

На правах рукописи

Мусалаева Индира Омаровна

**ИНФЕКЦИОННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
В ПРОГНОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, доктор медицинских наук, профессор

**Костин
Игорь Николаевич**

Официальные оппоненты:

зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», главный врач ГБУЗ Московской области «Московский областной перинатальный центр», доктор медицинских наук, профессор

**Серова
Ольга Фёдоровна**

зав. кафедрой акушерства и гинекологии №3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

**Лебеденко
Елизавета Юрьевна**

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1).

Защита диссертации состоится «01» марта 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ РУДН – <https://dissovet.rudn.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

**Ученый секретарь
Диссертационного совета ПДС 0300.017**
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преждевременные роды (ПР) остаются одной из наиболее актуальных и нерешенных проблем практического акушерства и неонатологии, основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире (Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Visser L. et al., 2019; Hassan M.F. et al., 2020). Около 75% перинатальной и 35% неонатальной смертности являются следствием недоношивания. Частота ПР в Европе варьирует от 5,3% (Латвия) до 14,7% (Кипр). В глобальном масштабе недоношенность снижает качество жизни индивидуума, уменьшая ее продолжительность в связи с расстройствами здоровья в будущем, включая инвалидность (Wagura P. et al., 2018).

Существует множество теорий причин ПР (Porpora M.G. et al., 2019). По данным Радзинского В.Е. и соавт. (2018), ПР – это синдром, который имеет многофакторную зависимость. Ряд авторов считают одной из значимых причин ПР микробно-индуцированное воспаление (Boyle A.K. et al., 2017; Gilman-Sachs A. et al., 2018). По их мнению, воспаление инициирует выработку простагландинов в шейке матки, которые способствуют ее деколлагенизации и началу сократительной деятельности (Myntti T. et al., 2017; Pandey M. et al., 2017). В системной воспалительной реакции организма активно участвуют белки острой фазы (Малявская С.И. и соавт., 2018; Huang S. et al., 2020). Один из них – С-реактивный белок (СРБ) - синтезируется в печени в ответ на выработку макрофагами интерлейкина-6 (ИЛ-6). Определение уровня СРБ – неинвазивный и безопасный метод оценки активности воспалительных процессов у матери и плода, чувствительный маркер, концентрация которого растет при развитии системного воспалительного ответа на инфекционный процесс (Ershov A.V. et al., 2019).

По мнению некоторых исследователей, ключевой клеточной органеллой, запускающей ответ на стрессовую ситуацию на уровне клетки, является эндоплазматический ретикулум (ЭР) (Addinsall A.B. et al., 2018). Его гомеостаз регулируется сложной антиоксидантной системой, которая включает в себя селенопротеины, в том числе селенопротеины S и N. В этом семействе особо выделяют селенопротеин S (SEPS1), ибо он вовлечен в иммунные и воспалительные сигнальные пути. Селенопротеины и ЭР играют ключевую роль в воспалительных реакциях. Селенопротеин S можно рассматривать как мембранный протеин, предотвращающий стрессовый ответ на активацию воспалительного каскада (Gladyshev V.N et al., 2016; Ye Y. et al., 2018).

Комитетом по номенклатуре генов приняты обозначения селенопротеина S символами *SELENOS*, *SELS*, *SEPS1*, *VIMP*. Показано (Curran J.B et al., 2005), что функциональный полиморфизм одного нуклеотида в гене *SEPS1* в определенной области (*G-105A*, *rs28665122*) ухудшает экспрессию *SEPS1* и усиливает продукцию воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , ИЛ-6 и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β). Поскольку эти же маркеры

воспаления повышаются и при ПР (Pandey M. et al., 2020; Zhao Li. W. et al., 2020), можно предположить, что генетический полиморфизм, влияющий на транскрипцию и уровень экспрессии гена *SEPS1*, может способствовать развитию и прогрессированию ассоциированных с воспалением механизмов, значимых для патогенеза ПР.

В последнее время активно изучаются генетические механизмы, предопределяющие риск ПР (Zhang G. et al., 2018; Elias D. et al., 2020; Couceiro J. et al., 2021). Выявлена корреляция полиморфизма генов ИЛ-1 β , толл-подобных рецепторов с невынашиванием беременности и развитием ПР (Liassides C. et al., 2019; Han S.H. et al., 2020). Для полиморфизма гена *SEPS1 G-105A (rs28665122)* показана корреляция с риском возникновения ПР у китайцев: средне-популяционная частота выявления носительства аллеля А гена *SEPS1* в китайской популяции составляет 6%, причем встречаемость гетерозигот достигает 11,1%, гомозигот АА – не превышает 0,2% (Wang Y. с соавт., 2013). Распространенность этого полиморфизма в России не изучалась, и надо принимать во внимание, что в зависимости от этнической принадлежности и особенностей влияния экзогенных факторов реализация генетических детерминант может существенно различаться (Oliveira K.A. et al., 2018; Porpora M.G. et al., 2019).

СРБ как маркер угрозы ПР кодируется соответствующим геном *CRP*, у которого описано большое количество полиморфных вариантов (Царенюк С.Ю. и соавт., 2017; Малявская С.И. и соавт., 2018; Ershov A.V. et al., 2019). Встречаемость полиморфизма *C3872T* гена *CRP* в России была изучена в когортах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями печени, первичным рожистым воспалением (Минушкина Л.О. и соавт., 2017). Исследователи исходили из того, что в основе атеросклеротического поражения сосудов, рожистого воспаления и заболеваний печени вирусной этиологии лежит воспалительный процесс (Прудников А.Р. и соавт., 2018; Патлусов Е.П. и соавт., 2019). Определение уровня СРБ ныне входит в Клинические рекомендации МЗ РФ «Преждевременные роды» (2020). Однако данных о взаимосвязи носительства полиморфизма *C3872T* гена *CRP* и ПР в настоящее время нет.

Степень разработанности темы. Несмотря на многочисленные исследования, вопрос о механизмах развития ПР остается открытым и в популяционном, и в индивидуальном аспекте (Pokras S. et al., 2018; Di Renzo G. et al., 2018; Merinopoulou E. et al., 2019). Доказано, что для снижения частоты ПР профилактические мероприятия более эффективны в сравнении с лечебными (Kyvernitakis I. et al., 2018; Berger R. et al., 2019). Большое число разноплановых исследований были посвящены вопросам обследования женщин и выделения групп риска развития ПР, однако существенного снижения частоты последних добиться не удалось (Радзинский В.Е. и соавт. 2017; Gioan M. et al., 2018). Усложняет разработку профилактических мероприятий ПР их мультифакторная этиология (Pandey M. et al., 2017; Rittenschober-Bohm J. et al., 2019), а также трудности индивидуального подхода к идее стратификации.

