

ЛОКАЛЬНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Кузнецова Н.Б.*¹, Буштырева И.О.², Дмитриева М.П.¹,
Барина В.В.¹, Дыбова В.С.¹

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.13.91.008

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

² ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону

Резюме. Целью данного исследования явилось изучение роли локального цитокинового профиля у беременных, имевших в анамнезе преждевременные роды с преждевременным разрывом плодных оболочек. В I группу включено 40 беременных с преждевременными родами в анамнезе, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек, во II группу 25 беременных со спонтанными преждевременными родами в анамнезе, обусловленными другими причинами (без преждевременного разрыва плодных оболочек) в сроке 22–28 недель.

При оценке микробиотоза с помощью тест системы «Фемофлор 16» дисбиотические нарушения влагалища (умеренный и выраженный анаэробный дисбиоз) статистически значимо чаще отмечены у беременных с преждевременными родами с преждевременным разрывом плодных оболочек в анамнезе по сравнению с беременными, имеющими в анамнезе преждевременные роды без преждевременного разрыва плодных оболочек.

При исследовании локального воспалительного ответа с помощью системы ИммуноКвантэкс®, высокий индекс воспаления (60%) в цервиковагинальной области статистически значимо чаще отмечен также у беременных, имевших преждевременные роды с преждевременным разрывом плодных оболочек в анамнезе по сравнению с беременными, имевшими преждевременные роды без преждевременного разрыва плодных оболочек.

Детальный анализ каждого параметра, входящего в состав системы ИммуноКвантэкс® показал, что экспрессия генов ИЛ1β, ФНО-α, B2M, TLR4 была статистически значимо больше, а экспрессия гена ИЛ-10 статистически значимо меньше у пациенток I группы по сравнению с пациентками II группы.

Полученные нами результаты позволяют предположить, что реализация ПР по пути ПРПО может быть связана с дисбиотическими нарушениями в цервиковагинальной области у женщин с генетически детерминированным иммунным ответом.

Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, локальный воспалительный ответ.

LOCAL CYTOKINE PROFILE IN WOMEN WITH PRETERM BIRTH DUE TO PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

Kuznetsova N.B.*¹, Bushtyryeva I.O.², Dmitrieva M.P.¹,
Barinova V.V.¹, Dybova V.S.¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

² Clinic of Professor Bushtyryeva, Rostov-on-Don

Abstract. The aim of this study was to evaluate the role of the local cytokine profile in pregnant women with a history of premature birth (PB) with premature rupture of the membranes (PROM). Group I included 40 pregnant women with a history of PB due to PROM, group II included 25 pregnant women with a spontaneous history of PB due to other reasons (without PROM) in the gestational age of 22–28 weeks.

When assessing microbiocenosis using the «Femoflor 16» test system, dysbiotic disorders of the vagina (moderate and severe anaerobic dysbiosis) were statistically significantly more often observed in pregnant women with PB with a history of PROM compared to pregnant women with a history of PB without PROM.

When examining a local inflammatory response using the ImmunoQuantex® system, a high inflammation index (60%) in the cervico-vaginal region was also statistically significantly more often observed in pregnant women who had a history of PB with PROM as compared to pregnant women who had PB without PROM.

A detailed analysis of each parameter that is part of the ImmunoQuantex® system showed that the expression of the IL1β, TNF – α, B2M, TLR4 genes was statistically significantly greater, and the expression of the IL-10 gene was statistically significantly less in patients of group I compared with patients of group II.

Our results suggest that PB due to PROM may be associated with dysbiotic disorders in the cervico-vaginal region in women with a genetically determined immune response.

Keywords: premature birth, premature rupture of membranes, local inflammatory response.

Актуальность

Ежегодно в мире около 3 млн. детей рождается преждевременно. При этом недоношенность новорожденных является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности и второй по распространенности причиной смертности после пневмонии у детей в возрасте до 5 лет [9; 12; 13]. До 70% преждевременных родов (ПР) являются спонтанными, при этом 30–40% из них обусловлены преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) [13; 15].

