Показатели локального иммунного статуса и содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов

Н.Ю. Каткова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии[1]
О.И. Бодрикова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии[1]
Л.Д. Андосова, д.м.н., доцент кафедры лабораторной и клинической диагностики[1]
К.А. Шахова, д.м.н., доцент кафедры лабораторной и клинической диагностики[1]
И.М. Безрукова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии[1]
К.Б. Покусаева, аспирант кафедры акушерства и гинекологии[1]
И.С. Галкина, к.х.н., с.н.с.[2], директор по маркетингу[3]

[1]Факультет дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород
[2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва
[3]ООО «ДНК-технология», г. Москва

Indices of local immune status and content of neopterin and cortisol in various variants of premature birth

N. Yu. Katkova, O.I. Bodrikova, L.D. Andosova, K.A. Shakhova, I.M. Bezrukova, K.B. Pokusaeva, I.S. Galkina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; Central Research Institute for Health Organization and Informatics, DNA-Technology Co., Moscow; Russia

Резюме

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве и требующих многостороннего изучения и комплексного подхода к ее решению. В настоящее время идет активное изучение механизмов реализации спонтанных преждевременных родов. В литературе появляется все больше данных о роли врожденного иммунитета, 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 беременных 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, TNFa, TLR4, GATA3, CD68, B2M)* ***в цервикальном канале тест-системой «ИммуноКвантэкс», 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 (1А подгруппа). К тому же именно в этой подгруппе был 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).* ***Сравнение уровня неоптерина между различными вариантами ПР показало, 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 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 генов врожденного иммунитета и индекса воспаления определяет 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, ИммуноКвантэкс, неоптерин, кортизол.***

Summary

The problem of premature birth (PR) is one of the most urgent in modern obstetrics and requires a multifaceted study and an integrated approach to its solution. Currently, there is an active study of mechanisms for the realization of spontaneous preterm birth. In the literature there is more and more data on the role of innate immunity, neopterin in the implementation of PR. Many authors support the theory of the predominant fruit factor in the initiation of PR. *The purpose* ***of our study was to study the characteristics of the local immune status, neopterin and cortisol levels in various variants of preterm labor.*** *Materials and methods.* ***77 patients were divided into two groups. The main group included 52 pregnant women with PR. The main group was divided into two subgroups. The first subgroup (1A) consisted of 28 pregnant women with premature rupture of membranes (PDO) in the absence of regular labor. The second subgroup (1B) was presented by 24 women with childbirth with the development of regular labor for the whole fetal bladder (true PR). In the control group were 25 women with timely delivery. The level of expression of mRNA genes of congenital immunity*** *(IL1B, IL10, IL18, TNFa, TLR4, GATA3, CD68, B2M)* ***in the cervical canal was determined for all patients in the cervical canal by the ImmunoQvantex test system, as well as serum levels of neopterin and cortisol. The results obtained are analyzed by standard statistical methods.*** *Results.* ***There were no significant differences in the expression levels of most genes of innate immunity between study groups*** *(p > 0.05).* ***The study of expression of*** *TLR4, GATA3* ***genes in different variants of PR revealed a significant decrease*** *(p < 0.05)* ***in patients with PDO (1A subgroup). In addition, it was in this subgroup that there was a higher inflammation index*** *(Me = 99.5%, p < 0.01).* ***There were no fundamental differences in the state of the local immune status between groups of true premature and timely births. Analysis of the neopterin content among the subjects showed a significant increase in the main group (PR) compared with the control*** *(p = 0.0064).* ***Comparison of the level of neopterin between different variants of PR showed that women with true PR had a higher index*** *(p < 0.025).* ***The concentration of cortisol in the study groups did not differ in principle from the basal (PR group) and control groups*** *(p > 0.05).* ***The maximum value of cortisol was found in subgroup 1B (true PR), which is significantly higher than in the subgroup 1A (with PDO), and in the control group*** *(p < 0.01).* *Conclusion.* ***The differences revealed by us in the state of local immune status in different variants of premature births indicate different mechanisms of initiation of preterm labor. It is likely that the ratio of genes of innate immunity and the index of inflammation determines the onset of PR. The level of neopterin can be used as a marker of PR development. The increase in cortisol determines the role of the fetus factor in the development of labor.***

Key words: ***premature birth, local immune status, ImmunoQuantex, neopterin, cortisol.***

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из наиболее важных тем в современном акушерстве, она требует многостороннего изучения и комплексного подхода к ее решению [1, 2]. 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].

