

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХОВАЛЫГ

Нелля Михайловна

**ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
И АЛГОРИТМ АКУШЕРСКОЙ ПОМОЩИ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Ремнёва Ольга Васильевна
доктор медицинских наук, профессор

Барнаул – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ФАКТОРАХ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И ПРЕДИКТОРАХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Эпидемиология преждевременных родов и исходы для потомства.....	14
1.2 Причины, факторы риска и патогенез преждевременных родов.....	17
1.2.1 Значимость этнического фактора в медицинских исследованиях и генезе преждевременных родов.....	26
1.3 Этническая общность и этносоциальный профиль тувинцев ...	30
1.4 Роль свободно-радикального окисления и матриксных металлопротеиназ в патогенезе преждевременных родов и прогнозирование церебральных нарушений у новорожденных ..	32
1.5 Профилактика преждевременных родов.....	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Дизайн исследования.....	42
2.2 Методы обследования беременных, плодов и новорожденных.....	45
2.2.1 Клинические и функциональные методы обследования.....	45
2.2.2 Биохимические методы обследования плодов и недоношенных новорожденных.....	47
2.2.3 Методы исследования плаценты.....	49
2.2.4 Методы статистической обработки данных.....	51
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ	

КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И ЭТНИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ.....	52
3.1 Эпидемиология преждевременных родов в Алтайском крае и Республике Тыва	52
3.2 Факторы риска преждевременных родов в сроки гестации 28 ⁰ - 33 ⁶ недель у представительниц славянского и тувинского этносов – коренных жителей Алтайского края и Республики Тыва.....	58
3.2.1 Клинико-anamнестическая характеристика представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами в сроки гестации 28 ⁰ -33 ⁶ недель.....	59
3.2.2 Гестационные осложнения у представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами.....	65
3.2.3 Клинико-anamнестическая характеристика представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами в сроки гестации 28 ⁰ -33 ⁶ недель.....	67
3.2.4 Гестационные осложнения у представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами.....	73
3.3 Оценка фето-плацентарного комплекса у пациенток славянского и тувинского этносов со спонтанными и индуцированными преждевременными родами.....	75
3.4 Особенности фетоплацентарного комплекса и течения преждевременных родов в зависимости от их клинического фенотипа.....	78
3.5 Перинатальные исходы в зависимости от клинического фенотипа преждевременных родов в сроки гестации 28 ⁰ -33 ⁶	

недель.....	82
ГЛАВА 4 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У НЕДОНОШЕННОГО ПЛОДА/НОВОРОЖДЕННОГО.....	86
4.1 Оксидативный стресс, активность матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости при абдоминальных преждевременных родах.....	86
4.2 Сравнительная оценка показателей оксидантно- антиоксидантного статуса и матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды – одна из важных и наиболее сложных проблем акушерства и перинатологии. Частота преждевременных родов (ПР) в мире варьирует от 5 до 18% и практически не снижается, даже в странах с высоким уровнем жизни, несмотря на использование новых диагностических, лечебных и профилактических технологий. Проблема уходит корнями в период эмбриогенеза, охватывает все этапы развития функциональной системы «мать-плацента-плод», включая осложнения беременности и родов, а также сопряжена с экстрагенитальной патологией женщины и репродуктивной дисфункцией [4,35,51,68,116,145].

В РФ ежегодно рождается около 120 тысяч недоношенных детей, которые определяют уровень ранней неонатальной и младенческой смертности. Совершенствование технологий выхаживания недоношенных новорожденных приводит к значимому снижению этих показателей, но частота инвалидизирующих заболеваний среди выживших, особенно детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, остается высокой. Перенесенная гипоксия приводит к формированию перинатальных поражений ЦНС, занимающих ведущее место в структуре заболеваемости новорожденных, детской инвалидности и нервно-психических расстройств в подростковом возрасте [18,28,33,39,104,136]. У недоношенных детей имеются особенности строения сосудистой системы мозга, которые предрасполагают к развитию как ишемических, так и геморрагических поражений. Поэтому важным является прогнозирование и ранняя диагностика церебральных нарушений ещё на этапе течения родового акта и в первые минуты жизни, что позволяет достичь хороших результатов при своевременно начатом лечении с учетом высокой пластичности незрелого мозга [10,22,30,38,59,63].

Преждевременные роды являются «большим акушерским синдромом» с вовлечением отцовских, материнских, плодовых и эпигенетических факторов [77]. Для их успешной профилактики целесообразно учитывать наиболее существенные факторы риска, которые в разных этносах могут отличаться [35,76,79,80,106,110]. Расово-этнические различия при недонашивании беременности обусловлены генетическими, климатическими факторами, социально-экономическим статусом, пищевым поведением [90,108,112,121,135]. Проведение дифференцированной прегравидарной подготовки с учетом этнических факторов риска представляется реальным резервом профилактики ПР.

Таким образом, анализ факторов риска ПР у представительниц азиатской популяции, изучение связи между ними у разных расово-этнических групп, поиск прогностических и диагностических маркеров церебральных повреждений у недоношенного плода и новорожденного представляет научный интерес, что определило цель и задачи проведенного нами исследования.

Степень разработанности темы исследования

Многочисленные исследования по изучению факторов риска демонстрируют их полиэтиологичность в патогенезе недонашивания беременности [1,19,22,41,76,177]. Одним из недостаточно изученных является расово-этнический фактор. Известно, что частота преждевременных родов среди представителей афроамериканцев почти в 2 раза больше, чем среди европейской популяции [91,107,165,167,196], тогда как почти отсутствуют сведения о влиянии азиатской принадлежности на частоту невынашивания беременности. По-прежнему остаются недостаточно понятными пути улучшения перинатальных исходов при ПР, продолжается поиск функциональных, лабораторных предикторов и маркеров церебральных

повреждений у недоношенных новорожденных. Наиболее перспективным представляется сочетание биохимических маркеров (мультимаркер).

Цель исследования

Разработка алгоритма акушерской помощи на основании этнических факторов риска преждевременных родов и критериев прогноза церебральных нарушений у недоношенного плода/новорожденного.

Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологию преждевременных родов, уровень организации медицинской эвакуации в Алтайском крае и Республике Тыва за период 2015-2019 гг.
2. Установить факторы риска спонтанных и индуцированных преждевременных родов в сроки 28⁰-33⁶ недель, реализовавшиеся во время беременности, у представительниц славянского и тувинского этносов – коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва.
3. Установить значимость церебральных нарушений в перинатальных исходах в зависимости от клинического фенотипа преждевременных родов в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель.
4. Обосновать предикторы церебральных повреждений у плода/новорожденного в зависимости от клинического фенотипа преждевременных родов в 28⁰-33⁶ недель гестации на основе показателей оксидантно-антиоксидантного статуса, активности матриксных металлопротеиназ-1, -9 и их тканевого ингибитора в амниотической жидкости и пуповинной крови.
5. Разработать алгоритм помощи на этапах прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения в соответствии с этнической принадлежностью

пациенток и прогнозом церебральных нарушений у плода/новорожденного при ранних преждевременных родах.

Научная новизна исследования

Впервые установлены различия прегравидарных и реализовавшихся во время беременности факторов риска преждевременных родов в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель у представительниц славянского и тувинского этносов – коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва.

Показана диагностическая значимость определения оксидантно-антиоксидантных показателей в амниотической жидкости и пуповинной крови недоношенных новорожденных в прогнозе церебральных нарушений.

Установлены предикторы церебральных повреждений плода в амниотической жидкости при абдоминальном родоразрешении в сроки 28⁰-33⁶ недель в виде высокого уровня малонового диальдегида (4,1 нмоль/мл), матриксной металлопротеиназы-9 (191,84 нг/мл) и угнетения активности ее тканевого ингибитора (3,43 нг/мл).

Впервые предложена математическая модель расчета риска степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела, включающая срок и способ родоразрешения, активность матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови с диагностической точностью 92% (патент РФ на изобретение № 2745474).

Разработан лечебно-диагностический алгоритм помощи пациенткам славянской и азиатской этнических групп на прегравидарном и антенатальном этапах с учетом установленных различий факторов риска преждевременных родов, прогностических критериев церебральных нарушений плода/новорожденного и организации маршрутизации в соответствии с особенностями регионов Алтайского края и Республики Тыва.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования расширяют представления об особенностях социально-экономического статуса, соматического и репродуктивного здоровья, особенностей течения беременности у женщин различных этнических групп с преждевременными родами - коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва.

Установлено, что определение содержания матриксной металлопротеиназы -9 в амниотической жидкости при индуцированных преждевременных абдоминальных родах в сроки 28⁰-33⁶ недель может быть использовано как предиктор степени тяжести церебральных повреждений у недоношенного новорожденного с низкой и очень низкой массой тела.

Определена диагностическая значимость комплекса биохимических предикторов церебральных повреждений при ранних преждевременных родах – матриксных металлопротеиназ-1,-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, малонового диальдегида, каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы в околоплодных водах и пуповинной крови недоношенного новорожденного.

Разработана математическая модель расчёта риска степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела, включающая срок и способ родоразрешения, активность матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови. Выдан патент РФ на изобретение №2745474 «Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела».

Предложены мероприятия по дифференцированной прегравидарной подготовке и антенатальному наблюдению пациенток групп риска по невынашиванию беременности с учетом этнической составляющей и выявленных факторов риска преждевременных родов.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе применялась методология, основанная на комплексном подходе. Применялись общенаучные, клинические, функциональные, лабораторные, гистологические и статистические методы. При проведении исследования учитывались требования международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Исследование рассмотрено и одобрено на заседании локального комитета по Этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №1 от 30.01.2020 года. Все участники дали свое информированное согласие.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенности медицинской эвакуации пациенток с преждевременными родами в Алтайском крае и Республике Тыва связаны с различной мощностью акушерских стационаров II группы и плотностью населения.
2. Прегравидарными факторами риска преждевременных родов в сроки 28,0-33,6 недель у представительниц славянского этноса являются курение, внебрачная рождаемость, отягощенный ранними репродуктивными потерями и искусственными абортами акушерский анамнез, у тувинского этноса - фоновая патология шейки матки и инфекции мочевыводящих путей.
3. Установленные этнические различия факторов риска и особенности маршрутизации в Алтайском крае и Республике Тыва позволяют дифференцированно подходить к прегравидарной подготовке и антенатальному наблюдению пациенток групп риска преждевременных родов.
4. Перинатальные исходы зависят не от клинического варианта течения преждевременных родов, а от тяжести церебральной ишемии новорожденных, что подтверждается активацией процессов перекисного окисления липидов,

матриксной металлопротеиназы-9 и угнетением активности ее тканевых ингибиторов и антиоксидантных энзимов.

Степень достоверности результатов

Достоверность и надежность результатов исследования обеспечивались посредством реализации научно-методологических принципов, подтверждены достаточным объемом клинического материала и использованием современных инструментальных, лабораторных методов исследования. Литературный обзор подготовлен на большом объеме отечественных и зарубежных публикаций. Основой для выводов послужили результаты математико-статистической обработки данных, выполненных с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013: Statistica 6.1., SPSS 22. Критический уровень значимости различий определен как $p \leq 0,05$.

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, отбор тематических пациенток, разработаны индивидуальные карты-анкеты и проведена обработка полученных данных. Исследователь принимал участие в родоразрешении пациенток с преждевременными родами и у большинства из них лично производил заборы амниотической жидкости и пуповинной крови для дальнейших биохимических исследований. Диссертант проводил ряд ультразвуковых и доплерометрических исследований, расшифровывал все ленты КТГ. Разработка дизайна исследования, статистический анализ материала, оформление диссертации, выступления на конференциях, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены совместно с научным руководителем.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1, 4, 5 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

Внедрение в практику и апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» и ГБУЗ РТ «Перинатальный центр Республики Тыва», что подтверждается актами внедрения. Полученные данные включены в обучающий курс кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ для ординаторов и слушателей циклов ДПО и НМО.

Основные положения диссертации доложены на итоговом обществе врачей акушеров-гинекологов Республики Тыва «Анализ сверхранних и ранних преждевременных родов в Республике Тыва. Внутренний аудит: исходы, эффективность проведенных лечебных мероприятий, медэвакуация» (Кызыл, 2017 г); научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье женщин» (Кызыл, 2018 г); заседании общества акушеров-гинекологов Республики Тыва «Итоги службы родовспоможения в СФО и РТ за 2018 год по материалам итогового совещания главных специалистов службы родовспоможения. Проблемы, пути решения» (Кызыл, 2019 г); XXIV Международной научно-практической он-лайн конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2020); XIV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2020); V Общероссийском научно-практическом он-лайн семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 2020); III научно-практической он-лайн

конференции акушеров-гинекологов с Всероссийским участием «Актуальные вопросы акушерско-гинекологической практики» (Барнаул, 2020), научной конференции «День науки АГМУ» (Барнаул, 2021).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО 02 февраля 2021 года (протокол №1) и заседании экспертного совета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России 26.02.2021 года (протокол № 2).

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 13 печатных работах, из них 8 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, содержит 25 таблиц и 17 рисунков. Оглавление включает введение, материал и методы исследования, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений. Библиографический указатель содержит 196 источников, из которых 85 отечественных и 111 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ФАКТОРАХ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И ПРЕДИКТОРАХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология преждевременных родов и исходы для потомства

Преждевременные роды (ПР) – одна из наиболее актуальных и крайне сложных проблем акушерства и перинатологии. По данным ВОЗ, их частота в мире составляет от 5 до 18% и за последнее десятилетие практически не снижается, несмотря на использование современных диагностических и лечебных технологий, даже в странах с высоким уровнем жизни [2, 4, 54, 133,147]. В докладе ВОЗ «Рожденные слишком рано» констатируется, что «каждый год примерно 15 миллионов детей, то есть более чем один из десяти, в мире рождается преждевременно» [136]. Наиболее благополучные показатели зарегистрированы в Беларуси - 4,1%; Эквадоре - 5,1%; Латвии - 5,3%; Финляндии, Хорватии и Самоа - 5,5%. В развивающихся странах частота ПР колеблется от 11 до 22%. По предоставленным ВОЗ данным, самые высокие показатели зарегистрированы в Малави - 18,1%, Коморских Островах и Конго - 16,7%, Зимбабве - 16,6%, Экваториальной Гвинее -16,5% [14]. «Проблема ПР не ограничивается странами с низким уровнем дохода. Так, например, США входят в десятку стран с высокой частотой ПР - 12%» [136]. А.С. Лее и соавт. (2019) подсчитали, что в 2014 году 14,8 миллиона младенцев в мире родились недоношенными (10,6% живорождений), причем 81% ПР приходилось на Азию и страны Африки к югу от Сахары. Примерно 15% новорожденных появились на свет до 32 недель беременности, а в 26 из 38 анализируемых стран отмечался рост частоты ПР [133]. В России ежегодно регистрируется 56 – 60 тыс. ПР, по данным Росстата, в 2017 году их частота

составила 6,5% [54]. В Тюменской области, например, в 2016 г. зарегистрирован один из самых низких показателей - 4,4% [51,53].

Преждевременными принято считать роды, наступившие в сроке беременности от 22 до 36⁶ недель. Выделяют экстремально ранние ПР (22-27⁶ недель), ранние ПР (28 - 31⁶ недель), собственно ПР (32-33⁶ недель) и поздние ПР (34-36⁶ недель). По результатам научных исследований, около «5% ПР происходит при сроке беременности до 28 недель, около 15% - в 28-31 неделю, около 20% - в 32-33 недели, 60-70% - в 34-37 недель» [2,14,68]. В зависимости от причины возникновения ПР подразделяют на спонтанные (70-80%) и индуцированные (20-30%), обусловленные медицинскими показаниями со стороны матери или плода. В 20-30% спонтанные ПР инициируются ПРПО, а в 20-40% - родовая деятельность начинается с развития маточных сокращений [4,27,78]. Показаниями для индуцированных ПР являются декомпенсированная экстрагенитальная патология, осложнения беременности, требующие экстренного родоразрешения и экстремальные состояния плода [21,66,119,137,167]. Кесарево сечение при ПР снижает смертность недоношенных детей, особенно при многоплодной беременности, что происходит за счет уменьшения частоты тяжелых ВЖК, однако осложнения из-за незрелости органов не исключены [24,25,27,64,180,183]. По данным M.J. Wang и соавт. (2018), недоношенные дети после родоразрешения по поводу плацентарных нарушений (декомпенсированная ПН, кровотечение) имеют более тяжелые исходы по сравнению с теми, которые появились на свет преждевременно в связи с тяжелой преэклампсией [155].