Немаловажным в изучении этой проблемы является именно путь реализации ПР, поскольку от него зависит риск рецидива ПР в будущем при последующих беременностях. Так, при ПР в анамнезе, которые были вызваны ПРПО, риск последующих ПР составляет 7% (95% ДИ от

6 до 9%), в то время как при спонтанных ПР без ПРПО этот риск составляет 30% (95% ДИ от 27% до 34%) [15; 11]. Некоторые исследования показали, что у детей, рожденных после ПР, обусловленных ПРПО, выше смертность и заболеваемость по сравнению с детьми, родившимися после спонтанных ПР без ПРПО, что также подтверждает предположение, что их следует рассматривать как отдельные клинические условия [11; 14].

По данным литературы основным патогенетическим механизмом развития ПРПО является инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, что свидетельствует о восходящем пути инфицирования [8; 16; 17]. Кроме того, говоря о патогенезе преждевременных родов, нельзя игнорировать некоторые про- и противовоспалительные цитокины, роль которых изучена достаточно хорошо [3;

* e-mail: lauranb@inbox.ru

4; 6; 10]. Показана ценность определения этих регуляторных пептидов в биологических жидкостях и тканях для прогнозирования риска и исходов при преждевременных родах.

Однако отсутствуют сведения о практическом значении оценки локального врожденного иммунного статуса в генезе ПРПО при преждевременных родах и его роли при следующей беременности. Поиск предикторов преждевременных родов с учетом особенностей врожденного иммунитета представляет не только научный, но и практический интерес, поскольку при наличии у двух пациентов идентичного микробиома в том или ином локусе активация воспалительного каскада происходит не всегда, что наводит на мысль о том, что воспалительный ответ является генетически детерминированным. В связи с этим сформулирована цель исследования: изучение роли локального иммунного статуса у беременных, имевших в анамнезе преждевременные роды с ПРПО.

Материалы и методы

Исследование проводилось в государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Перинатальный центр» за период с 1 января 2017 г. по 1 января 2018 года. Всего в исследовании приняли участие 65 беременных в сроке от 22 до 28 недель с преждевременными родами в анамнезе. Забор материала производился у беременных, с ПР в анамнезе, попавших на амбулаторный прием в перинатальный центр, как угрожаемых по повторным ПР. В I группу включено 40 беременных с ПР в анамнезе, обусловленными ПРПО (группа I). II группу составили 25 беременных со спонтанными преждевременными родами в анамнезе, обусловленными другими причинами (без ПРПО). Средний возраст беременных I группы составил $29,7 \pm 4,3$ года, II группы — $29,4 \pm 5,4$ года. В анализ включены возраст и факторы акушерско-гинекологического анамнеза: предшествующие ранние потери беременности, выскабливание полости матки, преждевременные роды в анамнезе, операции на шейке матки в анамнезе. Критериями исключения из исследования были беременные с многоплодием, беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий, врожденные пороки развития плода и хромосомная аномалия плода, беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией.

Всем женщинам было выполнено исследование влагалищной микрофлоры, был оценен качественный и количественный состав биоценоза влагалища с использованием реагента «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). «Фемофлор 16» позволяет из одной биопробы методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выполнить количественную оценку общей бактериальной массы, нормофлоры (лактобациллы, типичные для урогенитального тракта женщин) и комплекса аэробных и анаэробных микроорганизмов, микоплазм, грибов рода *Candida*, ассоциированных с развитием специфических и неспецифических вульвовагинитов, а также бактериального вагиноза.