Актуальность данной проблемы определяется не только медицинской, но и ее социальной значимостью, так как высокая частота осложнений беременности и самих ПР обусловливает значительную неонатальную заболеваемость и смертность новорожденных. На долю недоношенных детей приходятся 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].

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 деятельности 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].

Для того чтобы разработать способы предупреждения спонтанных ПР и добиться снижения их частоты, необходимо понять, при каких условиях и какие механизмы приводят к активации родового процесса при недоношенной беременности. 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 системы врожденного иммунитета в реализации ПР [6, 11, 12]. Так, имеются сведения о том, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в содержимом цервикального канала свидетельствует о возможном риске ПР [13]. Тем не менее исследование отдельных про- и противовоспалительных цитокинов не дает полного представления о состоянии локального иммунного статуса у пациенток со спонтанными ПР.

Большой интерес для изучения представляет неоптерин — один из интегральных маркеров индукции клеточного иммунитета, повышенная продукция которого наблюдается при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях, остром отторжении трансплантата [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]. При этом остается неизученным вопрос об особенностях секреции неоптерина при спонтанных ПР и возможности его использования как маркера готовности организма матери к отторжению плодово-плацентарного комплекса.

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 соавт., изучавшие гормональный гомеостаз при невынашивании беременности, отмечают быстрое увеличение активности надпочечников плода при угрозе прерывания беременности. Это подтверждалось повышением концентрации кортизола в плазме 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 (Romero R., 2012).

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 гуморальные аспекты развития выделенных вариантов ПР.

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

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели нами было обследованы 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 Нижегородской области «Дзержинский перинатальный центр» в период с 2016 по 2017 год.

Для оценки локального иммунного статуса рожениц с началом родов мы забирали соскоб из цервикального канала стерильным одноразовым зондом. Полученный биоматериал исследовался тест-системой «ИммуноКвантэкс» (производство «ООО ДНК-Технология ТС»). Метод основан на интегральной оценке экспрессии м-РНК генов врожденного иммунитета *(IL1B, IL10, IL18, TNFα, TLR 4, GATA3, CD 68, B 2M)* 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 % — как отсутствие воспалительной реакции, в диапазоне 50–60 % — 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 минут со скоростью 2 000 об./мин. и полученную сыворотку хранили при температуре –20°С.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica v. 10. (StatSoft, Россия). Количественные уровни экспрессии генов представлялись в виде медианы (Me) и межквартального интервала (нижний [0,25] — верхний [0,75] квартили). Данные по концентрации неоптерина и кортизола представлены в виде M ± 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 ± 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 имели место следующие: указания на преждевременные роды в анамнезе (p = 0,048), два и более медицинских аборта (p = 0,013), курение (p = 0,013), нарушение жирового обмена (p = 0,048), инфекции острые (p = 0,032) и хронические (p = 0,047).

При изучении локального иммунного статуса тест-системой «ИммуноКвантэкс» мы обнаружили, что определение отдельных показателей местного иммунитета не имеет прогностической ценности в плане развития ПР. Так, в нашем исследовании оказалось, что не было достоверных различий по уровням экспрессии генов *IL1B, TNFa, CD 68, B 2M* ни по группам исследуемых, ни внутри основных подгрупп (p > 0,05). В то же время у пациенток с ПРПО без развития регулярной родовой деятельности (1А подгруппа) значение экспрессии *TLR 4* было достоверно ниже, чем в подгруппе 1В с истинными преждевременными родами (p = 0,037). В контрольной группе уровень экспрессии *TLR 4* оказался самим 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 фактора *GATA3*. Установлено, что минимальное его значение отмечалось в подгруппе 1А (с ПРПО), а максимальный уровень зафиксирован в подгруппе 1В (p = 0,012), причем существенной разницы между истинными преждевременными родами (1В подгруппа) и своевременными родами (контрольная группа) по этому показателю не было (p > 0,05).