Преждевременные роды – один из доминирующих факторов в развитии патологии новорожденного ребенка, они наносят серьезный демографический, экономический и социальный ущерб любому государству. По данным ВОЗ, «более одного миллиона из родившихся недоношенными умирают вскоре после рождения; множество других детей страдает от разных видов пожизненной физической и неврологической инвалидности либо испытывает проблемы в обучении, что часто сопряжено с большими

расходами для семей и общества» [7,136,154]. По авторитетным данным академика Г.М. Савельевой и других авторов, перинатальная смертность при ПР зависит от срока гестации: самая высокая - в 22-24 недели - до 80% (далее практически все дети погибают на II этапе), в 25-26 недель она сокращается до 40%, в 27-28 недель - до 20%, в 29-32 недель - до 10%, в 33-34 недели - до 2%. В ее структуре основное место занимают РДС (до 54%), гипоксическое поражение мозга в виде ВЖК и перивентрикулярной лейкомаляции (до 30,2%), ВУИ [34,57,81,83]. Недоношенные дети определяют 70% неонатальной смертности и 36% - младенческой. Особенно высок процент летальности среди новорожденных, появившихся на свет между 22 и 23⁶ неделями гестации: 98% при одноплодной беременности и 100% – при многоплодной. Только один из десяти выживших не имеет неврологических нарушений. Смертность в когорте рожденных с 24 по 24⁶ составляет 45%, тяжелый неврологический дефицит (детский церебральный паралич, внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени, ретинопатия, слепота, потеря слуха, эпилепсия, задержка развития) присутствует у 68% выживших детей [16, 18, 44, 142,154]. Дети, рожденные преждевременно, страдают некротизирующим энтероколитом («болезнь выживших недоношенных»), бронхолегочной дисплазией, анемией. Согласно эпигенетической теории фетального программирования, «метаболические последствия недоношенности в дальнейшем формируют предпосылки для развития метаболического синдрома, ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, причем первые проявления метаболических нарушений регистрируются уже спустя 12-18 месяцев после рождения» [15,28,39,46,117,180].

Пролонгирование беременности на одну неделю «для новорожденных с экстремально низкой массой тела способствует снижению неонатальной смертности на 30%, а проведение токолиза дает возможность транспортировать пациентку в стационар более высокого уровня» [27,126]. Согласно нормативным документам Минздрава РФ, способ эвакуации

согласовывается врачом акушером-гинекологом с дистанционным консультативным центром с выездными анестезиолого-реанимационными бригадами перинатального центра и определяется конкретной акушерской ситуацией и региональными особенностями. Успешными организационными мероприятиями и технологиями также признаны регионализация перинатальной помощи, профилактика РДС, применение антибиотиков [9,38,92,105,120,156,161,187].

Исходное состояние плода, срок и способ родоразрешения, несомненно, оказывают влияние на формирование здоровья новорожденного.

Тесная связь и преемственность в работе врачей акушеров и неонатологов, анализ случаев «neonatal near-miss», разработка критериев перинатального риска - современные организационные подходы, позволяющие улучшить перинатальные исходы [11,33,40,47,103,148,149,171,171,181].

1.2 Причины, факторы риска и патогенез преждевременных родов

Преждевременные роды являются «большим акушерским синдромом» с вовлечением отцовских, материнских, плодовых и эпигенетических факторов» [26,46,77,81,176]. Причины ПР многогранны и до конца не определены. В патогенезе играют роль:

- иммунологические «компромисс» между организмами матери и плода, генетические особенности плодного яйца;
- повышенная активность и уровень рецепторов к окситоцину в мышце матки;
- «цитокиновый каскад» при наличии инфекционного фактора;
- коагулопатия с усилением процессов тромбообразования в микроциркуляторном русле;
- гормональный дисбаланс (дефицит прогестерона, избыток андрогенов) [66].

Наиболее значимым и единственно доказанным фактором риска невынашивания беременности, по мнению многих исследователей, является личный анамнез ПР [1,6,9,19,22,33,41,54,55,68,83,84,116,150,176]. Частота

повторного недонашивания беременности у пациенток, имевших в ПР анамнезе, составляет 30%, а в случае двух и более эпизодов ПР, шансы доносить беременность снижаются еще больше. В качестве неблагоприятного анамнестического фактора выступают не только спонтанные ПР, но и случаи досрочного родоразрешения по показаниям со стороны плода и/или матери [169]. Исследование S. K. Laughon и соавт. (2014) в ретроспективной когорте среди 51086 женщин штата Юта продемонстрировало, что «при наличии индуцированных родов до 37 недель беременности в анамнезе, наблюдается повышенный риск не только повторных индуцированных ПР по тем же показаниям (ОШ 9,10; 95%ДИ 4,68-17,71), но и риск спонтанных ПР (ОШ 2,70; 95%ДИ 2,00-3,65)» [150]. Аналогичный риск получен у жительниц Республики Казахстан А.А. Маратом (2018) при наличии личного анамнеза ПР (ОШ-2,66; 95%ДИ 1,3-5,3) [35]. По данным J. Robinson (2019), частота спонтанных ПР при второй беременности достигает 22%, а рецидив при наличии двух ПР в анамнезе достигает уже 42%, причем в сроки менее 32 недель роды происходят в 57%. Интересно, что наличие срочных родов, после эпизода преждевременных, улучшает прогноз по донашиванию последующей беременности [175].

Множество работ свидетельствует о связи инфекции/воспаления с ПР [6,19,31,42,56,60,71,76,79,123,129,132,140,159]. Ряд из них основан на гистопатологии и бактериологических методах обследования по оценке обсемененности половых путей стрептококками группы В, хламидиями, трихомонадами, гонококками [69,87,124,128,157]. При очень ранних ПР в плацентах Т. А. Nijman и соавт. (2016) выявили преимущественно признаки хориоамнионита, а сосудистые нарушения преобладали при досрочном родоразрешении в более поздние сроки [157]. Результаты исследования А.В. Сергеевой и соавт. (2020) продемонстрировали выраженную неравномерность состояния влагалищного биоценоза у пациенток с различными вариантами спонтанных ПР - при ПРПО достоверно часто встречался «местный воспалительный процесс с преобладанием условно-патогенной микрофлоры

над лактобактериями, среди пациенток с истинными ПР в составе влагалищного биотопа преобладала лактофлора, а у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью отмечались смешанные нарушения вагинального биоценоза» [69]. Взаимосвязь бактериального вагиноза с риском развития ПР продемонстрирована в ряде исследований [19,22,69,93,128,188]. В.С. Белоусова и соавт. (2020) у женщин с угрожающими ПР отметила высокую частоту инфекционных заболеваний в анамнезе (71,4 и 21,9%; $p < 0,001$). Экспрессия TLR2 клетками эпителия цервикального канала у них была в 3,65 раз выше, чем у женщин с неосложненным течением беременности (174,9 и 48,0; $p = 0,027$) [55].

Значимый вклад в развитие ПР вносят инфекции мочевыводящих путей: бессимптомная бактериурия, отсутствие лечения которой в 30-40% приводит к развитию пиелонефрита. «Микробное инфицирование амниотической полости активирует Toll - подобные рецепторы амниотических мезенхимальных клеток, происходит выброс провоспалительных цитокинов, активация арахидонового каскада, повышение синтеза простагландинов и ММП на фоне снижения концентрации их ингибиторов [36,78,178,189]. Это приводит к деградации экстрацеллюлярного матрикса, апоптозу амниоцитов, ремоделированию коллагеновых волокон плодных оболочек, повышению сократительной активности миометрия и укорочению шейки матки» [26,61,78]. В ряде случаев, как показано в обзоре А.С. Фоминой (2020), при ПР встречается «стерильное» интраамниотическое воспаление, не сопровождающееся миграцией полиморфноядерных лейкоцитов в очаг» [78]. R. Romero и соавт. (2015) при амниоцентезе выявили микроорганизмы в амниотической жидкости у 61% пациентки с клиническим хориоамнионитом, 54% имели микробно-ассоциированное внутриамниотическое воспаление, тогда как у 24% при наличии амнионита микроорганизмы не обнаружены [97]. По данным N. Gomez-Lopez и соавт. (2018), в условиях внутриамниотической инфекции и «стерильного» воспаления при спонтанных ПР происходит активация инфламмасом [123]. «Стерильное» интраамниотическое

воспаление, как показано в обзоре А.С. Фоминой (2020), способны вызвать бактериальные пленки, доступные визуализации при УЗИ в виде «сладжа» в околоплодных водах ближе к внутреннему зеву шейки матки. Присутствие бактериальных пленок в околоплодных водах в общей популяции ассоциировано с повышением риска ПР до 46,2%. В 100% случаев наличие микробных биопленок сопровождается бактериальным вагинозом, в 53,9% - вульвовагинальным кандидозом, что подтверждает роль условно – патогенной микрофлоры в их формировании» [78]. По мнению Ф. Ж. Насировой и соавт. (2015), при персистенции урогенитальной инфекции у беременных возникают осложнения, которые можно рассматривать как механизм положительной обратной связи, усиливающий воспалительный ответ в матке, обеспечивая защиту материнского организма путем избавления от инфицированной беременности [42]. В работе В.Н. Кузьмина (2018) найдена положительная корреляция между наличием цервикальной инфекции и течением ВУИ у недоношенных ($r=0,21$, $p=0,02$) [31].

В систематических обзорах демонстрируется связь болезней периодонта со спонтанными ПР [7]. Механизм эпидемиологической взаимосвязи связан с возможной колонизацией микрофлоры периодонта фето-плацентарной системы с развитием локального воспаления. Интересно, что есть альтернативная гипотеза: «люди с болезнями периодонта имеют генетическую предрасположенность к повышенному локальному или системному воспалительному ответу на антигенные стимулы (бактерии)». Достижения в области метагеномного анализа показали, что на развитие ПР влияют нарушения микробной биомассы матери в различных нишах, включая ротовую, вагинальную, кишечную, цервикальную, плацентарную и другие [140,145].

В последние годы ряд исследований посвящен вкладу генетических факторов в причины невынашивания беременности. Наследственная предрасположенность к ПР может быть связана с «полиморфизмом генов, ответственных за формирование соединительной ткани или выработку

медиаторов воспаления» [179]. В исследовании А. Voivin и соавт. (2015) указано, что у женщин, родившихся до 32 недель беременности, общая вероятность ПР выше в 1,63 раза, а у родившихся на 32-36 неделях – в 1,41 раза по сравнению с женщинами, родившимися доношенными [173]. ПР чаще встречаются «в пределах одной родословной, особенно при наличии в первом поколении родственницы, имевшей ПР в анамнезе, причем у монозиготных близнецов отмечена конкордантность сроков родоразрешения, что не характерно для дизиготных» [77]. Определенный интерес вызывают современные исследования по генотипированию методом полимеразной цепной реакции. В работе О.И. Федотовской (2014) показано, что «носительство аллеля А гена ESR2014G>A является фактором риска угрожающих ПР, а наличие генотипов G/C и C/C гена IL18:-137 G>C ассоциировано с ПР. Для родов в 28-33,6 недель наиболее значим аллель С гена IL12B:-1188 A>C. Аллель С гена IL6:-174 G>C играет протективную роль в развитии ПР у славянской популяции российских женщин» [77].

Большой интерес ученые проявляют к изучению социально-демографических факторов риска, которые, как правило, многообразны и рассматриваются в комплексе: низкое социально-экономическое положение, профессиональные вредности, психоэмоциональный стресс, табакокурение, употребление наркотиков, критический репродуктивный возраст, одиночество, низкий рост [1,6,22,68,76,80,86,88,106,107,172]. При изучении социального портрета преждевременно родивших женщин А.А. Марат и Т. Укыбасова (2018) выявили, что уровень образования (ОШ 2,7; 95%ДИ 1,5–4,8;), занятость (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,3–4,1) и место проживания (ОШ 1,5; 95% ДИ 0,9–2,7) являются статистически значимыми факторами риска ПР [35]. ПР чаще встречаются у женщин, работающих дольше 42 часов в неделю, стоя (>6 часов в день), с низкой удовлетворенностью работой [68].

Критический репродуктивный возраст матери ассоциируется с увеличением частоты ПР и является сильным самостоятельным фактором риска [10]. По данным А.О Назаровой и соавт. (2019), уже с 25 лет возраст

является фактором риска спонтанных ПР [41]. М. Soltani и соавт. (2019) на примере 2463 женщин- жительниц Ирана выявили повышение частоты ПР с возраста матери 35 и более лет, но не нашли статистически значимой связи между ПР, ее местом жительства и уровнем образования [88]. Исследования канадских ученых, включающие анализ 184 тысяч родов в 32 госпиталях страны в 2018 году, продемонстрировали, что фактором риска ПР является возраст матери старше 40 лет, а 30-34 года ассоциируется с самым низким риском недонашивания беременности [106].

Курение и употребление наркотических веществ имеет доказанное влияние на риск ПР [68,76,79,98,172]. Наиболее распространенным из наркотических веществ считается кокаин. Эффект вредных веществ может быть связан с увеличением частоты осложнений беременности, ведущих к ПР по медицинским показаниям, таких как ПОНРП и задержка роста плода. По данным А. J. Kondracki и соавт. (2019), у курильщиц 1-2 триместров с высокой (ОР 1,85, 95%ДИ 1,66 - 2,06) и низкой интенсивностью курения (ОР 1,51, 95%ДИ 1,41-1,61) более высокие шансы ПР по сравнению с теми, кто курил меньше пачки в день только в 1 триместре, но эти шансы не увеличиваются при курении на протяжении всей беременности по сравнению с курящими в 1-2 триместрах [130].

В литературном обзоре А.С. Фоминой (2020) подтверждено неблагоприятное влияние на вынашивание беременности «стрессовых ситуаций не только на работе, но и в семейной жизни (и даже факта отсутствия замужества и совместного проживания партнеров). Имеются сведения о том, что стресс матери активирует кортизол-продуцирующие клетки плаценты и плодных оболочек» [78]. Исследования ученых США Т. О. Ihongbe и соавт. (2017) показали, что отсутствие установленного отцовства было связано с увеличением шансов ПР у женщин любой расовой принадлежности, но самые высокие отмечались среди белых (ОР = 1,42, 95%ДИ 0,95–2,12) [121]. R. J. Ваer и соавт. (2017) выявили роль смены партнера в реализации риска ПР: 10,6% женщин, которые не меняли партнеров и родили повторно до 34 недель, имели

личный анамнез ПР, в то время как только 8,5% женщин, сменившие партнеров, родили преждевременно [174].

Интересные сведения получены J.G. Derraik и соавт. (2016) относительно роли роста женщины в развязывании ПР: в частности, женщины невысокого роста (≤ 155 см) имели больше шансов иметь недоношенных или очень недоношенных детей (в 1,65 и 1,47 раза соответственно), чем женщины среднего роста. По сравнению с женщинами высокого роста (≥ 179 см), матери низкого роста имели более чем в 2 раза шансы родить преждевременно [139].

Известно, что тяжелая экстрагенитальная инфекционная и неинфекционная патология беременной может приводить к тяжелым акушерским осложнениям и, как результат, повышают риска спонтанного или индуцированного досрочного родоразрешения. Наиболее неблагоприятный исход ожидается в позднем репродуктивном возрасте, для которого характерно ухудшение соматического и репродуктивного здоровья [6,22,33,76,86,106,151]. К наиболее серьезным относятся болезни, ассоциированные с высоким риском ПР - гипертензия, сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные заболевания и анемия [3,62,79,86,106,127,152,160]. Систематический обзор 27 когортных исследований с метаанализом, проведенный польскими учеными за 20-летний период, продемонстрировал повышенный риск индуцированных ПР в среднем 1,7 раза у женщин во всех степенях ожирения, но при этом отмечено снижение риска спонтанных ПР [127]. Экстремальные значения индекса массы тела, кроме ожирения - дефицит веса - также связаны с повышением частоты ПР [1,68,90]. Антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии высокого тромбогенного риска создают риск преждевременных родов у 11,7% женщин [43].