Помимо изучения влагалищной микробиоты всем пациенткам, имеющим в анамнезе ПР, было выполнено исследование локального воспалительного ответа с помощью системы ИммуноКвантэкс® (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Для этого всем беременным проводился забор соскоба из заднего свода влагалища стерильным зондом. Метод основан на интегральной оценке экспрессии м-РНК генов врожденного иммунитета (ИЛ1 β , ИЛ10, ИЛ18, ФНО- α , TLR4, GATA3, CD68, B2M) и вычислении индекса воспаления, по величине которого делалось заключение о наличии или отсутствии локальной воспалительной реакции.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10,0, программы IBM SPSS Statistics 23.

Полученные результаты

В обеих группах проведено сравнение частоты встречаемости следующих анамнестических параметров: 1 самопроизвольного аборта в сроке до 12 недель беременности, 1 позднего самопроизвольного аборта в сроке до 22 недель гестации, 1 неразвивающейся беременности, наличие привычного невынашивания беременности (3 и более потери беременности в сроке до 22 недель гестации), одного, двух и более медицинских аборт (путем выскабливания полости матки), кесарево сечение, операций на шейке матки. Сравнение анамнестических данных у исследуемых пациенток показало отсутствие статистически значимых различий в частоте медицинских абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, кесарева сечения, операций на шейке матки у пациенток I (ПР с ПРПО) и II (ПР без ПРПО) групп, что подчеркивает малую практическую значимость данных факторов в прогнозировании ПРПО.

Исследуемые беременные с ПР в анамнезе были разделены по механизму наступления преждевременных родов на две группы: I группа — ПР в анамнезе, обусловленные ПРПО, II группа — спонтанные преждевременные роды в анамнезе, обусловленные другими причинами (без ПРПО). Внутри обеих групп с двумя различными вариантами ПР был проведен анализ с оценкой срока наступления ПР. Выявлено, что в I исследовательской группе достоверно чаще встречались очень ранние и ранние ПР (12 (30%) и 2 (8%) очень ранних родов, соответственно, $p < 0,05$; 10 (25%) и 2 (8%) ранних родов, соответственно, $p < 0,05$), а во II группе — поздние ПР (3 (7,5%) и 11 (44%), соответственно, $p < 0,05$) (Таблица 1).

С помощью тест системы «Фемофлор 16» по соотношению лактобактерий и условно-патогенной микрофлоры (УПМ, аэробной и анаэробной) выделяли: абсолютный нормоценоз (>80% лактобактерии, <104 УПМ), условный нормоценоз (>80% лактобактерии, >104 УПМ), умеренный аэробный дисбиоз (лактобактерии 20–80%, >10% аэробов, <10% анаэробов), умеренный анаэробный дисбиоз (лактобактерии 20–80%, <10% аэробов, >10% анаэробов), умеренный смешанный дисбиоз (лактобак-

Табл. 1. Акушерско-гинекологический анамнез пациенток исследуемых групп

Акушерско-гинекологический анамнез	I группа (ПР с ПРПО в анамнезе) n = 40	II группа (ПР без ПРПО в анамнезе) n = 25	p-value
1 самопроизвольный аборт в анамнезе (до 12 нед)	10 (25%)	6 (24%)	>0,05
1 поздний самопроизвольный аборт в анамнезе	7 (17,5%)	4 (16%)	>0,05
1 неразвивающаяся беременность в анамнезе	7 (17,5%)	5 (20%)	>0,05
Привычное невынашивание беременности	12 (30%)	8 (32%)	>0,05
1 медицинский аборт в анамнезе	20 (50%)	11 (44%)	>0,05
2 и более медицинских аборта в анамнезе	8 (20%)	6 (24%)	>0,05
Кесарево сечение в анамнезе	7 (17,5%)	4 (16%)	>0,05
Операции на шейке матки в анамнезе	9 (22,5%)	5 (20%)	>0,05
ПР в анамнезе, из них:	40 (100%)	25 (100%)	>0,05
– очень ранние ПР	12 (30%)	2 (8%)	<0,05
– ранние ПР	10 (25%)	2 (8%)	<0,05
– ПР в сроке 31.0–33.6 недель	15 (37,5%)	10 (40%)	>0,05
– поздние ПР	3 (7,5%)	11 (44%)	<0,05

терии 20–80%, >10% аэробов, >10% анаэробов), выраженный аэробный дисбиоз (лактобактерии <20%, >10% аэробов, <10% анаэробов), выраженный анаэробный дисбиоз (лактобактерии <20%, <10% аэробов, >10% анаэробов), выраженный смешанный дисбиоз (лактобактерии <20%, >10% аэробов, >10% анаэробов).