Нами также получены статистические отличия в экспрессиях 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, изучение экспрессии отдельных генов, обладающих про- и противовоспалительным действием, не дает полного представления об изменениях в состоянии мукозаль-

Таблица 1

Уровни экспрессии исследованных генов в подгруппах спонтанных преждевременных родах и группой контроля (медиана и межквартильный интервал)

Ген	Основная группа (ПР, n = 52)		p^1	Группа контроля, n = 25	Значение p	
	1А подгруппа, n = 28	1В подгруппа, n = 24			p^2	p^3
IL1b	5,55 (5,05–6,10)	5,75 (5,35–6,20)	0,435	5,90 (5,50–6,30)	0,148	0,406
IL10	2,55 (2,10–3,05)	3,10 (2,85–3,40)	**0,021**	2,90 (2,25–3,30)	0,205	0,477
IL18	4,60 (3,70–4,90)	5,10 (4,65–5,55)	**0,025**	4,90 (4,10–5,35)	0,088	0,464
TNFa	3,85 (3,40–4,25)	4,10 (3,70–4,50)	0,061	4,00 (3,50–4,30)	0,570	0,714
TLR4	3,50 (3,20–3,70)	3,90 (3,40–4,25)	**0,037**	4,10 (3,50–4,30)	**0,021**	0,408
GATA3	3,60 (2,95–3,90)	4,20 (3,60–4,45)	**0,012**	4,05 (3,45–4,50)	**0,038**	0,618
CD68	4,50 (4,15–4,70)	4,85 (4,40–5,15)	0,057	4,70 (4,45–4,95)	0,169	0,589
B2M	5,60 (5,25–5,85)	5,70 (5,30–6,10)	0,904	5,90 (5,40–6,16)	0,117	0,668
ИВ (%)	99,50 (95,30–99,90)	27,20 (12,80–58,90)	**<0,01**	13,10 (10,50–17,70)	**< 0,01**	**> 0,05**

Примечание: 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.

Таблица 2

Уровни неоптерина и кортизола в подгруппах с преждевременными родами и группой контроля (M ± m)

Показатель	Основная группа (ПР, n = 52)		p^1	Группа контроля, n = 25	Значение p	
	1А подгруппа, n = 28	1В подгруппа, n = 24			p^2	p^3
Неоптерин, нмоль/л	5,51 ± 0,50	8,89 ± 1,65	0,025	4,44 ± 0,42	0,146	< 0,01
Кортизол, нмоль/л	377,0 ± 45,8	759,0 ± 58,1	< 0,01	503,0 ± 30,4	0,017	< 0,01

Примечание: p^1 — значение между подгруппой с ПРПО (1А) и подгруппой с истинными ПР (1В); p^2 — значение между подгуппой 1А и контрольной группой; p^3 — значение между подгруппой 1В и контрольной группой.

ного 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 табл. 1.

При исследовании уровня сывороточного неоптерина среди исследуемых групп нами обнаружено достоверное его увеличение в основной группе (группа ПР) по сравнению с контрольной группой своевременных родов ($p = 0,006$). Внутри основной группы также выявлены различия. Так, содержание неоптерина статистически выше у пациенток с истинными ПР (1В), где его среднее значение составило 8,89 ± 1,65 нмоль/л, в то время как в подгруппе с ПРПО (1А) данный показатель имел значение 5,51 ± 0,50 нмоль/л ($p = 0,025$). Стоит отметить, что достоверных различий в концентрации неоптерина в сыворотке крови пациенток с ПРПО (подгруппа 1А) и своевременными родами (группа контроля) нами не зарегистрировано (5,51 ± 0,50 и 4,44 ± 0,42 нмоль/л соответственно; $p = 0,146$). При этом имелись значимые отличия в данном показателе у рожениц с истинными ПР (подгруппа 1В) — 8,89 ± 1,65 нмоль/л и своевременными родами (группа контроля) — 4,44 ± 0,42 нмоль/л ($p < 0,01$). Данные по содержанию неоптерина в исследуемых группах представлено в табл. 2.