Элементы отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза многими авторами рассматриваются факторами риска ПР [15,43,55,68,80,176,177]. Установлено, что пациентки с хирургическими абортами, диатермоконизацией и петлевой эксцизией шейки матки находятся

в группе повышенного риска ПР, т.е. имеет значение механическая травматизация шейки матки. Патогенез недонашивания в данном случае связывают как с «потерей механической устойчивости шейки матки в связи с замещением цервикальной стромы рубцовой тканью, так и с повышенной восприимчивостью к восходящей инфекции из-за потери цервикальных желез» [43,71,78,184]. Метаанализ 36 исследований, проведенный в 2016 году с включением более 1 млн. женщин убедил, что инструментальное опорожнение полости матки является независимым фактором риска ПР [177]. Из факторов ОАА играют роль самопроизвольные выкидыши, медицинские аборт (более 2-х), мультипаритет (более 4-х родов), короткий межгестационный период [1,35,43,64,80].

Из медицинских факторов риска ключевое место занимает многоплодная беременность, при которой частота невынашивания достигает 50% и более [4,27,49,158]. Использование ВРТ нередко ассоциируется с многоплодием, но частоту ПР среди этой когорты женщин также определяют соматические и демографические характеристики [27,33]. А. Goisis и соавт. (2019), сравнивая исходы для детей, зачатых естественным путем и в результате ВРТ в Финляндии, показали, что повышенный риск ПР у последних в значительной степени обусловлен факторами, отличными от медикаментозного лечения проблем репродукции [141].

Достоверным клиническим маркером риска ПР является преждевременное укорочение шейки матки: ее длина ≤ 25 мм при цервикометрии на втором УЗ-скрининге ассоциирована с увеличением риска ПР до 20%, а ≤ 15 мм – до 50% [6, 27,53,71,116,168,172,184]. Сочетание «короткой» шейки матки со сладжем вдвойне неблагоприятно в отношении скорого развития ПР [78]. Научно новой является выявленная связь прогрессивного укорочения шейки матки с уровнем прогестерона и эстриола в крови. Снижение прогестерона в 2,1 раза и эстриола в 1,8 раз неотвратимо приводит к ПР, частота которых при низком уровне прогестерона

увеличивается в 18 раз, по сравнению с женщинами, имеющими нормальные значения гормона в крови [43].

Кровотечение в ранние сроки беременности ассоциировано с повышенным риском последующих спонтанных и индуцированных ПР, причем риск выше у женщин с персистирующими кровотечениями. Считается, что «децидуальные геморрагии ведут к высвобождению тканевых факторов, которые ведут к локальному образованию тромбина. Тромбин, образующийся во время децидуального кровоизлияния, может стимулировать сократимость миометрия и дезорганизовывать внеклеточный матрикс в хориоамниотических оболочках, predisposing к их разрыву. Децидуальный тромбин ассоциирован с повышенной экспрессией растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1) и моноцитарного хемотаксического фактора, ферментов, ассоциированных с преэклампсией, ПОНРП, задержкой роста плода и спонтанными ПР» [54].

Наличие рубца на матке сопровождается высоким риском индуцированных ПР в случае его несостоятельности [21,24,25,52,114,172]. По данным S. L. Wood и соавт. (2017), кесарево сечение в анамнезе, проведенное во втором периоде родов, увеличивает риск спонтанных ПР в перспективе вдвое [194]. Проведенный J. L. Richards и соавт. (2016) ретроспективный анализ статистики ПР в шести странах Америки и Европы с высоким уровнем дохода показал снижение их частоты за счет уменьшения хирургических вмешательств, инициированных клиницистами [185].

Изучение плодового фактора в генезе ПР свидетельствует о повышенной частоте спонтанных ПР при плодах мужского пола [76]. Врожденные аномалии и ЗРП - факторы риска спонтанных и индуцированных ПР, причем первые могут привести к многоводию, что увеличивает риск ПРПО. Согласно гипотезе, ПР происходят «вследствие истощения компенсаторно-приспособительных реакций плода и активации его гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси» [78].

Таким образом, представленные данные демонстрируют многообразие факторов риска недонашивания беременности. «Анализ механизмов развязывания ПР позволяет выделить из них основные:

1. Инфекция (острая, хроническая, вирусная или бактериальная) за счет повышенного уровня провоспалительных цитокинов является триггером ПР;
2. Стресс матери и плода, обусловленный наличием экстрагенитальных заболеваний, осложнений беременности, психоэмоциональной или физической травмы, сопровождается выраженным изменением гормонального статуса, накоплением продуктов перекисного окисления липидов и, как следствие этого, спонтанному развитию ПР или элективному завершению беременности преждевременно, по медицинским показаниям;
3. Тромбофилические состояния, ведущие к нарушению микроциркуляции и тромбозам в плаценте, ПОНРП, которые являются причиной досрочного родоразрешения;
4. Первичная патология миометрия (пороки развития матки, инфантилизм), или вторичные дистрофические изменения в эндо- и миометрии, как следствие травм и воспалений, а также перерастяжение матки при многоплодии и многоводии лежат в основе как спонтанных, так и индуцированных ПР, несвоевременного излития околоплодных вод» [68].

При анализе большинства случаев ПР часто имеется сочетание нескольких факторов риска [1,6,27,35,41,76,78,135,176].

1.2.1 Значимость этнического фактора в медицинских исследованиях и генезе преждевременных родов

В мире исследования расовой/этнической принадлежности человека при изучении заболеваемости и смертности проводятся достаточно давно и планомерно. В последнее десятилетие развернулась бурная медицинская дискуссия по деликатному с точки зрения этики вопросу о значимости этнических факторов в медицинских исследованиях. Для России тема

«этничность и здоровье» является относительно новой, несмотря на разнообразный национальный состав: кроме русских (80 %), еще более 180 различных малочисленных народов. Генетические исследования значительно уточнили взаимосвязь распространенности заболеваний с этнической принадлежностью человека. Существует более 15 миллионов генетических полиморфизмов, при этом геномный полиморфизм может служить генетической основой для развития мультифакторной патологии. Социальноэкономические факторы (доступность и качество медицинского обслуживания) оказывают ведущее влияние на заболеваемость этногрупп в разных странах мира. Определено, что этнические меньшинства характеризуются более высоким уровнем хронических заболеваний и высокой смертностью [5,58]. Известно, что генетические структуры у популяций коренных народов имеют экологическую обусловленность. На заболеваемость в определенной степени влияют и некоторые элементы материальной и духовной культуры [17,58].

Роль этнической принадлежности при преждевременных родах (вне связи с рождением двоен) вызывает широкую дискуссию. Для моделирования уровней преждевременных родов имеется мало данных о распространенности факторов риска преждевременных родов на национальном уровне. Известно, что частота ПР среди афро-американской популяции почти в 2 раза больше, чем среди европейской [91,107,165,196]. Однако при равном сроке гестации дети негроидной расы менее подвержены дыхательной недостаточности, у них отмечается меньшая неонатальная смертность и им реже требуется специализированная помощь, чем детям-европеоидам [46]. Исследование, проведенное Y. Li и соавт. (2019) в Англии и Уэльсе показало, что карибские, индийские, бангладешские, пакистанские и чернокожие африканские дети имеют значительно более высокие шансы родиться недоношенными по сравнению с белыми британскими детьми [108]. Расово-этнические различия связаны разным социально-экономическим статусом, особенностями поведения и климатическими условиями проживания, которые хуже у

представителей негроидной расы [96,110,125,163,164,166,195]. Интерес представляют работы, объясняющие расовые различия генетической гетерогенностью групп. Так, частота встречаемости определенных генотипов отличается у женщин разных этнических групп, а также один и тот же аллель может быть ассоциирован с противоположными биомолекулярными эффектами [13,89]. В литературном обзоре, проведенном в США, Н. Н. Burtis и соавт. (2016) сообщают о связи между воздействием окружающей среды и ПР, а также перинатальной эпигенетической чувствительностью к вредной экологии и социально-экономическим стрессорам [107,166]. Расовые отличия связывают как с «генетическими факторами, так и с особенностями провоспалительного иммунного ответа». Например, концентрация цитокинов IL1RA и IL10 в амниотической жидкости продемонстрировала наличие корреляционной связи как с генетическими особенностями, так и с преждевременными родами только у афро-американской группы, а у европейской такой тенденции нет [89]. Г.Ф. Проклова и соавт. (2020) обнаружили влияние полиморфизма гена ADRB2 на развитие ПР у женщин разных этнических групп, указав, что уровень цитокинов генетически детерминирован [13].

В нескольких провинциях Ирана М. Soltani и соавт. (2019) было проведено популяционное исследование по изучению случаев ПР у 2463 матерей и выявлено, что у женщин этнической принадлежности Балуч в возрасте старше 35 лет достоверно чаще развивались ПР (ОР 1,64; 95%ДИ 1,01-2,44), но связи с местом жительства матери, уровнем образования, наличием рубца на матке после кесарева сечения и индексом массы тела не наблюдалось [88]. По данным Р. Braveman и соавт. (2017), сочетание хронического стресса у чернокожих женщин с более высоким уровнем дохода и образования приводило к ПР в 2 раза чаще, по сравнению с женщинами европеоидной расы и более низким социальным статусом [195].

Ряд работ посвящен связи этнической составляющей с соматической патологией. В мета-анализ включены 32 уникальных исследования групп,

состоящих из представителей азиатской и кавказской популяций. Наличие антител к тиреопероксидазе в 3,6 раза и 1,35 раза приводило к возникновению ПР в группах сравнения соответственно, гипотиреоз - только в кавказской группе выступал фактором риска ПР [109]. Х. Chen и соавт. (2017), обнаружили, что афроамериканские женщины имели значительно повышенные уровни холестерина, липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина A1, а также более низкие уровни триглицеридов и аполипопротеина В по сравнению с латиноамериканскими женщинами и не латиноамериканскими европеоидами [138]. Результаты работы L. J. Tanz и соавт. (2019) демонстрируют связь недоношенности с мочевыми инфекциями ($P = 0,02$), диабетом ($P = 0,004$), артериальной гипертензией ($P < 0,0001$) [160]. В исследовании W. A. Grobman и соавт. (2018) приняли участие 9 470 женщин США (60,4% белых, 13,8% черных, 16,7% латиноамериканцев, 4,0% азиатов и 5,0% других). Частота ПР (12,2% против 8,0%) и гипертонической болезни была выше в супружеских парах, где оба родителя принадлежат к африканской расе, нежели в смешанных браках [165].

Немаловажную роль играет уровень услуг наблюдения за беременными и использование современных технологий [103,111,119,120,168,190,191]. По мнению G. L. Wehby и соавт. (2018), более высокая частота ПР (на 27%) в Аргентине по сравнению с Эквадором ассоциирована с низким качеством оказания медицинской помощи [112].

Можно заключить, что учет ассоциированных с этнической принадлежностью культурных, социоэкономических, генетических и средовых факторов достаточно важен при разработке лечебно-профилактических мероприятий.

Все вышеперечисленные факторы риска ПР обусловлены нарушениями соматического или репродуктивного здоровья матери, важным реализующим фактором при которых выступает первичная и/или вторичная дисфункция плаценты. Разработка технологий для прогнозирования и профилактики факторов риска является одной из главных целей их выявления.

1.3 Этническая общность и этносоциальный профиль тувинцев

Республика Тыва — субъект Российской Федерации в составе Сибирского федерального округа, один из немногих, в котором преобладает численность коренного народа. Тувинцы длительно и компактно проживают на территории, с собственным национально-государственным образованием, самобытной культурой и языком. По площади территории (168,6 тыс. кв. км.) среди республик Российской Федерации она занимает пятое место. Численность населения, по данным Росстата, составляет 327 383 человека (2020 г.). Показатель плотности населения является одним из самых низких в России — 1,94 человек на кв. км. Тувинцы составляют 0,19% от всего населения страны (25-е место). Согласно Закону Республики Тыва «Об административно-территориальном устройстве Республики Тыва», субъект РФ включает 2 города республиканского подчинения (городских округа) и 17 кожуунов (муниципальных районов) и входящие в их состав 3 города кожуунного (районного) подчинения и 120 сумонов (сельских поселений). Доля городского населения - 54,3% [23,72].

Подавляющая часть жителей проживает в моноэтнической среде (2018 г. — 80,96% тувинцы) при сокращении удельного веса других этнических групп (всего 87). Вторая по численности группа - русские (16,05%). По данным В.С. Кан (2016), «устойчивость традиции многодетности - одна из причин высокой детородной активности тувинцев» [23]. Коэффициент рождаемости самый высокий среди субъектов РФ - 23,2‰. Республика Тыва занимает 3 место по коэффициенту естественного прироста населения (11,5‰ - 2016 г.). За счет роста численности идет омоложение тувинского населения: средний возраст - 27,4 года (русские — 37,4 года) [72,85].

С древних времен, как показали исследования Н.О. Товуу (2014), «базовые этнические характеристики - территория, язык, культура и образ жизни выделяли тувинцев как этническую общность среди других народов. Особую роль в сохранении самобытности сыграли исторические факторы и

принадлежность народа к кочевой цивилизации, формирующие своеобразный менталитет. Менталитет, как своеобразная специфика психологической характеристики народа, раскрывается через систему ценностей, норм и социальных установок. Основная категория современных тувинцев владеет родным языком (тувинским), а также русским, осваивает прошлый опыт и различные сферы этнической культуры. Русский язык остается востребованным как язык межнационального общения, массовой коммуникации и социального продвижения. Среди тувинцев по-прежнему распространен тувинско-русский билингвизм. Факторы и условия, сформировавшие психологический облик тувинского народа - высокая зависимость жизнедеятельности этноса от природно-климатических условий. Это способствовало формированию определенных потребностей в еде, привычек в быту, навыков и умений в различных видах трудовой деятельности, распространенных в местах расселения народов» [74]. Так, обзор литературы, проведенный Л.И. Колесниковой и соавт. (2013), показал, что «преимущественно белковый тип питания является мощным профилактическим средством, значительно повышающим устойчивость клеточной мембраны к воздействию неблагоприятных экологических условий среды. Начиная с 1993 г., основная роль в ухудшении здоровья коренных малочисленных народов Севера и Сибири отводится социально-обусловленному стрессу, связанному с изменением традиционного уклада жизни. Уровень суицидов в республике Тыва почти в два раза выше, чем в среднем по России и более чем в три раза превышает общемировой показатель» [58].

Для этноса тыва, по данным Н.О. Товуу (2014), «характерна целостность и труднодоступность территории проживания. Влияние природно-географического фактора способствовало относительной изолированности народа, накладывало определенный отпечаток на их психологические черты. Климатические условия, характеризующиеся резкой континентальностью,

обусловили появление у тувинцев уравновешенности, терпеливости, сдержанности в выражении эмоций и чувств» [74].

Таким образом, стабильность «этносоциального профиля» тувинцев достигается за счет положительной динамики численности населения, устойчивого тувинского языка и культуры. Укреплению тувинской идентичности служат однородная этническая среда, высокая распространенность внутринациональных браков в Республике Тыва.