Исследование биоценоза влагалища с помощью количественной полимеразной цепной реакции с использованием реагента «Фемофлор 16» показало различие между пациентками I и II групп (Таблица 2).

При анализе частоты встречаемости различных состояний микробиоценоза влагалища не было обнаружено статистически значимых различий между группами в частоте обнаружения абсолютного и условного нормоценоза, умеренного аэробного и смешанного дисбиоза, выраженного аэробного и выраженного смешанного дисбиоза. Однако обнаружены статистически достоверные отличия в частоте встречаемости умеренного анаэробного дисбиоза (в I группе — у 22,5%, во II группе — у 4% (p-value<0,05) и выраженного анаэробного дисбиоза (в I группе — у 15%, во II группе — не зарегистрировано ни одного случая (p-value<0,05). Таким образом, умеренный и выраженный анаэробный дисбиоз влагалища достоверно чаще встречался у женщин в I группе (ПР с ПРПО) (таблица 2), кроме того именно у пациенток I группы достоверно чаще встречались и такие группы микроорганизмов, как *Gardnerella vaginalis*+ *Prevotella Bivia*+ *Porphyromonas spp.*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*.

Наряду с изучением влагалищной микробиоты всем пациенткам, имеющим в анамнезе ПР было выполнено

Табл. 2. Спектр микробных ассоциаций влагалищной микрофлоры

Состояние биоценоза	I группа (ПР с ПРПО в анамнезе) n = 40	II группа (ПР без ПРПО в анамнезе) n = 25	p-value
Абсолютный нормоценоз	7 (17,5%)	7 (28%)	>0,05
Условный нормоценоз	14 (35%)	9 (36%)	>0,05
Умеренный аэробный дисбиоз	1 (2,5%)	2 (8%)	>0,05
Умеренный анаэробный дисбиоз	9 (22,5%)	1 (4%)	<0,05
Умеренный смешанный дисбиоз	1 (2,5%)	2 (8%)	>0,05
Выраженный аэробный дисбиоз	1 (2,5%)	1 (4%)	>0,05
Выраженный анаэробный дисбиоз	6 (15%)	0 (0%)	<0,05
Выраженный смешанный дисбиоз	1 (2,5%)	2 (8%)	>0,05

Табл. 3. Индекс воспаления у пациенток исследуемых групп (система ИммуноКвантэкс)

Индекс воспаления, %	Интерпретация индекса воспаления / заключение о наличии локальной воспалительной реакции	I группа (ПР с ПРПО в анамнезе) n = 40	II группа (ПР без ПРПО в анамнезе) n = 25	p-value
Менее 50	Низкий / Отсутствует	15 (37,5 %)	18 (72%)	<0,05
50–60	Промежуточный / Не может быть исключена	0 (0%)	0 (0%)	–
Более 60	Высокий/Выявлена	25 (62,5%)	7 (28%)	<0,05

исследование локального воспалительного ответа с помощью системы ИммуноКвантэкс®. Метод основан на интегральной оценке экспрессии м-РНК генов врожденного иммунитета (ИЛ1β, ИЛ10, ИЛ18, ФНО-α, TLR4, GATA3, CD68, B2M). Кроме того, тест система ИммуноКвантэкс® позволяет объективно оценить локальную воспалительную реакцию посредством индекса воспаления, интерпретация которого может быть следующей: при индексе воспаления менее 50% — локальный воспалительный ответ отсутствует, риск воспаления низкий; при индексе воспаления от 50 до 60 — риск воспаления промежуточный, локальная воспалительная реакция не может быть исключена; при индексе воспаления более 60% — риск воспалительной реакции высокий, воспалительная реакция выявлена (Таблица 3). Показатели индекса воспаления у пациенток I (ПР и ПРПО) и II (ПР без ПРПО) групп представлены в таблице 3.