Анализ уровня сывороточного кортизола среди исследуемых показал, что нет достоверной разницы по его содержанию в основной (группа ПР) и контрольной группах ($p > 0,05$). При этом самым высоким уровнем кортизола обладали пациентки с истинными ПР (подгруппа 1В) — 759,0 ± 58,1 нмоль/л, в то время как среднее значение данного показателя в группе контроля составило 503,0 ± 30,4 нмоль/л ($p < 0,01$), в подгруппе с ПРПО — 377,0 ± 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 табл. 2.

Обсуждение результатов

Несмотря на активный поиск причин и возможности прогнозирования спонтанных ПР, многие вопросы остаются до конца не выясненными [1, 2, 6, 11, 12]. По данным последних исследований, существенную роль в патогенезе ПР инфекционного / воспалительного генеза играет врожденный иммунитет, а именно как недостаточная элиминация инфекционного агента, так и чрезмерно сильный иммунный ответ. Так, М. К. Меджидова и соавт. сообщают о роли синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в реализации спонтанных ПР [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].

Особая роль в развитии иммунной реакции придается специфическим Toll-подобными рецепторам (TLRs), которые обеспечивают первичный воспалительный ответ. Однако в настоящее время нет единого понимания этого процесса при ПР. В. Л. Тютюнник и соавт. (2016) в своем исследовании показали достоверное снижение экспрессии гена *TLR 4* в группе женщин с ПР, но эта закономерность выявлена только у пациенток с наличием дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища [13].

A. Waldorf et al. (2008), О. В. Макаров и соавт. (2011) сообщают, наоборот, об увеличении экспрессии генов *TLR 4* и *TLR 2* непосредственно перед родами как в слизистой оболочке цервикального канала, так и в плацентарной ткани [19, 21]. Повышенная экспрессия TLRs приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, которые, попадая в кровоток, способствуют преждевременной активации кортикотропин-релизинг гормона плода и плацентарно-надпочечникового эндокринного каскада. Результатом этого являются повышение тонуса матки и возможность развития спонтанных ПР.

Следует отметить, что в доступной нам литературе речь идет об экспрессии отдельных генов врожденного иммунитета, обладающих про- и противовоспалительными свойствами. Однако, с нашей точки зрения, принципиальное значение должно иметь соотношение между факторами, регулирующими реализацию воспалительной реакции. С этой целью нами было проведено определение состояния локального им-

мунитета у пациенток со спонтанными ПР тест-системой «ИммуноКвантэкс». Мы обнаружили, что уровни экспрессии отдельных генов не имеют прогностической ценности в плане развития ПР. Нами не получено достоверных различий по величине экспрессии большинства генов врожденного иммунитета (*IL1b, IL10, IL18, TNFα, CD68, B2M)* ни между группами спонтанных ПР (основная группа) и своевременных физиологических родов (группа контроля), ни между различными вариантами ПР и группой контроля ($p > 0,05$). 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 IL1, IL6, IL8, TNF и простагландинов, стимулирующих сокращение матки [23].

В нашей работе оказалось, что достоверной разницы между основной и контрольной группами по экспрессии генов *TLR 4*, *GATA3* выявлено не было ($p > 0,05$), что связано, по-видимому, с большой разнородностью синдрома ПР.

Однако изучение экспрессии генов *TLR 4* и *GATA3* по подгруппам выявило принципиальные отличия в их содержании при разных вариантах развития ПР. Так, у пациенток подгруппы 1А (с ПРПО) экспрессия *TLR 4* 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 выявлено принципиальных изменений в концентрации *TLR 4* между подгруппой 1В (истинные ПР) и группой контроля ($p > 0,05$). Похожая тенденция наблюдалась в отношении экспрессии гена *GATA3*, где минимальные значения наблюдались у пациенток подгруппы 1А ($p < 0,05$). Между показателями уровня *GATA3* в подгруппе 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, только интегральная оценка экспрессии генов врожденного иммунитета, а именно их соотношение определяет начало ПР. С нашей точки зрения, определяющим в реализации ПР по варианту ПРПО является не столько преобладание провоспалительных субстанций, сколько несогласованность работы регуляторных генов, что в конечном счете повышает ИВ.