Все вышеизложенное определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования – повысить эффективность персонифицированного прогнозирования преждевременных родов.

Для ее выполнения были поставлены следующие **задачи**:

1. Выявить клинико-социальные особенности женщин, родивших преждевременно.
2. Определить клинико-лабораторные предикторы риска преждевременных родов, статистически значимые для создания модели математического прогнозирования.
3. Изучить частоту встречаемости полиморфных вариантов генов *SEPS1* и *CRP* у женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами.
4. Изучить взаимосвязь носительства полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* с развитием акушерских осложнений у матерей, а также неонатальных заболеваний у их новорожденных.
5. Изучить возможность использования фактора носительства полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* и полиморфного варианта *C3872T* гена *CRP* для математического прогноза риска преждевременных родов.
6. Разработать научно обоснованную балльную шкалу персонифицированного прогноза преждевременных родов и оценить её эффективность.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, существенно обогащающая концепцию патогенеза реализации «инфекционного сценария» ПР, выявлены качественно новые его закономерности. Установлено, что носительство полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* беременных может выступать патогенетически значимым конфаундером формирования истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) и развития врожденной пневмонии у новорожденных.

Определены клинические, лабораторные и генетические предикторы риска ПР, построена модель его прогноза, на основании которой разработана балльная прогностическая шкала. Доказана перспективность применения предложенного инструмента прогноза индивидуального риска в клинической практике (чувствительность – 76,2%, специфичность – 84,6%; кросс-проверка модели – 74,6%).

Теоретическая и практическая значимость исследования. Расширены современные представления о роли инфекционных и генетических факторов в патогенезе преждевременных родов, доказана их взаимосвязь. Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы инфекционного скрининга и генетического исследования.

Предложен эффективный инструмент математического прогноза риска преждевременных родов, обоснованы персонифицированные критерии выделения групп риска с использованием балльной прогностической шкалы. Разработан удобный для практикующего врача алгоритм

стратификации беременных, позволяющий экономить время и средства за счет целенаправленной работы с контингентом группы высокого риска.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в 2015-2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) – в родильном доме ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Л.Н. Есипова), на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, в родильном доме №32 (зав. филиалом №2 «Родильный дом с женскими консультациями» ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ – Е.Ю. Семейкина), в филиале ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» – «Перинатальный центр» (гл. внештатный специалист по акушерству и гинекологии г. Москвы, зав. филиалом – к.м.н. А.С. Оленев).

Исследование было когортным и проспективным. Критериями включения в исследование явились: ПР одноплодной беременностью, живорождение, информированное добровольное согласие на все необходимые лечебно-диагностические мероприятия. Критерии исключения: экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, тяжелая преэклампсия, пороки развития внутренних органов у матери, врожденные пороки развития плода, беременность, наступившая после применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, мертворождение, отказ от необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Всего в исследование вошли 65 женщин с ПР, произошедшими на сроках беременности от 22 до 37 недель (основная группа). В зависимости от срока родоразрешения они были стратифицированы на три подгруппы: 22–27/6 недели (n=21), 28–32/6 недели (n=22), 33–36/6 недель (n=22). Контрольную группу составили 65 женщин, родивших в срок 37-42 недели.

Всех беременных обследовали в соответствии с приказом №572н Минздрава России от 01.11.2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Для решения поставленных задач были проанализированы 130 комплектов медицинской документации («Обменная карта беременной, роженицы и родильницы») и/или «Индивидуальная карта беременной и родильницы», «История родов», «История развития новорожденного»). Анамнестические данные каждой беременной и ее новорожденного выкопировывали из медицинской документации в анкету, содержащую 107 пунктов, включавших паспортные данные, сведения об образовании, социальном и семейном положении, вредных привычках, перенесенных и сопутствующих ЭГЗ, менструальной функции, особенностях половой жизни, перенесенных гинекологических заболеваниях, детородной функции (паритет, интергенетический интервал, сведения о предшествовавших беременностях и их исходах), осложнениях настоящей беременности.

Для установления срока гестации настоящей беременности ориентировались на дату первого дня последней менструации при регулярном менструальном цикле и данные ультразвукового исследования (УЗИ) в первом триместре. При анализе течения беременности отмечали наличие раннего токсикоза, преэклампсии, анемии, многоводия и маловодия, ИЦН, угрозы прерывания беременности, гестационного сахарного диабета (ГСД), ПРПО. Оценивали характер течения родов, вмешательств на всех их этапах, постнатальные исходы, частоту заболеваний новорожденных и объем мероприятий, проводимых в раннем неонатальном периоде.

Карта выкопировки из истории развития новорожденного включала антропометрические показатели, данные о состоянии ребенка по шкале Апгар на первой и пятой минуте после рождения, оказании первичной реанимационной помощи, регистрации заболеваний в период нахождения в родильном доме, продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или вспомогательных режимов поддержки дыхания (CPAP), перевод на второй этап выхаживания.

Воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта диагностировали на основании жалоб, данных анамнеза, осмотра слизистой оболочки влагалища и шейки матки с помощью зеркал, результатов микроскопического, бактериологического и молекулярно-биологического исследований отделяемого из цервикального канала и влагалища.

Материал для микроскопического исследования брали из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища. Бактериоскопию проводили световым микроскопом с использованием иммерсионной системы. С помощью бактериологического исследования определяли количественный и качественный состав микрофлоры нижнего отдела полового тракта. Отрицательным считали результат при отсутствии роста на всех питательных средах в течение 72 часов.

Состояние микробиоты влагалища расценивали как нормоценоз, если во влагалищном отделяемом доминировали лактобациллы, а условно-патогенные микроорганизмы выявлялись в титре менее чем 10^4 КОЕ/мл. Диагноз бактериального вагиноза устанавливали согласно критериям Амсель, диагноз вагинита - на основании жалоб, клинических проявлений, данных микроскопического (повышение количества лейкоцитов во влагалищном содержимом, нарушение соотношения лейкоцитов и эпителиальных клеток) и бактериального исследований, ПЦР-диагностики.

