbook of Perinatal Medicine*. 2nd ed. Ed by A. Kurjak, F. Chervenak. NY; 2012.
7. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (протоколы лечения) // Проблемы репродукции. – 2015. – № 6. – С. 55–78. [Adamjan LV, Serov VN, Suhih GT, Filippov OS. Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologija (protokoly lechenija). *Problemy reprodukcii*. 2015;(6):55-78. (In Russ.)]



8. Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э.Ю., и др. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 12(3). – С. 12–18. [Kan NE, Sannikova MV, Amiraslanov EYu, et al. Clinical predictors in prognosis of premature rupture of membranes. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013;12(3):12-18. (In Russ.)]
9. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 160: premature rupture of membranes) *Obstet Gynecol*. 2016;127.
10. Власова Т.А., Вальдман С.Ф., Иванова Н.В., и др. Факторы риска и особенности ведения преждевременных родов // Репродуктивное здоровье женщины. – 2000. – № 2. – С. 153–160. [Vlasova TA, Valdman SF, Ivanova NV, et al. Faktory riska i osobennosti vedenija prezhdevremennyh rodov. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny*. 2000;(2):153-60. (In Russ.)]
11. Меджидова М.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., и др. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов // Проблемы репродукции. – 2016. – № 2. – С. 116–120. [Medzidova MK, Tyutyunnik VL, Kan NE, et al. The role of systemic inflammatory response syndrome in preterm labour development. *Problemy reprodukcii*. 2016;(2):116-20. (In Russ.)]
12. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. – М.: МИА, 2010. [Sidelnikova VM, Suhih GT. *Nevynashivanie beremennosti*. Moscow: MIA; 2010. (In Russ.)]
13. Тютюнник В.Л., Курчакова Т.А., Кан Н.Е., и др. Локальные факторы врожденного иммунитета в прогнозировании преждевременных родов // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 59–63. [Tyutyunnik VL, Kurchakova TA, Kan NE, et al. Local factors of innate immunity in the prediction of preterm birth. *Obstetrics and gynecology*. 2016;(10):59-63. (In Russ.)]
14. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановительные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355–390. [Sviridov EA, Telegina TA. Neopterin i ego vosstanovitel'nye formy: biologicheskaja rol i uchastie v kletochnom immunitete. *Uspеhi biologicheskoy himii*. 2005;45:55-90. (In Russ.)]
15. Патент РФ № 2281504/15.09.2004. Левкович М.А., Орлов В.И., Сизякина Л.П., Стояненко О.О. Способ прогнозирования угрозы прерывания беременности при урогенитальной инфекции. [Patent RUS No 2281504/15.09.2004. Levkovich MA, Orlov VI, Sizjakina LP, Stojanenko OO. Sposob prognozirovaniya ugrozy preryvaniya beremennosti pri urogenital'noj infekcii. (In Russ.)]
16. Жуковец И.В., Зарицкая Э.Н. Синтез стероидных гормонов во время беременности // Якутский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 96–98. [Zhukovec IV, Zarickaja JeN. Sintez steroidnyh gormonov vo vremja beremennosti. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2012;(2):96-8. (In Russ.)]
17. Чернуха Е.А. Родовый блок. – М.: Триада-Х, 2005. [Chernuha EA. Rodovyj blok. Moscow: Triada-X; 2005. (In Russ.)]
18. Петров С.Н. Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек и тактика ведения преждевременных родов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6. – № 1. – С. 50–52. [Petrov SN. The problem of premature ruptured membranes and management of preterm labor. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012;6(1):50-2. (In Russ.)]
19. Макаров О.В., Романовская В.В., Кузнецов П.А., и др. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза // Вестник РУДН. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 373–379. [Makarov OV, Romanovskaja VV, Kuznecov PA, et al. Immunologicheskie aspekty prezhdevremennyh rodov infekcionnogo geneza. *Vestnik RUDN. Medicina. Akusherstvo i ginekologija*. 2011;(6):373-9. (In Russ.)]
20. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J Reprod Immunol*. 2010;87(1-2):82-9. doi: 10.1016/j.jri.2010.06.158.
21. Adams Waldorf KM, Persing D, Novy MJ, et al. Pre-treatment with toll-like receptor 4 antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced preterm uterine contractility, cytokines, and prostaglandins in rhesus monkeys. *Reprod Sci*. 2008;15(2):121-7. doi: 10.1177/1933719107310992.
22. Макаров О.В., Бахарева И.А., Ганковская Л.В., и др. Молекулярные механизмы инфекционного невынашивания беременности // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 24–28. [Makarov OV, Bahareva IA, Gankovskaja LV, et al. Molekuljarnye mehanizmy infekcionnogo nevnashivaniya beremennosti. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2009;(2):24-8. (In Russ.)]
23. Osman I, Young A, Ledingham M, et al. Leukocyte density and proinflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod*. 2003;(9):41-5.
24. Navolan DB, Vladareanu S, Lahdou I, et al. Early pregnancy serum neopterin concentrations predict spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women. *J Perinatal Med*. 2016;44(5):517-22. doi: 10.1515/jpm-2015-0081.
25. Федерякина О.Б., Виноградов А.Ф., Горшкова М.А., и др. Уровень неоптерина в сыворотке крови у до-