1.4 Роль свободно-радикального окисления и матриксных металлопротеиназ в патогенезе преждевременных родов и прогнозирование церебральных нарушений у новорожденных

Многочисленные исследования последних лет показали, что преждевременные роды – это мультифакторный и многоступенчатый процесс с общим исходом – рождением больного недоношенного ребенка [8,14,18,22,46,68,83,117,154]. Высокая повреждаемость мозга у недоношенных новорожденных связана с его незрелостью, особенностями васкуляризации при разных сроках гестации, повышенной проницаемостью капилляров, зависимостью церебрального кровотока от нарушений общей гемодинамики [39,59]. Известно, что кортикальные и субкортикальные отделы мозга с 24-й до 36 – 37-й недель внутриутробного развития хорошо кровоснабжаются лептоменингеальной эмбриональной сосудистой сетью, что и предохраняет эти структуры от повреждений у преждевременно рожденных детей [39]. Наибольший дефицит кровоснабжения испытывает перивентрикулярная зона – белое вещество мозга, лежащее выше боковых желудочков на 4 – 5 мм и состоящая из нисходящих кортикальных путей. Глубокие слои перивентрикулярного белого вещества являются зоной смежного кровоснабжения между передней, средней и задней мозговыми артериями. Сосудистые анастомозы в эти сроки гестации слабо развиты, и потому

нарушение тока крови по глубоким артериям у маловесным новорожденных вызывает снижение перфузии мозговой ткани – перивентрикулярную ишемию и лейкомаляцию. Как известно, «особенности строения сосудистой системы мозга у недоношенных детей predisполагают к развитию как ишемических, так и геморрагических поражений» [39]. В МКБ-10 гипоксические повреждения мозга разделяют на церебральную ишемию (Р 91.0) и внутричерепные кровоизлияния (Р 52).

Выделяют три степени тяжести церебральной ишемии:

- I степени - легкая асфиксия при рождении, угнетение (5 – 7 суток).
- II степени - асфиксия средней степени тяжести; экстрацеребральные причины церебральной гипоксии, возникшие постнатально, различные фазы церебральной активности (>7 дней).
- III степени - тяжелая перинатальная асфиксия; стойкая гипоксия мозга; прогрессирующая потеря церебральной активности (>10 дней), дисфункция стволовых отделов мозга и внутричерепная гипертензия; стойкие метаболические нарушения [28].

Индукция преждевременных родов - это логичный результат активации свободнорадикального окисления в организме матери и плода. Она может приводить к преждевременному разрыву плодных оболочек и/или стимуляции сократительной деятельности матки, что связано с выработкой простагландинов групп E и F2 α . Инфекционные агенты могут влиять на запуск преждевременных родов опосредованно - через продукцию свободных радикалов иммунными клетками матери и плода. Что касается соматической патологии, а особенно при ее коморбидности, приводящих к формированию первичной плацентарной недостаточности и гипоксии плода, то они также создают неблагоприятный оксидативный фон, способствующий преждевременному завершению беременности. В условиях оксидативного стресса отмечается повышение продукции свободных радикалов, которые способствуют тромбофилическим осложнениям беременности путем образования тромбоксанов [54,68,84,146].

Состояние гиперпродукции и/или недостаточной нейтрализации свободных радикалов (активных форм кислорода) называют «оксидативным стрессом» [94,153,182]. Выделяют два основных источника свободных радикалов в тканях матери, плода и новорожденного: митохондрии и иммунные клетки. Для патогенеза ПР важное значение играют оба источника свободных радикалов, поскольку свободные радикалы образуются как внутри клетки (митохондрии представляют собой «пятую колонну» при гипоксии плода/новорожденного), так и вне (НАДФН-оксидаза иммунных клеток) [30,39]. Свободные радикалы помимо своего повреждающего действия на биомолекулы выполняют регуляторную функцию. Продукция свободных радикалов и их патологическое повреждающее влияние на клеточные структуры ограничивается широким спектром антиоксидантов.

Антиоксиданты ингибируют свободнорадикальные процессы или нейтрализуют продукты свободнорадикального метаболизма кислорода [30,50,63]. Основными ферментами являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза (ГП). СОД катализирует превращение супероксида в перекись водорода. Каталаза и ГП функционируют в разных условиях: первая наиболее эффективно разрушает высокие концентрации перекиси водорода, а ГП максимально активна в низких ее концентрациях». Поэтому на ранних стадиях развития в условиях низкой продукции свободных радикалов наибольшее значение приобретает именно ГП, а на более поздних сроках беременности нарастает роль каталазы, поскольку продукция свободных радикалов в тканях плода увеличивается [30,62]. Оба фермента важны для конвертации потенциально токсичной молекулы H_2O_2 в химически нейтральные кислород и воду, поскольку действуют синергично (рисунок 1.1) [62].

[100,101,115]. ММП секретируются в неактивной форме и ингибируются тканевыми ингибиторами матричных металлопротеиназ (ТИМП) [113,131,193]. В деградации амниохориона принимают участие желатиназы, коллагеназы и стромелизин, главные из которых желатиназы А (ММП-2) и В (ММП-9). Последняя селективно экспрессируется в конце беременности в амнионе, трофобласте и децидуальных клетках. В работах О.В. Ремнёвой и соавт. (2013, 2015) обнаружена корреляция между высокой активностью ММП-9 и неблагоприятными перинатальными исходами в плане развития ишемически-гипоксических поражений ЦНС у недоношенных детей, вплоть до формирования ВЖК с высоким риском инвалидизации [62,63].

Получено множество клинических и экспериментальных свидетельств роли цервикагинальной и/или внутриутробной инфекции в развитии ПР. Однако механизмы этих осложнений неизвестны. У некоторых женщин инфекция успешно контролируется и не вызывает осложнений, у других - активирует миометрий, что приводит к секреции ММП плодными оболочками [42,54,68,94]. При ПР регистрируется аномально высокая экспрессия и активация нескольких членов ММП, причем наибольшее повышение концентрации и активности регистрируется у ММП-9, которая разрушает соединительную ткань хориоамниона. Триггерами повышения синтеза и активности ММП-9 могут быть продукты бактерий, цитокины интерлейкин (IL)-1 β и фактор некроза опухоли (ФНО)- α , паракринные или аутокринные сигналы [36,115]. Источником ММП также являются астроциты нервной ткани. В последние годы активно изучается роль ММП в патогенезе ПП ЦНС плода/новорожденного [29,59,63,82,104,113,122,134].

Т.Н. Чугуновой и соавт. (2018) обнаружено, что синтез ММП возрастает после повреждения мозга на фоне оксидативного стресса. Нарушение целостности сосуда вызывает повреждение гемато-энцефалического барьера и отек [82]. ММП расщепляют компоненты сосудистого матрикса - коллаген, фибронектин и ламинин; субстратом для ММП-9 также является основной протеин миелина, повреждение которого нарушает миелинизацию

поврежденных нейронов и замедляет восстановление нервной ткани [36,102,122,193,196]. Неактивная конформация поддерживается тиоловыми взаимодействиями остатков цистеина продомена и атомом Zn каталитического сайта ММП. *In vitro* активация ММП происходит при расщеплении продомена протеазами или разрыве Zn-тиоловой связи. Атом Zn координирован неспаренной тиоловой группой цистеина консервативного пропептидного домена. Ее разрушение - ключевое событие аутоактивации ММП (рисунок 1.2) [62].

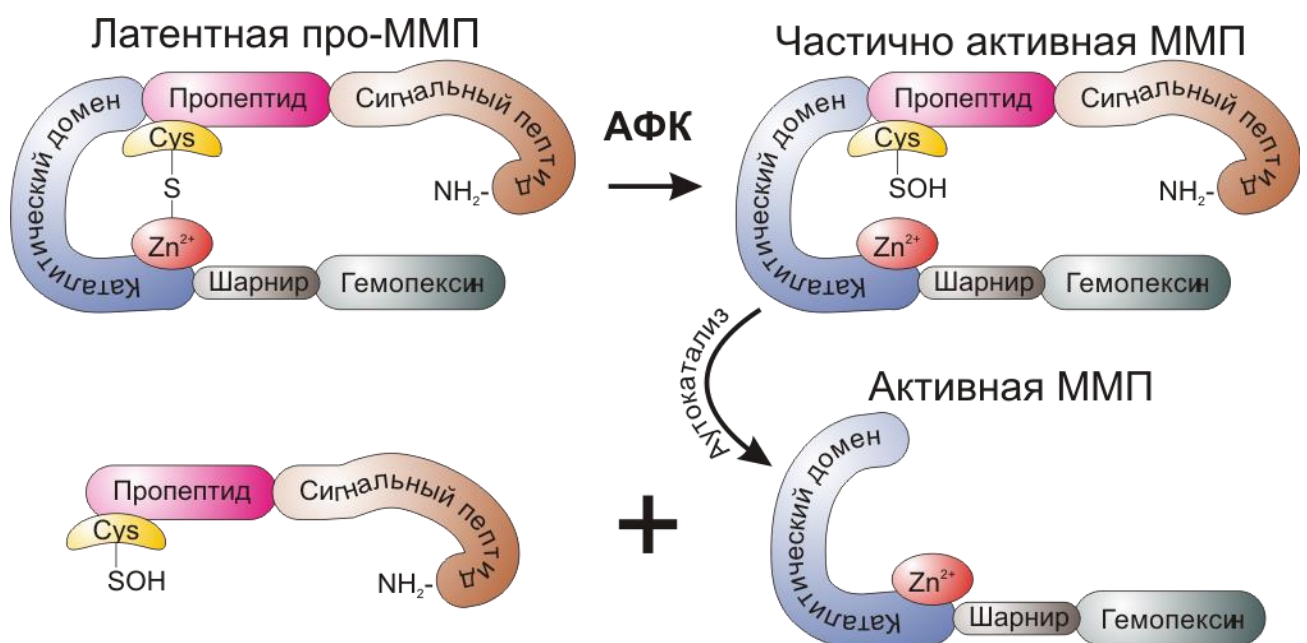


Рисунок 1.2 - Модель свободнорадикальной активации матричных металлопротеиназ (по Meli et al., 2003)

Таким образом, активные формы кислорода приводят к повышению синтеза и активности семейства цинк-содержащих эндопептидаз – матричных металлопротеиназ. В условиях гипоксии-ишемии, а также внутриутробной инфекции происходит активация процессов перекисного окисления липидов, которая влияет на уровень этих ферментов в нервной ткани, как наиболее молодой и уязвимой, что приводит к разрушению внеклеточного матрикса сосудов. Это, в свою очередь, обеспечивает

повышенную проницаемость сосудов головного мозга до геморрагического пропитывания тканей.

Гипоксия, перенесенная недоношенным плодом и новорожденным, вызывает, прежде всего, перинатальные поражения ЦНС, которые занимают ведущее место в структуре заболеваемости недоношенных новорожденных, определяют постнатальную заболеваемость, нервно-психические расстройства подростков и лежат в основе детской инвалидности [15,18,28,45,57,62,82]. По данным многих авторов, совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей снижает смертность, но частота инвалидизирующих заболеваний среди выживших детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела по-прежнему высокая [27,47,67,104,154,156,180]. Разработка современных высокотехнологичных методов диагностики, прогнозирования течения и исходов гипоксических поражений ЦНС признана основным мероприятием по снижению смертности и инвалидизации детей. Особый интерес в последние годы вызывает амниотическая жидкость как среда обитания плода [30,62,95,97].

Исследователями предложено большое количество способов прогнозирования перинатальных поражений ЦНС, основанных на определении уровня различных биохимических маркеров в биологических средах матери, плода и новорожденного - S100B, провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6, глиофибрилярного кислого протеина, нейроспецифической енолазы, ММП, включая разработку прогностических формул [10,29,30,59,82,143]. Наиболее ранний способ основан на определении в сыворотке венозной крови беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке 22-27 недель содержания sRAGE – рецептора конечных продуктов гликозилирования, участвующего в транспорте A β из плазмы через гематоэнцефалический барьер и накапливающегося в ЦНС с точностью диагностики 75,8% [38].

Прогнозирование последствий перенесенной внутриутробной гипоксии представляет значительные трудности по причине множества факторов,

определяющих степень поражения нервной системы плода [39]. В настоящее время в акушерской практике постоянно ведется их поиск на доклинической стадии течения заболевания, что позволяет начинать патогенетическую терапию до развёрнутой клинической картины, появляющейся только на третьей – четвёртые сутки после рождения.

1.5 Профилактика преждевременных родов

Профилактика преждевременных родов подразделяется на первичную (вне беременности) и вторичную (во время беременности) [27]. Важный этап первичной профилактики ПР - прегравидарная подготовка, которая включает комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий по подготовке к рождению здорового ребенка. Перед зачатием необходимо пройти прегравидарное консультирование, цель которого - мотивация супружеской пары на осознанную подготовку к беременности, отказ от вредных привычек и модификация образа жизни. Обследование начинают со сбора анамнеза и оценки факторов риска. У пациенток групп риска по ПР необходимо выявить возможные негативные факторы внешней среды, особенности образа жизни, наличие интоксикаций и индивидуальных рисков [48]. В дополнение к общеукрепляющим мероприятиям в течение 3-6 месяцев требуется нивелировать имеющиеся бытовые, социальные факторы риска, а именно: отказ от вредных привычек, нормализация ритма и условий труда/отдыха, сбалансированное питание, коррекция психотравмирующих ситуаций, дотация витаминов и микроэлементов.

Важным является оценка соматического статуса женщины и при необходимости его коррекция; диагностика урогенитальных и TORCH-инфекций; санация очагов генитальной и экстрагенитальной инфекции. При наличии гинекологической патологии программа прегравидарной подготовки включает комплекс мероприятий с учетом имеющейся нозологии. Женщинам с нарушениями функции репродуктивной системы планирование

беременности должно проводиться специалистами центров планирования семьи и репродукции. На период обследования пациенты должны быть обеспечены эффективной контрацепцией [4,26,48].

По данным мировой литературы, наиболее значимым методом профилактики ПР во время беременности является назначение вагинального прогестерона при короткой шейке матки (10-25 мм) или с преждевременными родами в анамнезе, снижающем риск повторных ПР на 35% [4,27,54,66,168,190]. Результаты метаанализа, проведенного R. Romero и соавт. (2018) с участием 974 женщин, продемонстрировали не только снижение риска ПР, но и улучшение перинатальных исходов при одноплодной беременности без негативных последствий для нервной системы детей [191]. Значимая роль отводится антитабачным программам и антибактериальной профилактике, включающей скрининг и лечение ряда мочеполовых инфекций [27,43,73,98,132,188].

Особое внимание в профилактике недонашивания беременности нацелено на качество антенатального наблюдения за беременными групп риска [11,12,67,156]. Количество пренатальных визитов в женскую консультацию более пяти, по мнению E. B. Carter и соавт. (2017), сопряжено с уменьшением риска ПР [118]. K. B. Kozhimannil и соавт. (2016) в своей работе продемонстрировали, что при немедицинской поддержке (Доула) беременных вероятность ПР снижается на 22% [144].

Для прогнозирования степени индивидуального риска ПР, как считает Л.Н. Азбукина (2015), необходима идентификация факторов риска, а комплексная коррекция позволяет осуществить научно-обоснованный подход к разработке интегрированной профилактики прерывания беременности [1]. С целью подготовки к последующей беременности женщин с ПР в анамнезе учет факторов риска рекомендуют проводить Т.В. Хапова и соавт. (2016) [79].

Таким образом, преждевременные роды - проблема медико-социальная в связи с высокой перинатальной и младенческой смертностью и негативными отдаленными последствиями для потомства. Многие из лабораторных

маркеров церебральных повреждений способны выявить неспецифическое поражение или они могут быть ложноположительными из-за материнского происхождения. Теоретически представляется перспективным изучение сочетаний биохимических маркеров (мультимаркер).

Дифференцированный подход к диспансерному ведению угрожаемых по преждевременным родам пациенток с учетом управляемых этнических факторов риска на этапе прегравидарной подготовки, дальнейшее изучение роли оксидантно-антиоксидантного статуса и семейства матричных металлопротеиназ как предикторов церебральных нарушений у недоношенных новорожденных позволяет улучшить перинатальные исходы путем проведения профилактических и реабилитационных мероприятий.

Материалы данной главы отображены в следующих публикациях:

1. Ремнева, О.В. Факторы риска преждевременных родов [электронный ресурс] / О.В. Ремнева, О.В. Колядо, Н.М. Ховалыг // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. - №2. – С. 115-125.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертация подготовлена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (и.о. ректора – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.).