Для исследования на наличие бактериальных и вирусных инфектов с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) методики взятия материала, транспортировки и хранения соответствовали «Методическим рекомендациям по взятию, транспортировке, хранению и пробоподготовке биологического материала для ПЦР-диагностики», разработанными Центральным научно-исследовательским

институтом эпидемиологии МЗ РФ (Москва, 2003). Материалом для исследования служило отделяемое из половых органов, выявляли наличие таких возбудителей как *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*.

Ультразвуковая фетометрия была проведена всем беременным. Эхографически определяли структуру и локализацию плаценты, количество околоплодных вод, фетометрические показатели. Для трансвагинальной цервикометрии использовали датчик с частотой 7,5 МГц. Оценивали длину сомкнутой части цервикального канала, размер диастаза внутреннего зева в миллиметрах.

В группе пациенток с ПР было проведено морфологическое исследование последов, которое включало органометрию, макрометрию и гистометрию. Вычисляли плацентарно-плодовый коэффициент.

Всем женщинам, включенным в исследование, на базе межкафедральной учебно-научной лаборатории молекулярных методов исследования МИ РУДН (зав. лабораторией - д.б.н., доцент М.М. Азова) проводили исследование на носительство полиморфных вариантов *G-105A* гена *SEPS1* (по методике, выполненной на кафедре биологии и общей генетики МИ РУДН, зав. кафедрой - д.б.н., доцент М.М. Азова) и полиморфного варианта *C3872T* гена *CRP*. Выделение ДНК выполняли на базе Научно-образовательного центра коллективного пользования РУДН.

30 пациенток контрольной группы с момента постановки на учет по беременности были обследованы на С-реактивный белок в сроке до 20 недель, а также методом ПЦР на наличие в отделяемом половых органов *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia Trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*. 35 пациенток контрольной группы вошли в исследование после своевременных родов согласно критериям включения и исключения, при этом данные были получены при анализе медицинской документации.

Статистическую обработку массива данных выполняли с помощью электронных таблиц «SPSS» и пакета прикладных программ STATISTICA® фирмы StatSoft® Inc. (США) (серийный номер AXAR802D898511FA). Для количественных параметров определяли среднее значение, среднеквадратическое отклонение, медиану, интерквартильный размах, 95% доверительный интервал, для качественных данных – относительные показатели (%). Для оценки распределения количественных данных использовали тест Колмогорова-Смирнова.

При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах использовали t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – тест Манна-Уитни и метод Круаскала-Уоллиса. При сравнении дихотомических показателей между независимыми выборками и установления различий между ними использовали метод Хи-квадрат (χ^2), а также критерий Фишера. За уровень статистической значимости принимали значения

$p < 0,05$. В ходе определения факторов риска ПР рассчитывали отношение шансов (ОШ). Для построения прогностической шкалы применяли многофакторный анализ, метод бинарной логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Предикторами индивидуального риска преждевременных родов следует считать: возраст беременной старше 35 лет (ОШ=4,17; 95% ДИ 1,7-10,2); носительство полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* (ОШ=2,7; 95% ДИ 1,2-6,1); наличие в анамнезе невынашивания беременности (ОШ=5,7; 95% ДИ 2,0-16,4); в период гестации – развитие угрозы прерывания беременности (ОШ=9,08; 95% ДИ 3,22-25,59), повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у матери (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,1-4,8), выявление в цервикальном канале *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* методом ПЦР и/или *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* при бактериологическом исследовании во влагалищном отделяемом (суммарно ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,9-8,8).

2. Носительство полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* у беременных может рассматриваться как патогенетически значимый конфаундер риска реализации «инфекционного сценария» преждевременных родов, о чем свидетельствует его взаимосвязь с истмико-цервикальной недостаточностью ($p < 0,001$; ОШ=2,57; 95% ДИ 2,34-13,24) и преждевременным разрывом плодных оболочек ($p = 0,01$; ОШ=2,70; 95% ДИ 1,19-6,13), а также врожденной пневмонией у новорожденных ($p = 0,001$; ОШ=4,02; 95% ДИ 1,77-9,14).

3. Разработанная балльная шкала прогноза индивидуального риска ПР позволяет формировать среди беременных группу высокого риска с учетом его клинико-лабораторных и генетических предикторов, обосновать необходимость углубленного обследования и оздоровления женщин, повысить эффективность целенаправленных профилактических мероприятий.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Настоящая работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом материалов исследования, применением современных методов статистической обработки данных и публикациями. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы содержательностью первичного материала, доскональностью его количественного и качественного анализа, системностью исследовательских процедур.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику консультативно-диагностического отделения филиала ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» – «Перинатальный центр» и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН.

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, глава Программа, объект и методы исследования, три главы с изложением результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов), заключения и приложений. Список литературы включает 156 источников, в том числе 36 – на русском языке, 120 – на иностранных. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 9 рисунками.

Автором лично определены направление диссертационной работы, цель и задачи исследования, самостоятельно изучена отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, осуществлён сбор анамнестических и клинических данных, выполнены их статистическая обработка и оформление в виде публикаций и рукописи данной работы. Все представленные в диссертации выводы и научные положения автором получены лично.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 – в журнале, включенном в международную базу данных Scopus, тезисы с результатами одной работы размещены на платформе Web of Science.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что возраст женщин в изучаемой когорте колебался в диапазоне от 19 до 41 года. Средний возраст в группе с ПР составил $32,0 \pm 1,5$ года, в группе с доношенной беременностью (ДБ) – $28,7 \pm 1,4$ года ($p < 0,05$). Наибольшую долю составили пациентки в возрасте от 26 до 30 лет (в группе с ПР – 43,1%, в группе с ДБ – 33,8%, $p > 0,1$). Каждая третья беременная с ПР была старше 35 лет (37,0%), младше 25 лет – только 3,1%, в то время как в группе с ДБ – 12,3% и 26,2% соответственно. Полученные результаты подтверждают точку зрения, что женщины старшей возрастной группы имеют повышенный риск ПР, а также неблагоприятных исходов родов (Fuchs F. et al., 2018).