- ношенных новорожденных в процессе их адаптации к внеутробной жизни // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 13–15. [Federjakina OB, Vinogradov AF, Gorshkova MA, et al. Uroven' neopterina v syvorotke krovi u donoshennyh novorozhdennyh v processe ih adaptacii k vneutrobnoj zhizni. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2013;(3):13-5. (In Russ.)]
26. Логинова И.Г., Эстрин В.В. Содержание неоптерина у новорожденных с респираторными нарушениями и перинатальными поражениями ЦНС // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 4. – С. 23–24. [Loginova IG, Jestrin VV. Soderzhanie neopterina u novorozhdennyh s respiratornymi narushenijami i perinatal'nymi porazhenijami CNS. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2008;(4):23-24 (In Russ.)]
27. Yael Hoffman S, Lee L, Thomas AM, et al. Fetal adrenal gland volume and preterm birth: a prospective third-trimester screening evaluation. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. 2016;(10):1552-5. doi: 10.3109/14767058.2015.1059811.
28. Petraglia F, Imperatore A, Challis JR. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. *Endocrine Reviews*. 2010;31(6):783-816. doi: 10.1210/er.2009-0019.
29. Аржаева И.А. Патогенетическое обоснование акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин: дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2014 [Arzhaeva IA. Patogeneticheskoe obosnovanie akusherskoj taktiki pri prezhdevremennom izlitiu okoloplodnyh vod u pervoberemennyh zhenshin. [dissertation] Volgograd; 2014. (In Russ.)]

#### ■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

*Надежда Юрьевна Каткова* — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей. ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород.  
**E-mail:** katkova\_nu@inbox.ru.

*Ольга Игоревна Бодрикова* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей. ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород. **E-mail:** olga.bodrikova@mail.ru.

*Анжелика Вячеславовна Сергеева* — канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии. ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород.  
**E-mail:** sergeeva-av2013@yandex.ru.

*Лариса Дмитриевна Андосова* — д-р мед наук, доцент кафедры лабораторной и клинической диагностики факультета повышения квалификации врачей. ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород.  
**E-mail:** larisa-andosova@yandex.ru.

*Ксения Андреевна Шахова* — канд. мед. наук, доцент кафедры лабораторной и клинической диагностики факультета повышения квалификации врачей. ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород. **E-mail:** kontclin@mail.ru.

*Ирина Михайловна Безрукова* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей. ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород. **E-mail:** irinkabesrukova89@mail.ru.

*Nadezhda Yu. Katkova* — MD, DSc, Head of the Department of obstetrics and gynecology of the Faculty of Doctors' Advanced Training. Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia. **E-mail:** katkova\_nu@inbox.ru.

*Olga I. Bodrikova* — PhD Student, Department of obstetrics and gynecology of the faculty of advanced training of doctors. Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia.  
**E-mail:** olga.bodrikova@mail.ru.

*Anzhelika V. Sergeeva* — DM, Associate professor Department of epidemiology. Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia. **E-mail:** sergeeva-av2013@yandex.ru.

*Larisa D. Andosova* — DM, Associate professor Department of Laboratory and clinical Diagnostics, Faculty of Doctors' Advanced Training. Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia. **E-mail:** larisa-andosova@yandex.ru.

*Ksenia A. Shahova* — DM, Associate professor Department of Laboratory and clinical Diagnostics, Faculty of Doctors' Advanced Training. Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia. **E-mail:** kontclin@mail.ru.

*Irina M. Bezrukova* — PhD Student, Department of obstetrics and gynecology of the faculty of advanced training of doctors. Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia.  
**E-mail:** irinkabesrukova89@mail.ru.

**■ Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

*Ксения Борисовна Покусаева* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей. ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород. **E-mail:** pokusaeva.kseniya@mail.ru.

*Надежда Константиновна Рыжова* — канд. мед. наук, главный врач. ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», Дзержинск. **E-mail:** rnk71@mail.ru.

---

*Kseniya B. Pokusaeva* — PhD Student, Department of obstetrics and gynecology of the faculty of advanced training of doctors. Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia. **E-mail:** pokusaeva.kseniya@mail.ru.

*Nadezhda K. Ryzhova* — MD, Head. Perinatal Center of Dzerzhinsk, Dzerzhinsk, Russia. **E-mail:** rnk71@mail.ru.