Клинические наблюдения проводились в период 2018-2020 гг. в ГБУЗ РТ «Перинатальный центр Республики Тыва» (главный врач – Бадарчы М.С.) и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Молчанова И.В.).

Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г., с поправками, принятыми 52-й сессией Генеральной Ассамблеи ВМА в Эдинбурге, 2000 г.) и Правилами клинической практики в РФ (приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003.). Проект окончательного исследования утвержден на заседании локального комитета по Этике при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ от 30.01.2020 г. (протокол № 1). Пациентки дали письменное согласие на участие в исследовании.

Для решения поставленных задач и с учетом цели научной работы проведено три этапа исследования. На первом этапе сплошным методом на основе генеральной статистической совокупности изучена эпидемиология преждевременных родов, качество медицинской эвакуации пациенток с ПР в двух сельскохозяйственных регионах с обширной территорией и большой

сетью маломощных лечебных учреждений - Алтайском крае и Республике Тыва за период 2015-2019 гг.

На втором этапе для выявления прегравидарных и гравидарных факторов риска спонтанных и индуцированных ПР в сроки 28⁰-33⁶ недель проведено двуцентровое серийное (гнездовое) одномоментное исследование 703 пациентки славянского и тувинского этносов – коренных жительницы Алтайского края и Республики Тыва. Сформированы четыре группы исследования. В группу I вошли 288 пациенток славянского этноса, которые были разделены на две подгруппы с учетом клинического фенотипа ПР. Подгруппу IA составили 186 женщин, у которых произошли спонтанные ПР, подгруппу IB - 102 пациентки с индуцированными ПР.

В группу II вошли 188 пациенток тувинского этноса - коренных жительниц Республики Тыва, которые аналогично были разделены на подгруппу IIIA - 62 женщины со спонтанными ПР, подгруппу IIIB – 106 женщин, у которых произошли индуцированные ПР.

В группу сравнения I вошли 127 пациенток славянского этноса со срочными родами, которые были разделены на подгруппу сравнения IA – 77 женщин с самопроизвольными родами, IB – 50 женщин, родоразрешенных абдоминальным путем в плановом порядке. В группу сравнения II включены 100 пациенток тувинского этноса со срочными родами, которые аналогично были разделены на подгруппу сравнения IIA – 40 женщин с самопроизвольными родами, IIB – 60 женщин, родоразрешенных абдоминальным путем в плановом порядке.

Критерии включения пациенток в группу I:

- срок родоразрешения 28,0 – 33,6 недель
- одноплодная беременность
- пациентка славянского этноса - коренная жительница Алтайского края
- информирование согласие на участие в исследовании

Критерии включения пациенток в группу II:

- срок родоразрешения 28,0 – 33,6 недель

- одноплодная беременность
- пациентка тувинского этноса - коренная жительница Республики Тыва
- информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

- многоплодная беременность
- наличие врожденных пороков развития плода
- мертворождения
- отказ от участия в исследовании

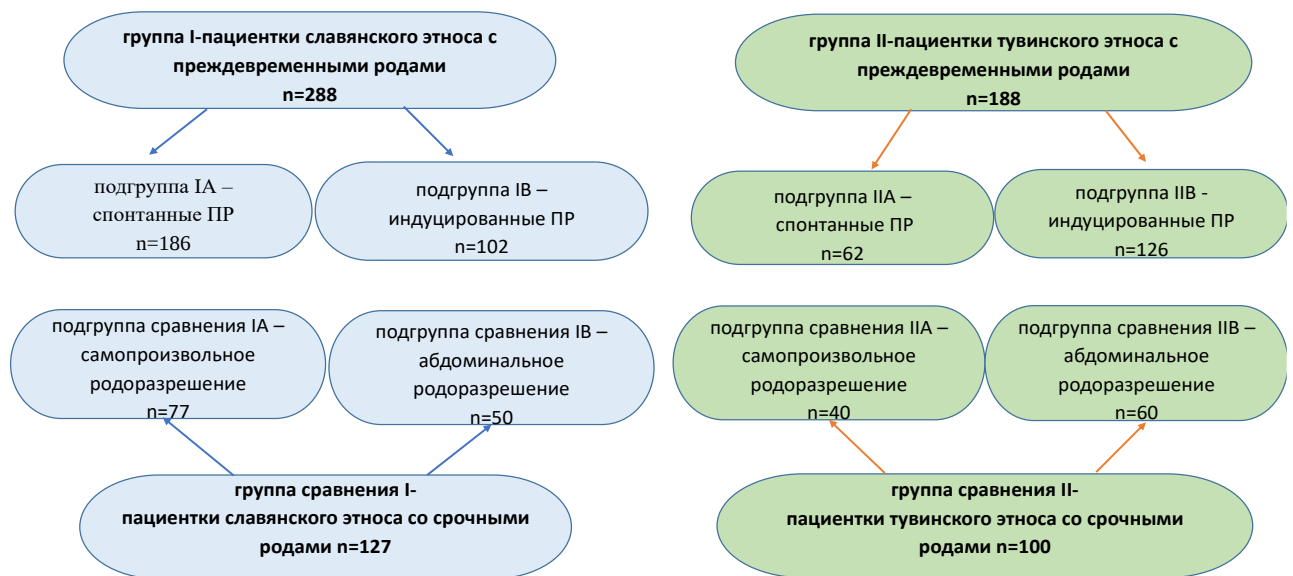


Рисунок 2.1 – Дизайн II этапа исследования

На третьем этапе работы проведены лабораторные исследования, характеризующие тяжесть оксидативного стресса и степень повреждения ЦНС недоношенного плода/новорожденного в зависимости от клинического фенотипа ПР в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель, которые сопоставлены с параклиническими маркерами плацентарной дисфункции и перинатальными исходами. Нами оценена прогностическая и диагностическая значимость маркеров церебральных повреждений (малонового диальдегида, СОД, каталазы, ГП, ММП-1, ММП-9, ТИМП) в биологических средах -

амниотической жидкости плода и пуповинной крови недоношенного новорожденного.

Выбор сроков родоразрешения был обусловлен тем, что при преждевременных родах в сроки 28,0-33,6 недель использование современных неонатальных технологий может предотвратить смертность, серьезные перинатальные осложнения, вплоть до инвалидизации у недоношенных новорожденных. В сроки 34-36,6 недель перинатальные исходы сопоставимы с таковыми при срочных родах, а в 22-27,6 недель – сопряжены с высокой частотой летальности [15,16,39,84].

Данный анализ позволил разработать дифференцированный план прегравидарной подготовки пациенток групп риска преждевременных родов с учетом этнической принадлежности супружеских пар.

2.2 Методы обследования беременных, плодов и новорожденных

2.2.1 Клинические и функциональные методы обследования

При поступлении пациенткам устанавливался срок беременности всеми известными способами: по дате первого дня последней менструации, первого шевеления, первого УЗ-скрининга, данных бимануального обследования при первом обращении в женскую консультацию. Проводился детальный анализ перинатального, акушерско-гинекологического анамнеза, менструальной и репродуктивной функции. Особое внимание уделялось социально-экономическому статусу, возрасту, паритету, перенесенным острым и хроническим экстрагенитальным и гинекологическим заболеваниям, оперативным вмешательствам, здоровью полового партнера.

Пациентки в процессе диспансерного наблюдения были обследованы согласно нормативным документам Минздрава РФ (приказ №572н). Проводились общепринятые специальные наружные (пельвиометрия, приемы Леопольда-Левицкого, измерение окружности живота, высоты стояния дна

матки, аускультация сердечных тонов плода, оценка тонуса матки) и внутренние методы акушерского обследования (осмотр шейки матки в зеркалах, влагалищное исследование). При консервативном родоразрешении заключение о течении родов делали на основании изучения карты почасового наблюдения за роженицей - партограммы.

Ультразвуковые и доплерографические исследования выполнены на приборах HAWK (Дания), TOSHIBA и ALOKA – 2000 (Япония), снабженных блоком цветового доплеровского картирования и конвексным датчиком с частотой 3,5 – 5 МГц. Записи кардиотахограммы проводились на приборах МТ – 325 (ТОИТУ, Япония) и Corometrics 120 Series (Канада). Ультразвуковое исследование в В-режиме выполнялось по стандартной методике для II – III триместров беременности. Оценка кровотока в функциональной системе мать-плацента-плод проводилась в маточных артериях, аорте плода и артериях пуповины с расчетом систоло-диастолического отношения и индекса резистентности.

Степень тяжести нарушения плацентарного кровообращения оценивали согласно используемой в РФ классификации, согласно рекомендациям М.В. Медведева [37].

I степень: А – нарушение КСК (кривых скоростей кровотока) в маточных артериях при нормальных КСК в артериях пуповины, Б – нарушение КСК в артериях пуповины при нормальных КСК в маточных артериях;

II степень: одновременное нарушение КСК в маточных артериях и артериях пуповины, не достигающее критических изменений (сохранен конечный диастолический кровоток);

III степень: критическое нарушение КСК в артериях пуповины (отсутствие или реверсный диастолический кровоток) при сохранном, либо нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Сердечная деятельность плода и сократительная деятельность матки осуществлялась непрямым методом: в антенатальном периоде - в течение 40 минут, в интранатальном периоде - в течение 20 минут в динамике не менее 2-

3 раз. Кардиотокограммы оценивали по шкале W.M. Fisher и И.С. Сидоровой [4,26].

Данные анамнеза пациенток и результатов стандартного клинико-лабораторного обследования вносились в специально разработанную нами индивидуальную электронную карту на основе врачебных записей и результатов обследований из обменно-уведомительной карты (ф. № 113(у)), истории родов (ф. № 096(у)), истории развития новорожденного (ф. 097(у)).

Недоношенные дети основных групп проходили обследование и лечение в условиях отделения реанимации новорожденных краевого и республиканского перинатальных центров Алтайского края (г. Барнаул) и Республики Тыва (г. Кызыл). Обследование в раннем неонатальном периоде проводилось по стандартным методикам и традиционно включало в себя оценку по шкалам Апгар, Сильвермана, Даунса; расчет массо-ростовых показателей по нормативным таблицам с учетом гестационного возраста.

Все недоношенные новорожденные осматривались неврологом, им проводились клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования (по показаниям).

2.2.2 Биохимические методы обследования плодов и недоношенных новорожденных

Концентрацию ММП-1, ММП-9 и их тканевых ингибиторов мы оценивали в околоплодных водах. Забор ее образцов проводился в объеме не менее 5 мл при кесаревом сечении, а при спонтанных срочных и преждевременных родах - путем амниотомии. Оксидантно-антиоксидантный статус (ОАС) и концентрацию ММП-9 оценивали также в плазме пуповинной крови новорождённых сразу после рождения в количестве 2,5 мл с добавлением гепарината лития (14 ЕД/мл). Полученную плазму центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут, а затем ее использовали для оценки названных параметров.

Для характеристики антиоксидантного статуса изучена активность основных антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Общую антиоксидантную активность оценивали спектрофотометрически по степени ингибирования индуцированного аскорбатом ферро-индуцированного окисления Твина-80 околоплодными водами и плазмой пуповинной крови до ТБРП при длине волны 535 нм.

Концентрацию внутри- и внеклеточного антиоксидантного фермента каталазы, нейтрализующего перекись водорода, определяли с помощью набора реагентов от Cayman Chemical (США), кат. № 07002. Этот метод основан на реакции каталазы с метанолом в присутствии оптимальной концентрации H_2O_2 . Концентрацию формальдегида, образующегося после взаимодействия с 4-амино-3-гидразино-5-меркапто-1,2,4-триазолом в качестве хромогенного субстрата, определяли спектрофотометрически с помощью вертикального фотометра Multiscan от Labsystem (Финляндия) при длине волны 540 нм.

Концентрацию супероксиддисмутазы - внутри- и внеклеточного антиоксидантного фермента, нейтрализующего супероксидный радикал, определяли с помощью набора реагентов от Dojindo (Япония), кат. № S 311-10 с помощью вертикального фотометра Multiscan от Labsystem (Финляндия). Этот метод основан на принципе ингибирования супероксиддисмутазой образца образования окрашенного комплекса водорастворимой соли тетразолия (WST-1) с формазаном. Окрашенный комплекс формазан WST-1 (максимальное поглощение на длине волны 450 нм) образуется в результате окисления супероксидом, генерируемым системой ксантин-ксантиноксидаза.

Концентрацию внутриклеточного антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, нейтрализующего перекись водорода, определяли с помощью набора реагентов от ZeptoMetrix Corporation (США), кат. № 0805002. Принцип метода основан на использовании гидропероксида кумола в качестве пероксидного субстрата для НР. Растворы глутатиона, глутатионредуктазы и восстановленного никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФН) использовали

в качестве восстанавливающего агента. Изменение оптической плотности на длине волны 340 нм, вызванное окислением НАДФН до НАДФ⁺, определяли с помощью фотометра КФК-3.

Общую прооксидантную активность мы определяли фотометрически на спектрофотометре КФК-3 по накоплению продуктов перекисного окисления липидов в модельной системе с Твин-80 на длине волны 532 нм по изменению оптической плотности. Принцип метода оценки концентрации TBRP основан на взаимодействии малонового диальдегида (MDA) в биологическом образце с тиобарбитуровой кислотой в соотношении 1: 2. Изменение оптической плотности на длине волны 532 нм определяли на фотометре КФК-3 с набором реагентов ZeptoMetrix Corporation (США), кат. № 0801192.

Концентрацию цинк-содержащих эндопептидаз (ММП-1 и ММП-9) и их тканевого ингибитора (ТИМП – 1) мы определяли иммуноферментным методом с помощью вертикального фотометра Multiscan (Labsystem, Финляндия) при длине волны 450 нм реактивами Ray Biotech (США).

Биохимические исследования по оценке оксидантно-антиоксидантного статуса, уровней металлопротеиназ и тканевых ингибиторов в амниотической жидкости плодов и плазме пуповинной крови новорожденных проведены на кафедре общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (заведующий – доцент, к.м.н. Ю.В. Кореновский).

2.2.3 Методы исследования плаценты

Исследование плаценты заключалось в макро- и микроскопическом исследовании пуповины, оболочек и ворсинчатой части. Гистологическое исследование плаценты проводилось согласно рекомендациям А.П. Милованова и включало развитие ворсинчатого хориона, степень его зрелости, оценку воспалительного процесса и его локализацию, выраженность компенсаторно-приспособительных и инволютивно-дистрофических

изменений. [61]. Для исследования плаценты использовалась методика окрашивания: пикро - Мэллори-2 в модификации Д.Д. Зербино (1983) или метод MBS. В интервиллезном пространстве выявляли фибрин, а также тромбозы в сосудистом русле ворсинчатого хориона и сроки отложения фибрина. Стадию воспалительного поражения определяли согласно классификации Б.И. Глуховец и Н.Г. Глуховец [16].

Исследование плацент осуществлялось в патолого-анатомическом отделении КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница» (заведующий – Ю.Н. Нестеров).