Согласно современным представлениям, избыточная масса тела и ожирение связаны с высоким риском ПР, а дефицит массы тела до беременности - напротив, с низким риском недонашивания (Pigatti S.F. et al., 2018; Granese R. et al., 2019). При оценке антропометрических показателей в ходе настоящего исследования установлено, что 11,5% обследованных женщин при постановке на учет имели избыточную массу тела, причем в группе с ПР пациенток с ожирением было в 6,5 раза больше (20% против 3,2%, $p = 0,003$).

Статистически значимых межгрупповых различий по брачному состоянию выявлено не было ($p = 0,91$): в группе с ПР не состояли в браке 15,4% пациенток, в группе с ДБ – 16,9%.

Зарубежные специалисты не отмечают связи между уровнем образования матери и частотой ПР (Soltani M. et al., 2019), но в тоже время считают, что у женщин с высоким уровнем благосостояния риск ПР ниже, даже после учета индивидуальных факторов (Granese R. et al., 2019; Riley C. et al., 2019). В ходе проведенного исследования различий в доле женщин с высшим образованием в сравниваемых группах не установлено (соответственно 83,1% против 72,3%, $p=0,14$), однако среди родивших преждевременно удельный вес женщин со средне-специальным образованием оказался меньше в 5,6 раз (4,6% против 26,2%, $p=0,001$), а каждая десятая (10,8%) имела лишь среднее образование (в контроле таковых не было, $p<0,05$).

Негативное влияние курения на течение гестации в целом признается и как фактор риска ПР (Титова О.Н. и соавт., 2017; Kondracki A.J. et al., 2019; Soneji S. et al., 2019). Четыре (6,2%) пациентки основной группы курили во время беременности, в контрольной группе таких не было ($p=0,042$). Вместе с тем, доля женщин, которые курили до беременности, в группе ПР оказалась в 2,1 раза больше по сравнению с группой ДБ (23,1% против 10,8%, $p=0,06$).

Полученные данные о том, что суммарный удельный вес пациенток с самопроизвольными и медицинскими абортами, неразвивающейся беременностью в анамнезе в основной группе оказался в 4,2 раза больше по сравнению с контролем (соответственно 32,3% и 7,7%, $p < 0,001$), не противоречат точке зрения многих авторов, считающих, что женщины с репродуктивными потерями в анамнезе имеют больший риск ПР при последующих беременностях (Радзинский В.Е. и соавт., 2018; Granese R. et al., 2019; Magnus M.C et al., 2019; Omani-Samani R. et al., 2019).

Известно, что анемия оказывает неблагоприятное воздействие на течение беременности и может стать одним из факторов риска ПР (Kumari S. et al., 2019). В настоящем исследовании выявлена тенденция влияния анемии на частоту ПР (соответственно 40% против 24,6%, $p=0,078$). Вместе с тем, у женщин основной группы отмечена значимо более низкая частота болезней сердца и сосудов (пролапс митрального клапана 1 степени, варикозное расширение вен нижних конечностей) – 3,1% против 23,1% в контрольной группе ($p<0,05$).

Проведенный анализ выявил наличие в анамнезе у пациенток с ПР ряд гинекологических заболеваний, которые отсутствовали у женщин контрольной группы: эндометриоз (10,8%, $p=0,008$), бесплодие (6,2%, $p=0,04$), операции по поводу опухолей яичников, таких как цистаденома и тератома (12,3%, $p=0,004$). Полученные результаты созвучны мнению авторов, утверждающих, что нарушения репродуктивного здоровья женщин и гинекологические заболевания влияют на риск недонашивания беременности (Байдуйсенова А.Н. и соавт., 2017).

Общепризнанными факторами риска ПР являются угроза прерывания беременности, ИЦН, невынашивание беременности в анамнезе, ГСД. В настоящем исследовании в группе женщин с ПР у 49,2% имела место ИЦН (в контрольной группе таких пациенток не было, $p<0,001$), у них в 3,6 раза чаще в сравнении с контролем отмечали ПРПО (44,6% против 12,3%,

$p < 0,001$), в 5,6 раза чаще отмечали угрозу прерывания беременности (43,1% против 7,7%, $p < 0,001$) и в 5 раз чаще устанавливали диагноз ГСД (15,4% против 3,1%, $p = 0,02$). Вполне объяснимо, что в группе с ПР частота тазового предлежания составила 21,5% (в контрольной группе таких наблюдений не было, $p < 0,001$). Эти данные подтверждают мнение некоторых авторов, считающих, что тазовое предлежание чаще встречается у пациенток, родивших преждевременно, и оно чаще сопровождается ПРПО (Toijonen A.E. et al., 2020).

Несмотря на сохраняющиеся контраргументы по вопросу влияния инфекционного фактора на недонашивание беременности, инфекционная теория патогенеза ПР остается одной из основных (Brown R.G. et al., 2019; Kanninen T.T. et al., 2019; Manning R. et al., 2019; Miyoshi Y. et al., 2020). Авторами ряда работ приведены доказательства роли *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и условно-патогенной флоры в этиологии ПР. В противовес этому существует мнение исследователей, опровергающих инфекционную теорию (Lee A.C. et al., 2019; McClure E.M. et al., 2019). Результаты настоящего исследования показали, что только в основной группе были выявлены пациентки с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе (13,8%), а женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела гениталий и ИППП в анамнезе среди в этой группе было в 2,2 раза больше, чем в контрольной (соответственно 40% и 18,5%, $p < 0,05$).

При сравнительном анализе результатов МАНК и ПЦР установлено, что у женщин, родивших преждевременно, *Ureaplasma parvum* обнаруживали в 2 раза чаще, чем у родивших в срок (соответственно 30,8% и 15,4%, $p = 0,04$), *Mycoplasma hominis* - в 1,5 раза чаще (18,5% и 12,3%, $p = 0,33$), *Mycoplasma genitalium* - в 2,5 раза чаще (7,7% и 3,1%, $p = 0,24$), что совпадает с результатами других исследователей (Gil-Campesino H. et al., 2018; Valley L.M. et al., 2018).

При оценке данных бактериологического исследования влагалищного отделяемого выявлено, что лидирующие позиции в этиологии аэробных и смешанных вагинитов при ПР занимают *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Candida albicans*. В группе с ПР аэробные вагиниты встречались в 4 раза чаще, чем у женщин с ДБ (соответственно 18,5% и 4,6%, $p < 0,001$).

Полученным данным не противоречит тот факт, что у беременных в группе с ПР чаще выявляли повышение уровня СРБ в сыворотке крови, чем у женщин контрольной группы с ДБ (соответственно 66,2% против 50,7%, $p = 0,04$).