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

В отношении неоптерина как интегрального 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, 25]. При этом есть исследования, которые указывают на возможность использования неоптерина в качестве маркера наступления 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 $p = 0,0064$.

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 ($p = 0.146$). Таким образом, нами выявлено, что неоптерин как маркер активации клеточного иммунитета свидетельствует о готовности к отторжению плодово-плацентарного комплекса. Наличие статистических отличий в содержании сывороточного неоптерина у пациенток с ПР, начавшихся с ПРПО, и рожениц с истинными ПР свидетельствует о разных механизмах инициации этих вариантов 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. Многочисленными исследованиями установлено, что концентрация фетального кортизола увеличивается в процессе прогрессирования родов, и после рождения плода его уровень снижается [16]. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении сывороточного кортизола матери. Авторы рассматривают роды как стресс. Интересное исследование провел Yael Hoffman S. 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 родами и в родах настолько высок, что основная масса фетальной зоны коркового вещества надпочечников у плода исчезает в интранатальном периоде. Стресс (материнский и плодовый) 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 родовый процесс [28].

В нашем исследовании выявлено, что самый высокий уровень кортизола зафиксирован у рожениц с истинными ПР (759,0 ± 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 кесареве 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 в таком случае 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 377,0 ± 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 плодовый фактор не имеет главенствующего значения.

Выводы

1. Исследование «ИммуноКвантэкс» у пациенток с ПР позволяет определить состояние локального иммунного статуса и вариант развития ПР.
2. Определяющим в реализации ПР по варианту ПРПО является не столько преобладание провоспалительных субстанций, сколько несогласованность работы регуляторных генов, что в конечном счете повышает ИВ.
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 его использовать 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.

Список литературы

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.
2. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов // Русский медицинский журнал.— 2014.— № 1. С. 3–10.
3. Mattison D., Damus K., Fiore E., Petrini J., Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. Paediatr Perinatal Epidemiol. 2001; 15 (2): 7–16.
4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия.— М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2012.
5. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Под ред. Г.Т. Сухих.— М: Логосфера, 2010.
6. Romero R., et al. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. Texbook of Perinatal Medicine, 2nd ed. Eds. A. Kurjak, F. Chervenak. 2012.
7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (протоколы лечения) / Под ред. Л.В. Адамян, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, О.С. Филиппова.— Проблемы репродукции, 2015.— № 6. С. 55–78.
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.
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.
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.
12. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности.— М.: МИА. 2010.
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.
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.
15. Патент РФ № 2281504/15.09.2004. Левкович М.А., Орлов В.И., Сизякина Л.П., Стоянеко О.О. Способ прогнозирования угрозы прерывания беременности при урогенитальной инфекции.
16. Жуковец И.В., Зарицкая Э.Н. Синтез стероидных гормонов во время беременности // Якутский медицинский журнал.— 2012.— № 2. С. 96–98.
17. Чернуха Е.А. Родовый блок. М.: Триада-Х, 2005.
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.
19. Макаров О.В., Романовская В.В., Кузнецов П.А. и др. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология.— 2011.— № 6. С. 373–379.
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): 82–89.
21. Adams Waldorf KM, Persing D, Novy MJ, et al. Pretreatment with toll-like receptor 4 antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced preterm uterine contractility, cytokines, and prostaglandins in rhesus monkeys. Reprod Sci. 2008; 15 (2): 121–127.
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.
23. Osman I., Young A., Ledingham M. et al Leukocyte density andproinflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. Mol. Hum. Reprod. 2003; (9): 41–45.
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): 517–522.
25. Федерякина О.Б., Виноградов А.Ф., Горшкова М.А. и др.Уровень неоптерина в сыворотке крови у доношенных новорожденных в процессе их адаптации к внеутробной жизни // Клиническая лабораторная диагностика.— 2013.—№ 3. С. 13–15.
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.
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): 1552–1555.
28. Petraglia F., Imperatore A., Challis J.R. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. Endocrine Reviews. 2010; 31 (6): 783–816.
29. Аржаева И.А. Патогенетическое обоснование акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин: Дис... канд. мед. наук.— Волгоград, 2014.