Объем и спектр выполненных функциональных, лабораторных и гистологических методов исследования представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Объем и спектр дополнительных обследований

Методы исследования	Группа I n=288	Группа II n=188	Группа сравнения I n=127	Группа сравнения II n=100	Всего
УЗИ плодного яйца	288	188	127	100	703
Допплерометрия	288	188	127	100	703
КТГ	108	188	127	100	523
Гистологическое исследование последа	288	-	-	100	388
Определение уровня ММП-1, ММП-9, ТИМП-1 в амниотической жидкости	32	-	30	-	62
Определение активности ММП-9 в пуповинной крови	67	-	-	58	125
Оценка ОАС (МДА, каталаза, СОД, ГП) в пуповинной крови	67	-	-	58	125

2.2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета приложений Excel (Microsoft Office 2013), Statistica 6.1., SPSS 22. Обработка данных проводилась методами описательной статистики. Для каждого количественного параметра определялись среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал, для качественных данных - частота (%). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случаях нормального распределения и равенства выборочных дисперсий для сравнения средних значений использовался t-критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали с помощью F-критерия. В случае ненормальных распределений использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между качественными показателями использовался тест χ^2 , для расчета которого прибегли к построению сетки «2x2». Если число наблюдений в ячейках сопряженности было меньше 10, то производилась поправка Йейтса на непрерывность. Для выявления отношения риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска по отношению к контрольной группе, рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95%CI). При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку на множественность сравнений. Для построения математической модели прогнозирования степени тяжести ЦИ у недоношенных новорождённых с выведением линейных уравнений использовался пошаговый дискриминантный анализ. Критический уровень значимости (p) принимался при значении $\leq 0,05$, при сравнении трех групп - $p < 0,025$ с поправкой Бонферрони [75].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И ЭТНИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ

3.1. Эпидемиология преждевременных родов в Алтайском крае и Республике Тыва

Алтайский край и Республика Тыва - сибирские сельскохозяйственные регионы (доля сельского населения - 43,1% и 45,7%), которые характеризуются обширной территорией (168 тыс. км² и 170,5 тыс. км²), средней и низкой плотностью населения (13,79 человек и 1,94 человека на 1 км²) соответственно. В состав Алтайского края входит 10 городских округов и 59 муниципальных районов, где проживает 2317 тыс. человек 29 национальностей, из них 92,3% - русские (азиатские народы – менее 1%). Численность населения РТ - 327 тыс. человек (82,0% - тувинцы, 16,3% - русские). В регионе - 2 городских округа и 17 кожуунов (районов) (2020 г.).

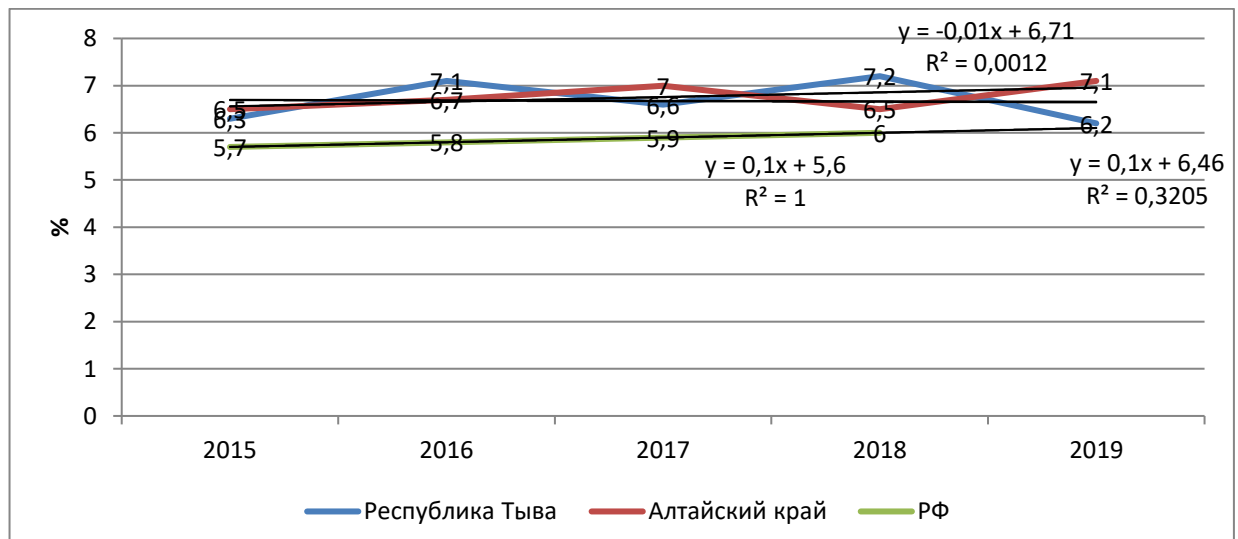


Рисунок 3.1 - Эпидемиология преждевременных родов в Алтайском крае и Республике Тыва и РФ за 2015-2019гг.

Частота преждевременных родов за период 2015-2019 гг. в регионах не различалась (рисунок 3.1). При построении линии тренда в РФ за последние 5 лет отмечается рост частоты преждевременных родов ($R^2=1$) с 5,7% до 6,2%, тогда как кривые частот недонашивания беременности в Алтайском крае ($R^2=0,3205$) и Республике Тыва ($R^2=0,0012$) имеют зигзагообразный вид и не демонстрируют динамических изменений. Доля очень ранних ПР в Республике Тыва и Алтайском крае за период 2015-2019 гг. представлена в таблице 3.1 (РФ 2015г. – 8,2 %; 2018г. – 7,9 %).

Таблица 3.1 - Доля очень ранних преждевременных родов в структуре преждевременных родов, %

Регион/ годы	Республика Тыва			Алтайский край		
	показатель	абс. прирост, %	темпы роста, %	показатель	абс. прирост, %	темпы роста, %
2015	4,7	нет	нет	6,0	нет	Нет
2016	5,4	0,7	14,9	5,9	-0,1	-1,7
2017	3,0	-2,4	-44,4	6,5	0,6	10,2
2018	4,4	1,4	46,7	7,3	0,8	12,3
2019	7,2	2,8	63,6	5,1	-2,2	-30,1

При анализе динамического ряда выявлено, что за пятилетний период в исследуемых регионах скорость изменений показателя была различной. Так, в Республике Тыва в 2017г. отмечен наибольший темп снижения (на 44,4 %) с последующим скачком роста в 2019г. на 63,6 %. В Алтайском крае, напротив, отмечались более плавные изменения показателя: незначительный прирост в 2017-2018гг. с последующим снижением на 30,1 % в 2019г.

Распределение ПР по срокам гестации в исследуемых регионах в 2019 году представлено на рисунке 3.2 и соответствовало общепопуляционным показателям. Доля очень ранних ПР в регионах в 2019 году была идентичной ($p>0,05$). Позитивным моментом следует признать, что доля поздних ПР,

перинатальные исходы при которых сопоставимы с доношенными детьми, в структуре недоношивания регионов была наивысшей (53,1% и 51,5%).

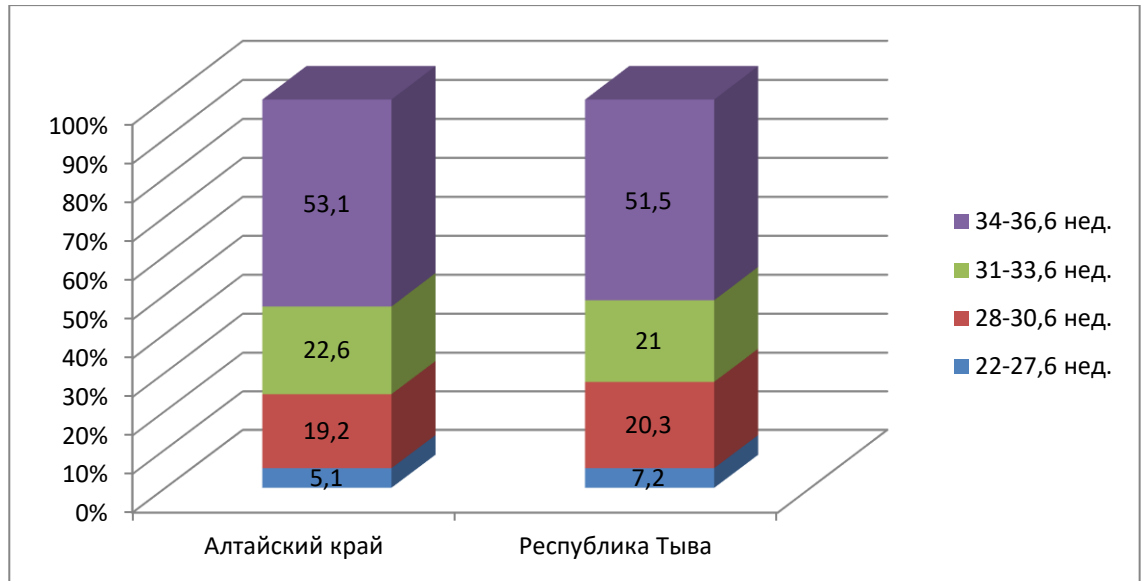
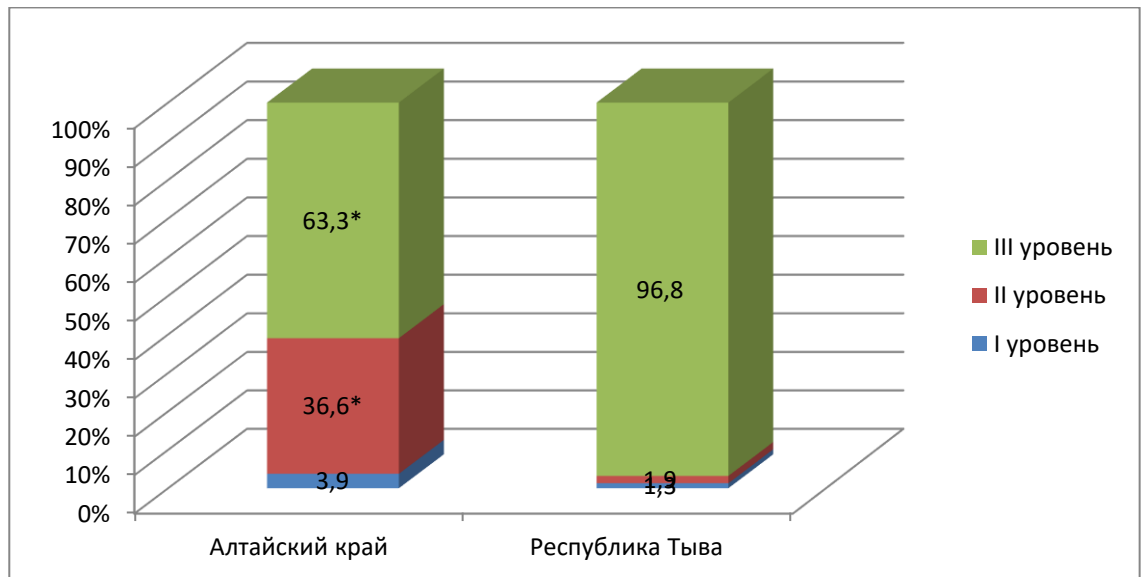


Рисунок 3.2 - Распределение преждевременных родов по срокам гестации в Алтайском крае и Республике Тыва в 2019 году (%)

По уровням акушерских стационаров частота распределения ПР представлена на рисунке 3.3.



Примечание: * $p < 0,05$ – по отношению к Республике Тыва

Рисунок 3.3 - Соотношение частоты преждевременных родов по уровням акушерских стационаров в Алтайском крае и Республике Тыва в 2019 г. (%)

В Алтайском крае в 2019 году на II уровне ПР происходили достоверно чаще, а на III уровне – реже, что связано с достаточной мощностью медицинских организаций II уровня по сравнению с Республикой Тыва (рисунок 3.3). Однако стоит отметить, что рождение детей с низкой массой тела (<1500 гр.) в Алтайском крае часто происходило в перинатальных центрах и имело другое соотношение по уровням акушерских стационаров: 2,6% - 20,5% - 80,4% на I, II, III уровнях соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствует о слаженной работе дистанционно-консультативного центра с выездными акушерско-анестезиолого- неонатологическими бригадами и службами охраны здоровья матери и ребенка на местах.

Распределение преждевременных родов по клиническому фенотипу в Алтайском крае и Республике Тыва представлено на рисунке 3.4.

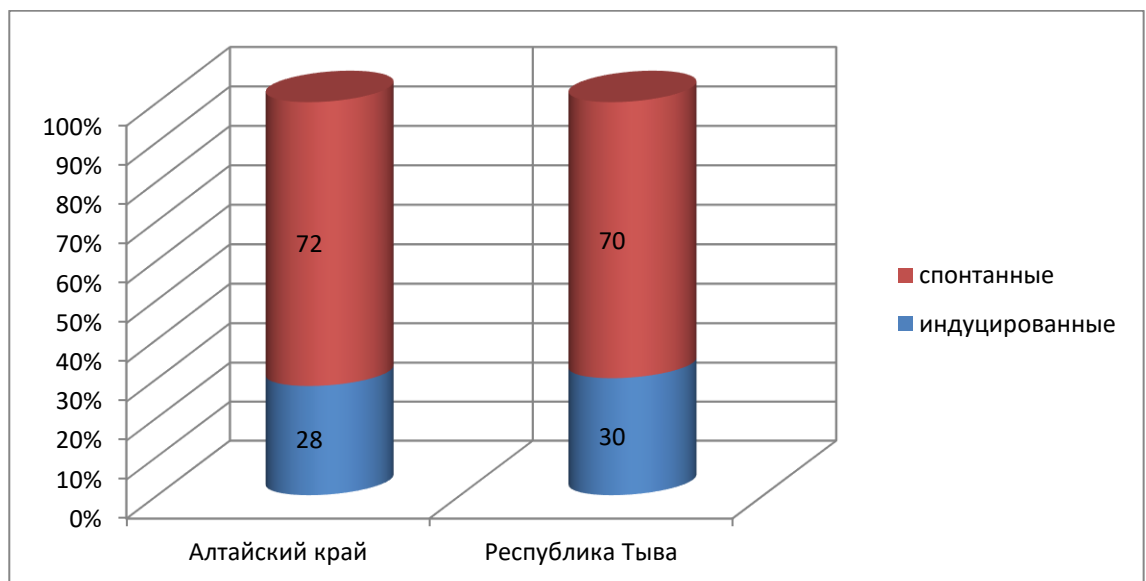


Рисунок 3.4 - Распределение преждевременных родов по клиническому фенотипу в Алтайском крае и Республике Тыва в 2019 году (%)

В 2019 году каждые третьи ПР в регионах были индуцированными по показаниям со стороны матери и/или плода (тяжелые акушерские осложнения, декомпенсированные экстрагенитальная патология, плацентарная недостаточность) без различий по регионам ($p = 0,56$). Основными показаниями к досрочному родоразрешению в Республике Тыва

и Алтайском крае в половине случаев явилась тяжелая преэклампсия (51,1 % и 48,4 %) и в каждом третьем случае - акушерские кровотечения во время беременности (28,8 % и 32,3 % соответственно; $p=0,85$).

Среди спонтанных ПР преждевременный разрыв плодных оболочек чаще произошел у пациенток Алтайского края (62,5%) против таковых в Республике Тыва (34,9%), у остальных пациенток роды начинались со схваток при наличии целого плодного пузыря ($p<0,001$).

Региональные особенности обуславливают нюансы маршрутизации пациенток с ПР (рисунок 3.5). В 2019 году консультативно-дистанционными центрами регионов организовано 87 и 253 выездов, среди которых неонатальный трансфер в Республике Тыва проводился в 2 раза реже: 33,3% против 63,7% в Алтайском крае ($p<0,001$).