Следует подчеркнуть, что среди пациенток, которым был установлен акушерский пессарий, не было ни одной, которая поступила бы в стационар с началом родовой деятельности ($p < 0,05$). Также в ходе исследования отмечена тенденция к снижению частоты респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных матерей с ПР, которые поступили в стационар без родовой деятельности (33,3% и 14,3%, $p = 0,069$), и более низкая частота выявления у этих новорожденных признаков внутриутробной инфекции – ВУИ (37% и 13,2%, $p = 0,024$). Вероятно,

это связано с наличием времени на проведение профилактики РДС у плода, а, при необходимости, и назначением антибактериальной терапии. В основной группе полный курс профилактики РДС плода был отмечен у 61,5% пациенток, неполный курс – у 16,9%. Семи женщинам с ПР в сроке 22-34 недели беременности профилактика РДС не была проведена вследствие того, что они поступили в стационар в активную фазу первого периода родов.

Проведенный анализ показал, что частота абдоминального родоразрешения в группе женщин с ПР была в 4,2 раза выше, чем при ДБ (соответственно 38,5% и 9,2%, $p < 0,05$).

При сравнительном анализе морфологически верифицированных воспалительных изменений в последе выявлено, что они встречались у 56,9% женщин с ПР, с преобладанием их в подгруппе с 22 по 27/6 недель беременности (95,2% в этой подгруппе). Клинически диагноз хориоамнионит был выставлен только трем пациенткам (4,6%), из которых 2 женщины были из подгруппы с 22 по 27/6 недель беременности, и одна - из подгруппы с 28 по 32/6 недель беременности.

Характерными осложнениями пуэрперия после ПР оказались субинволюция матки (4,6%, в контрольной группе – не было) и расхождение швов на промежности, которое после ПР встречалось в 6 раз чаще, чем при ДБ (соответственно 27,7% и 4,6%, $p < 0,05$).

Несомненно, что неонатальная заболеваемость обратно пропорциональна гестационному возрасту при рождении (Daskalakis G. et al., 2019; Daskalakis, G. et al., 2018). Социально-экономические затраты на ПР огромны, так как недоношенные новорожденные особенно подвержены тяжелым заболеваниям и осложнениям, таким как РДС, гипоксически-ишемические поражения ЦНС, ВУИ, врожденные пневмонии (Merinopoulou E. et al., 2019). Этой парадигме созвучны и полученные в настоящем исследовании результаты: только у преждевременно рожденных детей ($p < 0,05$) были отмечены РДС (46,2%), ВУИ (41,5%), синдром диссеминированного сосудистого свертывания (6,2%). Врожденная пневмония у недоношенных в сравнении с детьми матерей контрольной группы встречалась в 19 раз чаще (58,5% против 3,1%, $p < 0,001$), гипоксически-ишемические поражения ЦНС – в 10 раз чаще (соответственно 76,9% против 7,7%, $p < 0,001$). В то же время между группами не выявлено различий ($p > 0,05$) в частоте ЗРП (суммарно 3,8% в обеих группах).

При изучении распределения генотипов и аллелей по полиморфному варианту *G-105A* гена *SEPS1* в исследуемых выборках в результате проведенного исследования установлена его связь с ПР ($p = 0,014$). Проведенный анализ показал, что в группе женщин с ПР частота носительства аллеля А по полиморфному варианту *G-105A* гена *SEPS1* составляет 18,5%, что вдвое выше, чем в группе женщин с ДБ (9,2%, $\chi^2 = 4,643$; $p = 0,03$). Встречаемость гетерозигот АА также вдвое выше в группе женщин с ПР, она составляет 36,9% (в группе с ДБ - 18,5%, $p = 0,014$). Гомозиготы АА не выявлены ни в одной из групп (Таблица 1).

Таблица 1 – Встречаемость генотипов гена *SEPS1*, %

Генотип	Преждевременные роды (недели)								Доношенная беременность		Всего		P
	22-27/6		28-32/6		33-36/6		всего						
	n = 21		n = 22		n = 22		n = 65		n = 65		n = 130		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
AG	–	–	11	50,0	13	59,1	24	36,9	12	18,5	36	27,7	0,014
GG	21	100,0	11	50,0	9	40,9	41	63,1	53	81,5	94	72,3	0,019

Ряд авторов утверждает, что мутации в генах врожденного иммунитета играют важную роль в формировании риска ПРПО, и что данный факт подтверждает связь воспалительных заболеваний с высоким риском ПР (Strauss J.F. et al., 2018). За рубежом проведено много исследований, посвященных изучению роли *SEPS1* как медиатора воспалительного процесса, так как именно этот полиморфный вариант отвечает за иммунный ответ организма на воспаление (Wang Y. et al., 2019). Однако экстраполировать эти данные на другие популяции следует сквозь призму понимания, что генетические проявления существенно зависят от расовой принадлежности, влияния окружающей среды и экологии (Oliveira K.A. et al., 2018).

Для изучения взаимосвязи полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* с клинико-анамнестическими особенностями пациенток, родивших преждевременно, применен однофакторный анализ с помощью таблиц сопряженности. Выявлена взаимосвязь данного гена со следующими состояниями:

- ИЦН ($p < 0,001$; ОШ=2,57; 95% ДИ 2,34-13,24);
- ПРПО ($p = 0,01$; ОШ=2,70; 95% ДИ 1,19-6,13);
- врожденная пневмония у новорожденного ($p = 0,001$; ОШ=4,02; 95% ДИ 1,77-9,14);
- гипоксически-ишемические поражения ЦНС у новорожденного ($p = 0,03$; ОШ=2,38; 95% ДИ 1,08-5,27);

При изучении распределения генотипов и аллелей по полиморфному варианту *C3872T* гена *CRP* в исследуемых выборках его связь с ПР не установлена ($p = 0,78$). Ассоциация аллеля Т по полиморфному варианту *C3872T* гена *CRP* с ПР также не была выявлена ($p > 0,05$). Относительно распределения гомозигот ТТ различий между группой с ПР и группой родивших своевременно не обнаружено (12,3% и 10,8%). Не получено и подтверждения связи этого гена с аэробным вагинитом ($p = 0,9$) и специфическими вагинитами ($p = 0,31$) у пациенток изучаемой когорты (Таблица 2).