Индекс воспаления менее 50% с помощью системы ИммуноКвантэкс® в I группе отмечен у 15 (37,5%) беременных, во II группе у 18 (72%) (p-value<0,05); индекс воспаления от 50% до 60 % в исследуемых группах не встречался; индекс воспаления более 60% в I группе отмечен у 25 (62,5%) женщин, во II группе — у 7 (28%) (p-value<0,05) (Таблица 3). Таким образом, в I группе пациенток (ПР с ПРПО) с индексом воспаления более 60%, что свидетельствует о наличии локального воспалительного процесса, по интеграции цитокинов было больше.

Детальный анализ каждого параметра, входящего в состав системы ИммуноКвантэкс® показал, что уровень экспрессии м-РНК гена ИЛ-1 β (провоспалительное действие) был статистически значимо больше у пациенток I группы (ПР с ПРПО в анамнезе) по сравнению с пациентками II группы (ПР без ПРПО) — $5,83 \pm 1,26$ и $4,69 \pm 1,32$, соответственно (p -value < 0,05), уровень экспрессии м-РНК гена ФНО- α (провоспалительное действие) также был статистически значимо выше у пациенток I группы по сравнению с пациентками II группы, $4,28 \pm 1,72$ и $2,17 \pm 1,01$, соответственно (Таблица 4).

Также были отмечены статистически значимые отличия в уровнях экспрессии TLR4 и B2M. Уровень экспрессии TLR4 был выше у пациенток I группы (ПР с ПРПО в анамнезе) по сравнению с пациентками II группы (ПР без ПРПО) — $3,36 \pm 1,87$ и $1,9 \pm 0,45$, соответственно; уровень экспрессии гена B2M также был выше у пациенток I группы — $5,7 \pm 2,12$ и $3,77 \pm 2,34$, соответственно (Таблица 4).

Таким образом, с помощью тест системы Фемофлор-16 нами была оценена степень дисбиотических нарушений у беременных, имевших в анамнезе ПР с ПРПО и ПР без ПРПО, а с помощью тест системы ИммуноКвантэкс — локальный иммунологический статус.

Обсуждение

Полученные данные о состоянии микробиоценоза и особенностях локального врожденного иммунитета у беременных, имеющих в анамнезе ПР, имеют важное научно-практическое значение. Нарушения биоценоза влагалища — известный фактор риска акушерских и перинатальных осложнений. Распространение бактерий из влагалища восходящим путем приводит последовательно сначала к поражению плодных оболочек, затем к микробной колонизации околоплодных вод, и как следствие, к преждевременному излитию околоплодных вод и преждевременным родам. Восхождению инфекции способствует свойство условно-патогенных микроорганизмов продуцировать ферменты, гидролизующие цервикальную слизь, а также целый ряд энзимов, способных разрушать структуру плодных оболочек [5].

Для поддержания антимикробной защиты в цервикально-вагинальной области особое значение имеет баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Развитие воспаления происходит с участием цитокинов, являющихся эндогенными медиаторами и действующими практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления (гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, T- и B лимфоциты). Особую роль в поддержании баланса играет динамическое равновесие цитокинового профиля, связанное с активностью Th2-звена или Th1-звена иммунного ответа.