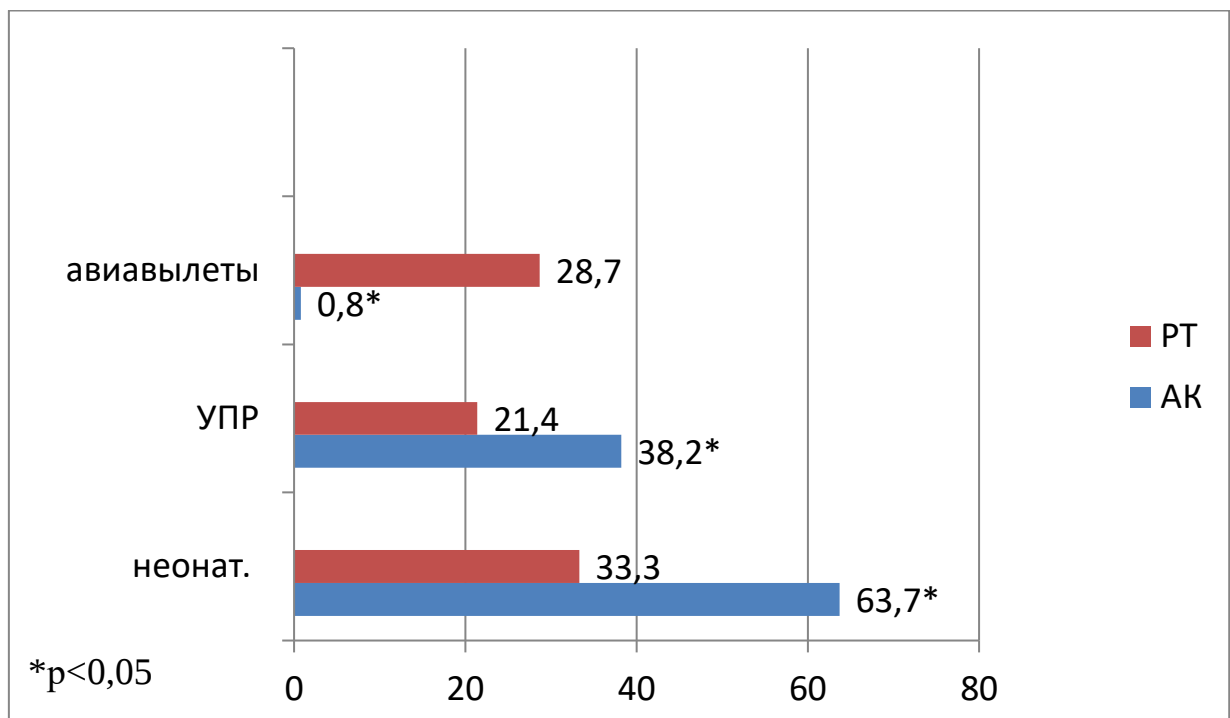


Рисунок 3.5 - Основные показания и способы медицинской эвакуации пациенток с преждевременными родами в Алтайском крае и Республике Тыва в 2019 году (%)

Основным показанием для акушерских выездов являлись угрожающие ПР: 21,4 % - в Республике Тыва, 38,2 % - в Алтайском крае. На втором месте

акушерские показания для медицинской эвакуации в регионах различались: преждевременная отслойка плаценты (14,2 %) - в Тыве и умеренная преэклампсия (20,6 %) – на Алтае. В связи с внедрением государственной Программы Республики Тыва «Обеспечение оказания экстренной медицинской помощи гражданам, проживающим в Республике Тыва на 2017-2019 годы» совершено 25 авиавылетов (36,7% от всех транспортировок и в 3 раза больше, чем за предыдущие в Республике годы). В Алтайском крае только 2 вылета (рисунок 3.5).

Токолитические препараты, используемые в процессе транспортировки, представлены на рисунке 3.6. Несмотря на наличие побочных эффектов, в обоих регионах традиционно использовался селективный бета-адреномиметик (гинипрал) ввиду многолетнего опыта применения и низкой стоимости, тогда как рекомендуемый Минздравом РФ безопасный и эффективный антагонист окситоцина – атозибан назначался в единичных случаях. Всем пациенткам в сроках гестации менее 34 недель проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода.

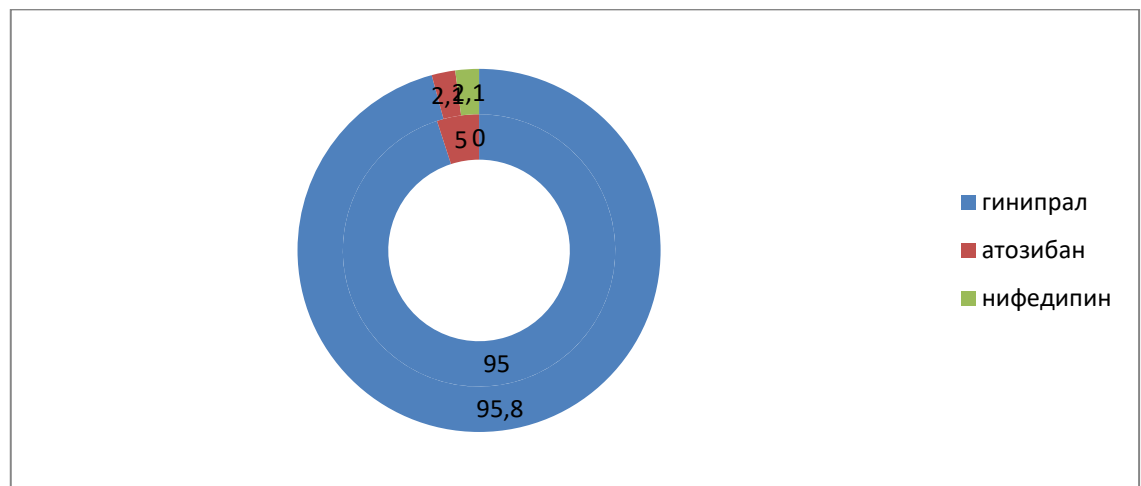


Рисунок 3.6 - Выбор токолитического препарата при транспортировке пациенток с преждевременными родами в Алтайском крае (*внутренний круг*) и Республике Тыва (*наружный круг*) (%)

Таким образом, эпидемиология преждевременных родов за последние пять лет в двух сибирских сельскохозяйственных регионах с одинаковой по

площади территорий и разным национальным составом была идентичной и сопоставимой со среднероссийскими показателями по частоте, структуре, клиническим фенотипам.

При использовании одинаковых схем острого токолиза организация медицинской эвакуации в Республике Тыва отличается высокой частотой транспортировки пациенток бригадой санитарной авиации на III уровень оказания помощи, что связано в 7 раз более низкой плотностью населения при одинаковой с Алтайским краем обширности территории. Маршрутизация пациенток в учреждения родовспоможения III уровня в Алтайском крае осуществляется в 1,5 раза реже, что объяснимо достаточной мощностью медицинских организаций II уровня для оказания медицинской помощи при поздних преждевременных родах, которые составляют половину в общей структуре недонашивания беременности.

3.2 Факторы риска преждевременных родов в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель у представительниц славянского и тувинского этносов – коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва

Для выявления прегравидарных и реализовавшихся во время беременности факторов риска спонтанных и индуцированных преждевременных родов в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель у коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва нами проведен анализ возраста, социального статуса, соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности у 476 пациенток разных этнических групп (группа I – славянки, группа II – тувинки). Группы сравнения включали 227 женщины, беременность которых завершилась срочными родами (группа сравнения I – славянки, группа сравнения II – тувинки). Каждая из групп была разделена на подгруппы в зависимости от клинического фенотипа ПР: А – спонтанные, В – индуцированные (абдоминальные) роды. С учетом множественности

сравнений производилась поправка Бонферрони, поэтому различия считали статистически значимыми при $p < 0,025$.

3.2.1 Клинико-anamnestическая характеристика представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель

Возрастная характеристика всех обследованных пациенток на момент наступления настоящей беременности представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Возрастной состав представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами

Возраст	подгруппа IA n=186 абс. (%)	подгруппа IIA n=62 абс. (%)	группа сравнения IA n=77 абс. (%)	группа сравнения IIA n=40 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
< 18 лет	11 (5,9)	4 (6,5)	0	0	$P_{1-2}=0,87$ $P_{1-3}=0,06$ $P_{2-4}=0,26$
19 – 30 лет	78 (41,9)	27 (43,5)	45 (58,4)	25 (62,5)	$P_{1-2}=0,82$ $P_{1-3}=0,04$ $P_{2-4}=0,06$
> 30 лет	97 (52,2)	31 (50,0)	32 (41,6)	15 (37,5)	$P_{1-2}=0,77$ $P_{1-3}=0,23$ $P_{2-4}=0,21$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p < 0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

Юные первородящие (до 18 лет) встречались в единичных случаях при спонтанных ПР, каждая вторая женщина была старше 30 лет, остальные находились в оптимальном репродуктивном возрасте (19-29 лет). Различий по возрастным характеристикам у этносов не выявлено. Средний возраст женщин в сопоставляемых подгруппах не различался и составил $29,5 \pm 5,9$ и

30,4 $\pm$ 6,0 лет, 29,3 $\pm$ 5,8 и 30,6 $\pm$ 6,1 лет в подгруппах IA и IIA, группах сравнения IA и IIA соответственно ($p>0,025$), что сопоставимо со среднестатистическим возрастом женщин РФ, вступающих в беременность.

Социальный статус женщин сопоставляемых подгрупп представлен в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Социальный статус женщин представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами

Социальный статус	подгруппа IA n=186 абс. (%)	подгруппа IIA n=62 абс. (%)	группа сравнения IA n=77 абс. (%)	группа сравнения IIA n=40 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
Трудовая занятость					
домохозяйки	58 (31,3)	33 (53,2)	38 (49,4)	13 (32,5)	P ₁₋₂ =0,002 P ₁₋₃ =0,006 P ₂₋₄ =0,04
рабочие, служащие	98 (52,7)	21 (33,9)	35 (45,5)	23 (57,5)	P ₁₋₂ =0,01 P ₁₋₃ =0,28 P ₂₋₄ =0,01
учащиеся, студенты	30 (16,1)	8 (12,9)	4 (5,2)	4 (10,0)	P ₁₋₂ =0,68 P ₁₋₃ =0,02 P ₂₋₄ =0,89
Образование					
среднее и неполное среднее	47 (25,3)	13 (20,1)	20 (26,0)	9 (22,5)	P ₁₋₂ =0,49 P ₁₋₃ =0,90 P ₂₋₄ =0,95
высшее	50 (26,9)	14 (22,6)	18 (23,4)	8 (20,0)	P ₁₋₂ =0,50 P ₁₋₃ =0,55 P ₂₋₄ =0,95
среднее специальное	89 (47,8)	35 (56,5)	39 (50,6)	23 (57,5)	P ₁₋₂ =0,53 P ₁₋₃ =0,68 P ₂₋₄ =0,91

Продолжение таблицы 3.3

Социальный статус	подгруппа IA n=186 абс. (%)	подгруппа IIA n=62 абс. (%)	группа сравнения IA n=77 абс. (%)	группа сравнения IIA n=40 абс. (%)	P
Семейное положение					
замужем	119 (64,0)	41 (66,1)	56 (72,7)	35 (87,5)	$P_{1-2}=0,76$ $P_{1-3}=0,17$ $P_{2-4}=0,02$
незарегистри- рованный брак	28 (15,0)	11 (17,7)	19 (24,7)	4 (10,0)	$P_{1-2}=0,61$ $P_{1-3}=0,06$ $P_{2-4}=0,42$
одинокие	39 (21,0)	10 (16,1)	2 (2,6)	1 (2,5)	$P_{1-2}=0,40$ $P_{1-3}=0,001$ $P_{2-4}=0,06$
Вредные привычки					
курение	50 (26,9)	0	7 (9,1)	0	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-4}=1,00$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p < 0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

При оценке социально-экономического статуса выяснено, что наивысшая частота (53,2%) спонтанных ПР отмечалась домохозяек - представительниц тувинского этноса. Внебрачная рождаемость преобладала у славянок, родивших преждевременно по отношению к родившим в срок ($p < 0,001$). Не отказались от курения во время беременности только славянки, у тувинок оно не встречается ($p = 0,001$).

Сведения о состоянии здоровья беременных в подгруппах сравнения на момент наступления настоящей беременности представлены в таблице 3.4. Как видно из таблицы 3.4, представительницы тувинского этноса со спонтанными ПР чаще ($p = 0,001$) страдали инфекционными болезнями мочевыводящей системы по сравнению со славянками, что можно объяснить особенностями питания азиатских народов – преобладанием белковой пищи животного происхождения, способствующей отложению солей мочевой

кислоты и вторичному инфицированию мочевых путей. Частота социально значимых заболеваний в изучаемых подгруппах женщин была идентичной, однако при сопоставлении по отдельным нозологиям выявлено, что ВИЧ и туберкулез чаще диагностировались при спонтанных ПР у славянок ($n=5$), а сифилис – у тувинок ($n=11$) ($\chi^2=7,03$; $p=0,009$).

Таблица 3.4 - Структура и частота экстрагенитальных заболеваний у представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами

Нозология	подгруппа IA $n=186$ абс. (%)	подгруппа IIA $n=62$ абс. (%)	группа сравнения IA $n=77$ абс. (%)	группа сравнения IIA $n=40$ абс. (%)	P
	1	2	3	4	
Гипертензионный синдром	23 (13,4)	16 (25,8)	6 (7,8)	4 (10,0)	$P_{1-2}=0,02$ $P_{1-3}=0,27$ $P_{2-4}=0,08$
Инфекции мочевыводящих путей	36 (19,4)	25 (40,3)	9 (11,7)	8 (20,0)	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,18$ $P_{2-4}=0,05$
Хронические ЛОР-болезни	39 (21,0)	8 (12,9)	9 (11,7)	1 (2,5)	$P_{1-2}=0,22$ $P_{1-3}=0,11$ $P_{2-4}=0,14$
Эндокринная патология	42 (22,6)	19 (30,6)	14 (18,2)	8 (20,0)	$P_{1-2}=0,20$ $P_{1-3}=0,42$ $P_{2-4}=0,14$
Патология ЖКТ	30 (16,1)	5 (8,0)	4 (5,2)	2 (5,0)	$P_{1-2}=0,17$ $P_{1-3}=0,02$ $P_{2-4}=0,84$
Болезни дыхательных путей	6 (3,2)	3 (4,8)	4 (5,2)	1 (2,5)	$P_{1-2}=0,84$ $P_{1-3}=0,68$ $P_{2-4}=0,94$
Социально-значимые заболевания	16 (8,9)	12 (19,4)	3 (3,9)	1 (2,5)	$P_{1-2}=0,02$ $P_{1-3}=0,28$ $P_{2-4}=0,02$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

В гинекологическом анамнезе пациенток сопоставляемых подгрупп у пациенток тувинского этноса достоверно чаще диагностировалась фоновая патология шейки матки и хронические воспалительные заболевания органов малого таза (таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Гинекологический анамнез представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами

Нозология	подгруппа IA n=186 абс. (%)	подгруппа IIA n=62 абс. (%)	группа сравнения IA n=77 абс. (%)	группа сравнения IIA n=40 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
Фоновые заболевания шейки матки	28 (15,1)	33 (53,2)	21 (27,3)	8 (20,0)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,02$ $P_{2-4}=0,002$
ХВЗОМТ	16 (8,6)	23 (37,1)	10 (27,3)	7 (17,5)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,27$ $P_{2-4}=0,05$
Гормоно-зависимые заболевания гениталий	22 (11,8)	7 (11,2)	5 (6,5)	2 (5,0)	$P_{1-2}=0,91$ $P_{1-3}=0,28$ $P_{2-4}=0,46$
Не имели гинекологических заболеваний	47 (25,3)	16 (25,8)	26 (33,8)	8 (20,0)	$P_{1-2}=0,93$ $P_{1-3}=0,16$ $P_{2-4}=0,50$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

Акушерский анамнез женщин исследуемых подгрупп на момент наступления настоящей беременности представлен в таблице 3.6.

Данные таблицы 3.6 убедительно демонстрируют, что повторнородящие чаще встречаются среди тувинок, что обусловлено демографическими особенностями - высокими паритетом этнической общности Тыва ($p=0,007$). Спонтанные ПР чаще встречаются у повторнородящих представительниц

славянского этноса с отягощенным акушерским анамнезом, преимущественно ранними репродуктивными потерями ($p=0,005$) и искусственными абортами ($p=0,001$). Личный анамнез преждевременных родов имеется у представительниц обеих основных этнических подгрупп ($p<0,025$).