Таблица 2 – Встречаемость генотипов гена *CRP*, %

Генотип	Преждевременные роды (недели)								Доношенная беременность		Всего		P
	22-27/6		28-32/6		33-36/6		всего						
	n = 21		n = 22		n = 22		n = 65		n = 65		n = 130		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
CC	4	19,0	11	50,0	16	72,7	31	47,7	27	41,5	58	44,6	0,48
CT	15	71,4	7	31,8	4	18,2	26	40,0	31	47,7	57	43,8	0,37
TT	2	9,5	4	18,2	2	9,1	8	12,3	7	10,8	15	11,5	0,78

Ранее уже предпринимались попытки разработать эффективную шкалу риска для прогнозирования ПР (Косякова О.В. и соавт., 2018). Однако Кохрановский мета-анализ 36 статей, в которых были описаны методы профилактики ПР, показал отсутствие эффективности профилактических мероприятий для уменьшения частоты ПР (Medley N. et al., 2018).

В ходе настоящего исследования с помощью однофакторного анализа были определены 16 показателей, имеющих статистически значимую связь с ПР:

- возраст старше 35 лет ($p < 0,001$; ОШ=4,17; 95% ДИ 1,7-10,2);
- невынашивание беременности в анамнезе ($p < 0,001$; ОШ=5,7; 95% ДИ 2,0-16,4);
- курение ($p = 0,042$);
- ГСД ($p = 0,02$; ОШ=5,73; 95% ДИ 1,20-27,27);
- ожирение ($p = 0,003$; ОШ=7,65; 95% ДИ 1,65-35,49);
- хронические ВЗОМТ в анамнезе ($p = 0,002$);
- опухоли яичника в анамнезе ($p = 0,004$);
- бесплодие ($p = 0,047$);
- воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта, ИППП в анамнезе ($p = 0,005$; ОШ=3,08; 95% ДИ 1,39-6,84);
- генитальный эндометриоз ($p = 0,008$);
- ИЦН ($p < 0,001$);
- тазовое предлежание плода ($p < 0,001$);
- угроза прерывания беременности ($p < 0,001$; ОШ=9,08; 95% ДИ 3,22-25,59);
- повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у матери ($p = 0,038$; ОШ=2,2; 95% ДИ 1,1-4,8);
- вагинит специфический или аэробный ($p < 0,001$; ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,9-8,8);
- носительство полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* ($p = 0,014$; ОШ=2,7; 95% ДИ

1,2-6,1).

С целью построения прогностической модели все значимые факторы были включены в регрессионную модель, при этом их отбор проводился методом исключения по критерию Вальда. В итоге были выявлены 6 наиболее независимых и постоянных из них (Таблица 3).

Таблица 3 – Встречаемость факторов, ассоциированных с риском возникновения ПР

Факторы риска	Группы				ОШ	95% ДИ	p
	Основная (n=65)		Контрольная (n=65)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Возраст старше 35 лет	24	36,9	8	12,3	4,2	1,7–10,2	0,001
Невынашивание беременности в анамнезе	21	32,3	5	7,7	5,7	2,0–16,4	<0,001
Угроза прерывания беременности	28	43,1	5	7,7	9,1	3,2–25,6	<0,001
Вагинит (специфический или аэробный)	36	55,4	15	23,1	4,1	1,9–8,8	<0,001
Повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у матери	26	40,0	15	23,1	2,2	1,1–4,8	0,038
Носительство полиморфного варианта <i>G-105A</i> гена <i>SEPS1</i>	24	38,1	12	18,5	2,7	1,2-6,1	0,014

Определение факторов, ассоциированных с риском ПР, позволило с помощью метода логистической регрессии построить прогностическую модель для определения вероятности развития ПР у конкретной пациентки:

$$P_{\text{ПР}} = 1 / (1 + e^{-z}) \text{ (модель 1),}$$

где $P_{\text{ПР}}$ – вероятность возникновения ПР выраженная в %,

e – основание натурального логарифма = 2,71828.

Для вычисления z необходимо использовать факторы риска:

$$z = -2,84 + 1,2 * X_{\text{воз}} + 2,7 * X_{\text{угр}} + 1,1 * X_{\text{ваг}} + 1,2 * X_{\text{СРБ}} + 2,1 * X_{\text{невын}} + 2,3 * X_{\text{seps1}}, \text{ где}$$

- $X_{\text{воз}}$ – возраст старше 35 лет;
- $X_{\text{угр}}$ – угроза прерывания данной беременности;
- $X_{\text{ваг}}$ – вагинит (специфический или аэробный);
- $X_{\text{СРБ}}$ – повышение уровня СРБ в сыворотке крови;
- $X_{\text{невын}}$ – невынашивание беременности в анамнезе;
- X_{seps1} – носительство полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1*.

Наличие фактора обозначается цифрой 1, отсутствие – 0.

Учитывая сложность математического расчета логистической функции, с целью адаптации полученной модели (1) для использования в клинической практике врача акушера-гинеколога была проведена ее трансформация с помощью метода множественной линейной регрессии. При этом в качестве зависимой переменной выступило значение вероятности возникновения ПР, выраженной в %, а в качестве факторных переменных – те же 6 показателей, которые учитывались в модели 1. В результате было получено уравнение модели 2:

$$Y_{\text{ПР}\%} = 4 + 19 * X_{\text{воз}} + 44 * X_{\text{угр}} + 18 * X_{\text{ваг}} + 20 * X_{\text{срб}} + 30 * X_{\text{неввын}} + 37 * X_{\text{seps1}} \text{ (модель 2),}$$

где

- $Y_{\text{ПР}\%}$ – вероятность возникновения ПР в процентах;
- 4 – константа (базовая вероятность ПР при отсутствии факторов, включенных в модель);
- 19, 44, 18, 20, 30, 37 – коэффициенты регрессии, определяющие на сколько увеличится риск возникновения ПР при наличии соответствующего фактора риска;
- остальные переменные соответствуют расшифровкам, указанным для модели 1.

Прогностическая регрессионная модель 2 характеризуется прямой статистически значимой корреляционной связью между вероятностью возникновения ПР и комплекса факторов - предикторов весьма высокой тесноты по шкале Чеддока ($r_{xy} = 0,969$). Исходя из величины коэффициента детерминации R_2 , доля учтенных в полученной модели факторов составила 96,4%. Диагностическая эффективность прогностической модели 2, определяемая как доля верно предсказанных случаев наличия или отсутствия ПР, составила 76,2%. Высокая эффективность прогностической значимости модели 2 позволяет рекомендовать ее использование в клинической практике врача акушера-гинеколога.