Проведенное нами исследование показало, что беременные, имеющие в анамнезе преждевременные роды с ПРПО, достоверно чаще имеют дисбиотические нарушения влагалища по сравнению с беременными, имеющими

Табл. 4. Маркеры локального воспалительного ответа у пациенток исследуемых групп (система ИммуноКвантэкс®)

Экспрессия м-РНК гена	I группа (ПР с ПРПО в анамнезе) n = 40	II группа (ПР без ПРПО в анамнезе) n = 25	p-value (критерий Манна-Уитни)
ИЛ 1 β	5,83\pm1,26	4,69\pm1,32	<0,05
ИЛ 10	1,26\pm0,81	2,48\pm0,82	<0,05
ИЛ 18	3,83 \pm 1,62	4,16 \pm 2,02	>0,05
ФНО- α	4,28\pm1,72	2,17\pm1,01	<0,05
TLR4	3,36\pm1,87	1,9\pm0,45	<0,05
GATA3	2,61 \pm 0,98	4,06 \pm 1,23	>0,05
CD68	4,08 \pm 1,04	4,57 \pm 1,67	>0,05
B2M	5,7\pm2,12	3,77\pm2,34	<0,05

Примечание: ПР – преждевременные роды; ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек.

в анамнезе ПР без ПРПО. При оценке микробиоценоза с помощью тест системы «Фемофлор 16» у беременных, имевших ПР с ПРПО чаще отмечен умеренный и выраженный анаэробный дисбиоз влагалища, выше частота встречаемости *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella Bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Atop obium vaginae*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*.

Исследование локального воспалительного ответа с помощью системы ИммуноКвантэкс®, показало, что у беременных, имевших ПРПО в анамнезе, индекс воспаления в цервикально-вагинальной области выше по сравнению с беременными, имевшими ПР без ПРПО.

Учитывая, что первичный воспалительный ответ на патогены опосредован специфическими Toll-подобными рецепторами (TLRs), активация которых происходит при взаимодействии с клеточной стенкой микроорганизмов, роль TLR4, несомненно, важна в генезе воспалительного ответа. В нашем исследовании мы получили повышение уровня экспрессии мРНК TLR4 в цервикально-вагинальной области у беременных I группы (ПР и ПРПО в анамнезе). Известно, что следствием активации Toll-подобных рецепторов является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов, являющихся инициаторами лейкоцитарной реакции, что способствует дилатации шейки матки и повышению активности протеаз, что с свою очередь может привести к разрыву плодных оболочек [3; 2].

Повышение экспрессии TLR рецепторов в нашем исследовании ассоциировалось с увеличением экспрессии ИЛ-1 β , ФНО- α у беременных I группы, имевших ПР с ПРПО в анамнезе. Уровень экспрессии ИЛ-1 β , ФНО- α (оценка с помощью тест системы ИммуноКвантэкс®) был выше у беременных с ПР и ПРПО по сравнению с беременными, имеющими ПР без ПРПО.

Повышенный уровень экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета: ИЛ-1 β , ФНО- α , TLR4 у беременных с ПР и ПРПО свидетельствует о том, что первая линия иммунологической защиты, представленная

элементами врожденного иммунитета, является дискредитированной у беременных с ПРПО. Это приводит к тому, что при попадании патогенов или активации условно-патогенных микроорганизмов в цервиковагинальной области, мгновенно происходит активация воспалительной реакции с вовлечением про- и противовоспалительных цитокинов, приводящая к разрыву плодных оболочек.

Также были отмечены статистически значимые отличия в уровнях экспрессии В2М и ИЛ10. Уровень экспрессии гена В2М, являющегося белком острой фазы воспаления, был выше у пациенток с ПР, ассоциированными с ПРПО. Анализ экспрессии гена, обладающего противовоспалительным действием, входящих в тест ИммуноКвантэкс®, выявил снижение экспрессии гена ИЛ-10 у пациенток с ПР, вызванными ПРПО.

Полученные нами данные показывают целесообразность обследования женщин, имевших ПР с ПРПО на прегравидарном этапе с помощью системы ИммуноКвантэкс. Несомненно, что сочетание дисбиотических нарушений с активацией локального иммунитета свидетельствует о необходимости коррекции микробиоценоза влагалища у этой категории пациенток на прегравидарном этапе.