Разделяющее значение для полученной прогностической модели было получено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная ROC-кривая представлена на Рисунке 1. Площадь под ROC-кривой составила $0,884 \pm 0,031$ (95% ДИ: 0,82-0,95).

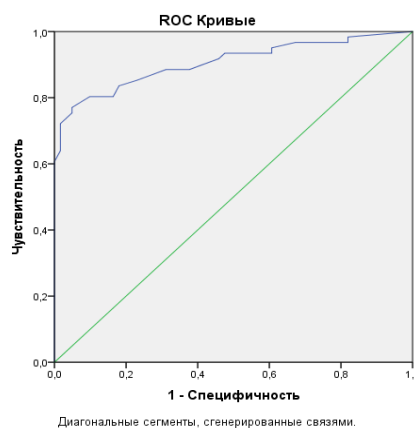


Рисунок 1 – ROC-анализ: получение разделяющего значения прогностической модели

Пороговое значение для оценки риска ПР в функции линейной модели в точке «отсечения» составило 50%, значения суммы процентов, равных или превышающих 50, соответствовали прогнозу высокого риска ПР. Чувствительность и специфичность модели при выбранном разделяющем значении составили соответственно 76,2% и 84,6%.

На основании результатов исследования была разработана балльная прогностическая шкала оценки индивидуального риска возникновения ПР (Таблица 4), которая позволяет акушеру-гинекологу определять степень персонифицированного риска ПР при диспансерном наблюдении беременной.

Таблица 4 – Балльная прогностическая шкала оценки индивидуального риска ПР

№	Фактор риска	Балльная оценка
1	Возраст старше 35 лет	19
2	Невынашивание беременности в анамнезе	30
3	Угроза прерывания во время данной беременности	44
4	Вагинит (специфический или аэробный)	18
5	Высокий уровень СРБ	20
6	Носительство полиморфного варианта <i>G-105A</i> гена <i>SEPS1</i>	37
Сумма баллов (+4):		
Заключение: < 50 баллов – риск ПР низкий; 50 баллов и более – риск ПР высокий		

Отсутствие факторов риска соответствует базовой вероятности ПР, составляющей 4 балла (константа), наличие каждого из факторов увеличивает вероятность возникновения ПР у беременной на определенное число процентов, соответствующих коэффициенту регрессии, умноженному на 0 или 1 (0 – отсутствие фактора, 1 – наличие фактора). При достижении суммы 50 баллов и более риск возникновения ПР следует считать высоким. Таким образом, разработанная комплексная прогностическая шкала оценки риска ПР позволяет с высокой долей вероятности отнести беременную к группе высокого риска ПР (расчетная чувствительность составила 76,2%, специфичность - 84,6 %).

На заключительном этапе исследования была проведена кросс-проверка адекватности модели на выборке. В результате две переменные (значения) выпали за пределы обработки диапазона групп (Таблица 5).

Установленное в результате кросс-проверки незначительное снижение показателей прогностической значимости модели (74,6%) свидетельствует о ее устойчивости и возможном

Таблица 5 — Кросс-проверка адекватности модели на выборке

Группы		Предсказанная принадлежность к группе			Всего
		Основная группа (преждевременные роды)	Контрольная группа (доношенная беременность)		
Исходные данные	n	ДБ	10	55	65
		ПР	48	15	63
	%	ДБ	15,4	84,6	100
		ПР	76,2	23,8	100
Кросс- проверка	n	ДБ	13	52	65
		ПР	47	16	63
	%	ДБ	20,0	80,0	100
		ПР	74,6	25,4	100

Примечание: ПР – преждевременные роды, ДБ – доношенная беременность

применении на практике с целью прогнозирования ПР на этапе наблюдения в женской консультации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая все вышесказанное, можно заключить, что ПР являются итогом мультипликации неблагоприятного инфекционного фона и особенностей генетического кода индивидуума.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что тактика ведения беременности, предусматривающая персонализированную оценку риска ПР, для расширения возможностей современных профилактических мероприятий является наиболее обоснованной в проблеме ПР.

Проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1) Особенности женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами, в сравнении с родившими в срок, являются: возраст старше 35 лет (36,9% против 12,3%, $p < 0,001$); более высокая частота ожирения (20% против 3,2%, $p = 0,003$); указания в анамнезе на воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта (40% против 18,5%, $p = 0,005$), хронические воспалительные заболевания органов малого таза (13,8%, $p = 0,002$), операции по поводу опухолей яичника (12,3%, $p = 0,004$), генитальный эндометриоз (10,8%, $p = 0,008$), бесплодие (6,2%, $p = 0,047$) и невынашивание беременности (32,3% против 7,7%, $p < 0,001$). У них

чаще встречается тазовое предлежание плода (21,5% против 3,1%, $p < 0,001$), а течение беременности чаще осложняется угрозой прерывания (43,1% против 7,7%, $p < 0,001$), истмико-цервикальной недостаточностью (49,2%, $p < 0,001$) и гестационным сахарным диабетом (15,4% против 3,1%, $p = 0,02$).

2) Клинико-лабораторными предикторами риска преждевременных родов, значимыми для математического прогнозирования, следует считать: возраст беременной старше 35 лет (ОШ=4,17; 95% ДИ: 1,7–10,2), невынашивание беременности в анамнезе (ОШ=5,7; 95% ДИ: 2,0–16,4), угрозу прерывания текущей беременности (ОШ=9,08; 95% ДИ: 3,22–25,59), высокий уровень С-реактивного белка в сыворотке крови беременной (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,1–4,8), факт выявления условно-патогенной микрофлоры (*Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) во влагалищном отделяемом методом ПЦР и/или в отделяемом цервикального канала (*Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*) при бактериологическом исследовании (суммарно ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,9–8,8).

3) Женщины с преждевременными родами отличаются значимо более высокой встречаемостью аллеля А по полиморфному варианту *G-105A* гена *SEPS1* (18,5%) и гетерозигот АG (36,9%) [при доношенной беременности 9,2% ($p = 0,03$) и 18,5% ($p = 0,014$) соответственно]. Гомозиготы АА не выявлены ни в одной из групп. Межгрупповые различия распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту *C3872T* гена *CRP* не установлены (9,5%, 18,2% и 9,1%, $p = 0,78$).

4) Носительство полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* у женщин с преждевременными родами повышает риск развития во время текущей беременности истмико-цервикальной недостаточности (50% против 15,2%, ОШ=2,57; 95% ДИ: 2,34–13,24) и преждевременного разрыва плодных оболочек (44,4% против 22,8%, ОШ=2,70; 95% ДИ: 1,19–6,13), а у новорожденных – врожденной пневмонии (52,8% против 21,7%, ОШ=4,02; 95% ДИ: 1,77–9,14) и гипоксически-ишемических поражений ЦНС (57,1% против 35,9%, ОШ=2,38; 95% ДИ: 1,08–5,27).

5) Генотип АG полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* у женщин, родивших преждевременно, встречается значимо чаще (38,1% против 18,5%, $p = 0,014$) и его носительство можно рассматривать в качестве предиктора риска преждевременных родов (ОШ=2,7; 95% ДИ 1,2–6,1). Полиморфный вариант *C3872T* гена *CRP* не имеет прогностической ценности ($p > 0,05$).

6) Разработанная на основании клинических, лабораторных и генетических предикторов балльная шкала прогноза индивидуального риска преждевременных родов позволяет еще на антенатальном этапе наблюдения формировать группу беременных высокого риска, подлежащих целенаправленным профилактическим мерам. Чувствительность предложенной модели составляет 76,2%, специфичность – 84,6%.

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1) При выявлении у беременной двух и более предикторов риска ПР (возраст старше 35 лет, наличие в анамнезе невынашивания беременности, клинические проявления угрозы прерывания беременности, высокий уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, выявление условно патогенной микрофлоры во влагалищном отделяемом (*Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* методом ПЦР) и/или в отделяемом цервикального канала (*Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* при бактериологическом исследовании) необходимо провести генетическое исследование на носительство полиморфного варианта G-105A гена *SEPS1* с последующей оценкой индивидуального риска ПР по предложенной балльной прогностической шкале. При сумме баллов 50 и более беременная должна быть стратифицирована в группу высокого риска.

2) В группе высокого риска ПР необходимо применять методы профилактики ПР с момента постановки на учет по беременности согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Преждевременные роды» (2020), «Истмико-цервикальная недостаточность» (2021), «Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*» (2021).

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные изучению генетических детерминант преждевременного завершения беременности в разные сроки гестации и ассоциированных с ним акушерских и неонатальных осложнений, а также роли различных инфекционных агентов как патогенетических значимых конфаундеров ИЦН и ПРПО.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль инфекционно-генетических факторов в реализации преждевременных родов / И.О. Мусалаева, З.А. Махтибекова, А.В. Кострикова [и соавт.] // **Вестник РУДН. Серия: Медицина.** – 2016. – №2. – С. 171-175.

2. Кострикова, А.В. Преждевременные роды у женщин с акушерской травмой промежности / А.В. Кострикова, И.О. Мусалаева, Е.М. Дмитриева // **Вестник РУДН. Серия: Медицина.** – 2016. – №2. – С. 181-188.

3. Роль полиморфного варианта G105A гена *SEPS1* в инициации преждевременных родов / И.О. Мусалаева, Е.В. Тарасенко, М.М. Азова [и соавт.] // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия.** – 2018. – №2. – С. 77-81.

4. Ассоциация полиморфного варианта G-105A гена *SEPS1* и полиморфного варианта C3872T гена *CRP* с реализацией преждевременных родов / И.О. Мусалаева, Е.В. Тарасенко, Т.В.

Галина [и соавт.] // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – №4. – С. 34-38.

5. The role of infectious and genetic factors in the implementation of the preterm labor / I.O. Musalaeva, N.N. Grigoryan // Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы. – М., Языки народов мира: сб. статей. – 2016. – С. 202-204.

6. The *SEPS1* G-105A polymorphism is associated with risk of preterm birth in russian women / I.O. Musalaeva, E.V. Tarasenko, T.V. Galina [et. al.] // **FEBS Open Bio**. – 2018. – №8. – P. 113 - 113.

7. Преждевременные роды: новые возможности прогнозирования / И.О. Мусалаева, Е.В. Тарасенко, И.Н. Костин [и соавт.] // **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение**. – 2020. – Т. 8, №3. – С. 10-14.

8. Мусалаева, И.О. Оценка анамнеза пациенток с преждевременными родами. / И.О. Мусалаева, И.Н. Костин, А.С. Оленев // **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение**. – 2021. – Т. 9, №3. – С. 17-20.

**ИНФЕКЦИОННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПРОГНОЗЕ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
МУСАЛАЕВА ИНДИРА ОМАРОВНА**

**Инфекционные и генетические факторы в прогнозе
преждевременных родов**

В результате диссертационного исследования разработана прогностическая шкала оценки индивидуального риска преждевременных родов, которая позволяет с высокой вероятностью отнести беременную к группе высокого риска преждевременных родов, оценена ее эффективность (чувствительность – 76,2%, специфичность – 84,6%), показана перспективность использования на практике. Для разработки прогностической шкалы использованы клинико-лабораторные, инфекционные и генетические предикторы. Представлены приоритетные данные о роли генетических факторов в развитии преждевременных родов на примере полиморфного варианта *G-105A* гена *SEPS1* и полиморфного варианта *C3872T* гена *CRP*. Использование персонафицированной шкалы при диспансерном наблюдении беременной позволяет своевременно провести целенаправленные профилактические мероприятия по предупреждению преждевременных родов.

**INFECTIOUS AND GENETIC FACTORS IN THE PROGNOSIS
OF THE PREMATURE BIRTH
MUSALAEVA INDIRA OMAROVNA
(RUSSIA)**

As a result of the dissertation research, a prognostic scale for assessing the individual risk of the premature birth was developed, which allows a pregnant woman to be classified with a high probability to a group of high risk of the premature birth, its effectiveness was evaluated (sensitivity - 76.2%, specificity - 84.6%), and the prospects for use in practice were shown. The clinical-laboratory, infectious and genetic predictors were used to develop a prognostic scale. The priority data on the role of genetic factors in the development of preterm labor are presented on the example of the *G-105A* polymorphic variant of the *SEPS1* gene and the *C3872T* polymorphic variant of the *CRP* gene. The use of a personalized scale during dispensary supervision of a pregnant woman allows timely preventive measures to prevent premature birth.