При отсутствии прегравидарной подготовки у беременных группы риска по ПР с ПРПО необходимо осуществлять мониторинг микробиоценоза влагалища во время беременности, начиная с 1 триместра, с помощью Фемофлор-16 и оценки локального цитокинового статуса системой ИммуноКвантэкс. Предгравидарная подготовка пациенток с ПРПО в анамнезе, нацеленная на своевременное лечение дисбиоза и коррекцию влагалищной микробиоты, является основой мероприятий по первичной профилактике преждевременных родов, обусловленных ПРПО. А знание особенностей генетически детерминированного иммунного ответа позволит предсказать возможный сценарий течения последующих беременностей, а значит, увеличит шанс благополучного завершения беременности.

Заключение

Полученные нами результаты позволяют предположить, что реализация ПР по пути ПРПО может быть связана с дисбиотическими нарушениями в цервиковагинальной области у женщин с генетически детерминированным иммунным ответом, который характеризуется активацией провоспалительного ответа на фоне угнетения противовоспалительной системы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арушанова А.Г., Меджидова М.К., Ломова Н.А., и др. Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек: современные принципы диагностики // *Эффективная фармакотерапия*. — 2016. — №5 — С. 22–24. [Arushanova AG, Medzhidova MK, Lomova NA, et al. Premature labor and premature rupture of membranes: modern principles of diagnosis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(5):22–24. (In Russ).]
2. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Сергеева А.В., и др. Состояние локального иммунного статуса, содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2017. — Т.66. — №3 — С. 60–70. [Katkova NYu, Bodrikova OI, Sergeeva AV, et al. The state of the local immune status, the content of neopterin and cortisol in different variants of preterm labor. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):60–70. (In Russ).] Doi: 10.17816/JOWD66360-70.
3. Макаров О.В., Романовская В.В., Кузнецов П.А., Магомедова А.М. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза // *Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология*. — 2011. — №6 — С. 373–379. [Makarov OV, Romanovskaya VV, Kuznetsov PA, Magomedova AM. Immunological aspects of premature births infectious genesis. *RUDN journal of medicine*. 2011;(6):373–379. (In Russ).]
4. Михайлов А.В., Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., и др. Закономерности изменений цитокинового профиля крови при преждевременном разрыве околоплодных мембран, их патогенетическая значимость // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2013. — №2 — С. 224–229. [Mikhailov AV, Dyatlova LI, Chesnokova NP, et al. Changes of cytokine profile in patients blood with premature rupture of amniotic membranes and their pathogenic significance. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;(2):224–229. (In Russ).]
5. Трачук Т.Ю., Шраер О.Т. Биоценоз влагалища и коррекция его нарушений у беременных // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2001. — №1 — С. 17–23. [Trachuk TYu, Shraer OT. Biotenoz vlagalishcha i korrektsiya ego narushenii u beremennykh. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2001;(1):17–23. (In Russ).]
6. 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).] Doi: 10.18565/aig.2016.10.59-63.
7. ACOG Practice Bulletin No.160: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):e39–51. Doi: 10.1097/AOG.0000000000001266.
8. Baldwin EA, Walther-Antonio M, MacLean AM, et al. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery. *PeerJ*. 2015;3:e1398. Doi: 10.7717/peerj.1398.
9. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. Geneva: WHO; 2012. 11 p.
10. 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. Doi: 10.1016/j.jri.2010.06.158.
11. Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Chung E, Chen A. Subtypes of preterm birth and the risk of postneonatal death. *J Pediatr*. 2013;162(1):28–34. Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.051.
12. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet*. 2005;365(9462):891–900. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)71048-5.
13. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151–2161. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
14. Newman DE, Paamoni-Keren O, Press F, et al. Neonatal outcome in preterm deliveries between 23 and 27 weeks' gestation with and without preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(1):7–11. Doi: 10.1007/s00404-008-0836-8.
15. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015402. Doi: 10.1136/bmjopen-2016-015402.
16. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG*. 2005;112 Suppl 1:32–37. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00582.x.