Таблица 3.6 - Сравнительная характеристика паритета и акушерского анамнеза у пациенток сопоставляемых подгрупп

Акушерский анамнез	подгруппа IA n=186 абс. (%)	подгруппа IIA n=62 абс. (%)	группа сравнения IA n=77 абс. (%)	группа сравнения IIA n=40 абс. (%)	P
Первобеременные	55 (29,6)	8 (12,9)	28 (36,4)	7 (17,5)	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,28$ $P_{2-4}=0,72$
Первородящие с ОАА	45 (24,2)	2 (3,2)	32 (41,6)	3 (7,5)	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,005$ $P_{2-4}=0,61$
Повторнородящие	86 (46,2)	52 (83,9)	17 (22,1)	30 (75,0)	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-4}=0,27$
2 и более искусственных абортов	64 (34,4)	19 (30,6)	8 (10,4)	5 (12,5)	$P_{1-2}=0,58$ $P_{1-3}=0,001$ $P_{2-4}=0,06$
Ранние репродуктивные потери	44 (23,7)	16 (25,8)	6 (7,8)	3 (7,5)	$P_{1-2}=0,73$ $P_{1-3}=0,005$ $P_{2-4}=0,04$
Преждевременные роды	33 (17,7)	12 (19,4)	1 (1,3)	0	$P_{1-2}=0,77$ $P_{1-3}=0,001$ $P_{2-4}=0,009$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

3.2.2 Гестационные осложнения у представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами

Особенности течения беременности, характер ее осложнений играют немаловажную роль в состоянии недоношенного плода. Осложнения беременности - есть клинические проявления нарушений основных функций плаценты, формирование которой происходит в I триместре. Нами проведен сравнительный анализ структуры и частоты осложнений гестации у женщин в сопоставляемых подгруппах (таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Гестационные осложнения у представительниц славянского и тувинского этносов со спонтанными преждевременными родами

Осложнение	подгруппа IA n=186 абс. (%)	подгруппа IIA n=62 абс. (%)	группа сравнения IA n=77 абс. (%)	группа сравнения IIA n=40 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
Угроза прерывания беременности 1-2 триместр	42 (22,6)	30 (48,4)	23 (29,9)	10 (25,0)	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,21$ $P_{2-4}=0,01$
Преэклампсия умеренная	14 (7,5)	3 (4,8)	5 (6,5)	2 (5,0)	$P_{1-2}=0,66$ $P_{1-3}=0,97$ $P_{2-4}=0,66$
Гестационная анемия	64 (34,4)	37 (59,6)	28 (36,4)	20 (50,0)	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,76$ $P_{2-4}=0,33$
Вагиниты/ вагинозы	77 (41,4)	46 (74,2)	18 (23,4)	15 (37,5)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,006$ $P_{2-4}<0,001$
Гестационный пиелонефрит	14 (7,5)	19 (30,6)	4 (5,2)	5 (12,5)	$P_{1-2}=0,001$ $P_{1-3}=0,68$ $P_{2-4}=0,06$
ОРВИ	56 (30,1)	19 (30,6)	18 (23,4)	10 (25,0)	$P_{1-2}=0,93$ $P_{1-3}=0,27$ $P_{2-4}=0,53$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

Как видно из таблицы 3.7, у тувинок угроза прерывания в первой половине беременности диагностировалась чаще ($p=0,002$), чем у славянок, сопровождаясь высоким инфекционным индексом - заболеваниями мочеполовых путей. У них также почти в 2 раза чаще, чем у славянок ($p=0,004$) выявлялась гестационная анемия. В целом, у представительниц обеих этнических групп со спонтанными ПР отмечалась высокая выявляемость вагинитов и вагинозов, что сопоставимо с общемировыми данными, показывающими триггерную роль вагинальной инфекции в генезе преждевременных родов [123,129,132,140,159].

По результатам анализа клинико-анамнестических данных женщин в исследуемых подгруппах со спонтанными ПР установлены различия по ряду параметров у представительниц различных этнических групп. Факторы риска и их клиническая значимость нами представлены в виде статистического критерия, традиционно используемого при ретроспективных исследованиях - отношение шансов (OR) с расчетом границ 95% ДИ. Прегравидарные и гравидарные факторы риска изложены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Прегравидарные и гравидарные факторы риска спонтанных преждевременных родов в сроки гестации 28,0-33,6 недель с учетом этнической принадлежности пациенток

Фактор риска	OR	P	S	95%CI
Славянский этнос				
курение	3,6	0,01	0,43	1,58-8,53
внебрачная рождаемость	9,9	<0,001	0,73	2,33-42,32
артифициальные аборты (2 и >)	4,5	<0,001	0,40	2,04-9,99
ранние репродуктивные потери	3,6	0,005	0,45	1,49-9,01
личный анамнез преждевременных родов	16,3	<0,001	1,02	2,20-122,14
цервико-вагинальная инфекция во время беременности	2,3	0,006	0,30	1,26-4,23

Продолжение таблицы 3.8

Фактор риска	OR	P	S	95%CI
Тувинский этнос				
личный анамнез преждевременных родов	9,3	0,009	1,06	1,16-75,11
фоновая патология шейки матки	4,5	0,002	0,47	1,81-11,43
цервико-вагинальная инфекция во время беременности	4,7	<0,001	0,43	2,03-11,28

Таким образом, медико-биологическими факторами риска спонтанных преждевременных родов у представительниц славянского этноса являются курение (в 3,6 раз чаще), внебрачная рождаемость (в 9,9 раз), отягощенный артифициальными абортами (в 4,5 раз), ранними репродуктивными потерями (в 3,6 раз) акушерский анамнез, а у тувинского этноса - фоновая патология шейки матки (в 4,5 раз чаще). Общими для славянского и тувинского этносов факторами риска выступают личный анамнез ПР (OR 16,3 и OR 9,3) и вагинальный дисбиоз во время беременности (OR 2,3 и OR 4,7 соответственно).

3.2.3 Клинико-anamнестическая характеристика представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель

Возрастная характеристика всех обследованных пациенток на момент наступления настоящей беременности представлена в таблице 3.9. В обеих этнических группах с ПР каждая вторая пациентка была в позднем репродуктивном возрасте (старше 30 лет). Юные первородящие встречались в единичных случаях. Различий по возрастным характеристикам у этносов не выявлено.

Таблица 3.9 – Возрастной состав представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами

Возраст	подгруппа IB n=102 абс. (%)	подгруппа IIB n=126 абс. (%)	группа сравнения IB n=50 абс. (%)	группа сравнения IIB n=60 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
< 18 лет	2 (2,0)	5 (4,0)	0	1 (1,7)	$P_{1-2}=0,62$ $P_{1-3}=0,81$ $P_{2-4}=0,70$
19 – 30 лет	43 (42,2)	50 (39,7)	16 (32,0)	34 (56,7)	$P_{1-2}=0,70$ $P_{1-3}=0,22$ $P_{2-4}=0,03$
> 30 лет	57 (55,8)	71 (56,4)	34 (68,0)	25 (41,7)	$P_{1-2}=0,94$ $P_{1-3}=0,15$ $P_{2-4}=0,06$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p < 0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

Социальный статус женщин сопоставляемых подгрупп представлен в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Социальный статус женщин представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами

Социальный статус	подгруппа IB n=102 абс. (%)	подгруппа IIB n=126 абс. (%)	группа сравнения IB n=50 абс. (%)	группа сравнения IIB n=60 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
Трудовая занятость					
домохозяйки	44 (43,1)	54 (42,9)	12 (24,0)	10 (16,7)	P ₁₋₂ =0,96 P ₁₋₃ =0,02 P ₂₋₄ <0,001

Продолжение таблицы 3.10

Социальный статус	подгруппа IB n=102 абс. (%)	подгруппа IIB n=126 абс. (%)	группа сравнения IB n=50 абс. (%)	группа сравнения IIB n=60 абс. (%)	P
рабочие, служащие	54 (52,9)	63 (50,0)	38 (76,0)	44 (73,3)	$P_{1-2}=0,65$ $P_{1-3}=0,007$ $P_{2-4}=0,003$
учащиеся, студенты	4 (3,9)	9 (7,1)	0	6 (10,0)	$P_{1-2}=0,45$ $P_{1-3}=0,37$ $P_{2-4}=0,70$
Семейное положение					
замужем	69 (67,6)	80 (63,5)	37 (74,0)	52 (86,7)	$P_{1-2}=0,51$ $P_{1-3}=0,42$ $P_{2-4}=0,003$
незарегистрированный брак	20 (19,6)	28 (22,2)	13 (26,0)	8 (13,3)	$P_{1-2}=0,63$ $P_{1-3}=0,37$ $P_{2-4}=0,21$
одинокие	13 (12,7)	18 (14,3)	1 (2,0)	2 (3,3)	$P_{1-2}=0,73$ $P_{1-3}=0,06$ $P_{2-4}=0,04$
Вредные привычки					
курение	18 (17,6)	0	7 (14,0)	0	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,73$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

При оценке социально-экономического статуса выяснено, что индуцированные ПР чаще отмечались у домохозяек - представительниц тувинского этноса и реже у работающих женщин-славянок по отношению к группам сравнения ($p<0,025$). Никотинозависимость встречалась только у славянок ($p<0,001$).

Сведения о состоянии здоровья беременных в подгруппах сравнения на момент наступления настоящей беременности представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Структура и частота экстрагенитальных заболеваний у представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами

Нозология	подгруппа IB n=102 абс. (%)	подгруппа IIB n=126 абс. (%)	группа сравнения IB n=50 абс. (%)	группа сравнения IIB n=60 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
Гипертензионный синдром	62 (60,8)	82 (65,1)	5 (10,0)	6 (10,0)	$P_{1-2}=0,50$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,001$
Инфекции мочевыводящих путей	23 (22,5)	39 (30,9)	4 (8,0)	3 (5,0)	$P_{1-2}=0,50$ $P_{1-3}=0,04$ $P_{2-4}<0,001$
Хронические ЛОР-болезни	27 (26,5)	15 (11,9)	4 (8,0)	3 (5,0)	$P_{1-2}=0,005$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-4}=0,22$
Эндокринная патология	24 (23,5)	41 (32,5)	5 (10,0)	11 (18,3)	$P_{1-2}=0,13$ $P_{1-3}=0,07$ $P_{2-4}=0,04$
Патология ЖКТ	5 (8,0)	11 (8,7)	3 (6,0)	2 (3,3)	$P_{1-2}=0,38$ $P_{1-3}=0,91$ $P_{2-4}=0,29$
Болезни дыхательных путей	12 (19,4)	11 (8,7)	3 (6,0)	2 (3,3)	$P_{1-2}=0,61$ $P_{1-3}=0,40$ $P_{2-4}=0,65$
Социально-значимые заболевания	12 (19,4)	14 (11,1)	1 (2,0)	1 (1,7)	$P_{1-2}=0,87$ $P_{1-3}=0,08$ $P_{2-4}=0,05$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

Как видно из таблицы 3.11, представительницы обеих этнических групп с индуцированными ПР чаще имели гипертензионный синдром со отношению к пациенткам с доношенными беременностями ($p<0,001$). Женщины тувинского этноса чаще страдали болезнями мочевыводящих путей по отношению к группе. Сравнения IIB ($p<0,025$). Пациентки славянского этноса

чаще страдали – болезнями ЛОР-органов по отношению к группам сравнения IB, IIB.

У пациенток изучаемых подгрупп одинаково часто выявлялись заболевания репродуктивной сферы (таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Гинекологический анамнез представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами

Нозология	подгруппа IB n=102 абс. (%)	подгруппа IIB n=126 абс. (%)	группа сравнения IB n=50 абс. (%)	группа сравнения IIB n=60 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
Фоновые заболевания шейки матки	47 (46,1)	66 (52,3)	15 (30,0)	21 (35,0)	$P_{1-2}=0,34$ $P_{1-3}=0,05$ $P_{2-4}=0,03$
ХВЗОМТ	21 (20,6)	35 (27,8)	3 (6,0)	8 (13,3)	$P_{1-2}=0,21$ $P_{1-3}=0,03$ $P_{2-4}=0,04$
Гормонозависимые заболевания гениталий	14 (13,7)	27 (21,4)	4 (8,0)	8 (13,3)	$P_{1-2}=0,13$ $P_{1-3}=0,44$ $P_{2-4}=0,26$
Не имели гинекологических заболеваний	32 (31,4)	47 (37,3)	18 (36,0)	20 (33,3)	$P_{1-2}=0,35$ $P_{1-3}=0,56$ $P_{2-4}=0,59$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

Акушерский анамнез женщин исследуемых подгрупп на момент наступления настоящей беременности различался (таблица 3.13).

Из таблицы 3.13. видно, что представительницы тувинского этноса по сравнению со славянками чаще ($p<0,001$) имели высокий паритет, что объяснимо высокой рождаемостью азиатского этноса. В свою очередь, пациентки-славянки чаще были первобеременными и первородящими с

отягощенным акушерским анамнезом ($p<0,01$), преимущественно за счет двух и более медицинских аборт ($p=0,01$).

Таблица 3.13 - Сравнительная характеристика паритета и акушерского анамнеза у пациенток сопоставляемых подгрупп

Акушерский анамнез	подгруппа IB n=102 абс. (%)	подгруппа IIB n=126 абс. (%)	группа сравнения IB n=50 абс. (%)	группа сравнения IIB n=60 абс. (%)	P
Первобеременные	45 (44,1)	14 (11,1)	17 (34,0)	4 (6,7)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,23$ $P_{2-4}=0,48$
Первородящие с ОАА	20 (19,6)	6 (4,8)	8 (16,0)	10 (16,7)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,75$ $P_{2-4}=0,01$
Повторнородящие	37 (36,3)	106 (84,1)	25 (50,0)	46 (76,7)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,10$ $P_{2-4}=0,21$
2 и более артифициальных абортов	39 (38,2)	31 (21,6)	8 (16,0)	10 (16,7)	$P_{1-2}=0,02$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-4}=0,22$
Ранние потери беременности	28 (27,5)	25 (19,8)	5 (10,0)	5 (8,3)	$P_{1-2}=0,87$ $P_{1-3}=0,39$ $P_{2-4}=0,46$
Преждевременные роды	12 (11,8)	21 (16,6)	0	1 (1,7)	$P_{1-2}=0,29$ $P_{1-3}=0,02$ $P_{2-4}=0,007$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

3.2.4 Гестационные осложнения у представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами

Нами проведен сравнительный анализ структуры и частоты осложнений беременности у женщин в сопоставляемых подгруппах (таблица 3.14).

Гестационный пиелонефрит и анемия чаще диагностировались у представительниц тувинского этноса ($p<0,025$).

Таблица 3.14 - Гестационные осложнения у представительниц славянского и тувинского этносов с индуцированными преждевременными родами

Осложнение	подгруппа IB n=102 абс. (%)	подгруппа IIB n=126 абс. (%)	группа сравнения IB n=50 абс. (%)	группа сравнения IIB n=60 абс. (%)	P
	1	2	3	4	
Угроза прерывания беременности 1-2 триместр	24 (23,5)	26 (20,6)	15 (30,0)	17 (28,3)	$P_{1-2}=0,60$ $P_{1-3}=0,39$ $P_{2-4}=0,24$
Гестационная анемия	22 (21,6)	68 (53,9)	15 (30,0)	28 (46,7)	$P_{1-2}<0,01$ $P_{1-3}=0,25$ $P_{2-4}=0,35$
Вагиниты/ вагинозы	34 (33,3)	37 (29,4)	15 (30,0)	20 (33,3)	$P_{1-2}=0,52$ $P_{1-3}=0,68$ $P_{2-4}=0,58$
Гестационный пиелонефрит	10 (9,8)	49 (38,9)	3 (6,0)	5 (8,3)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,50$ $P_{2-4}<0,001$

Примечание: различия считать статистически значимыми при $p<0,025$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони)

По результатам проведенного анализа установлены достоверные различия по ряду клинико-anamнестических параметров при индуцированных ПР у представительниц различных этнических групп. Для выявления факторов риска и определения степени их значимости мы рассчитали информативный для ретроспективных исследований показатель - отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал. Данные представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 - Прегравидарные и гравидарные факторы риска индуцированных преждевременных родов в сроки гестации 28,0-33,6 недель с учетом этнической принадлежности пациенток

Фактор риска	OR	P	S	95%CI
Славянский этнос				
2 и более искусственных абортов в анамнезе	3,2	0,01	0,43	1,38-7,64
болезни ЛОР-органов	4,1	0,01	0,56	1,36-12,59
гипертензионный синдром	13,9	<0,001	0,51	5,10-38,14
Тувинский этнос				
гипертензионный синдром	16,7	<0,001	0,46	6,68-42,06
хронические инфекции мочевыводящих путей	8,5	<0,001	0,62	2,51-28,87
гестационный пиелонефрит	7,0	<0,001	0,50	2,61-18,70

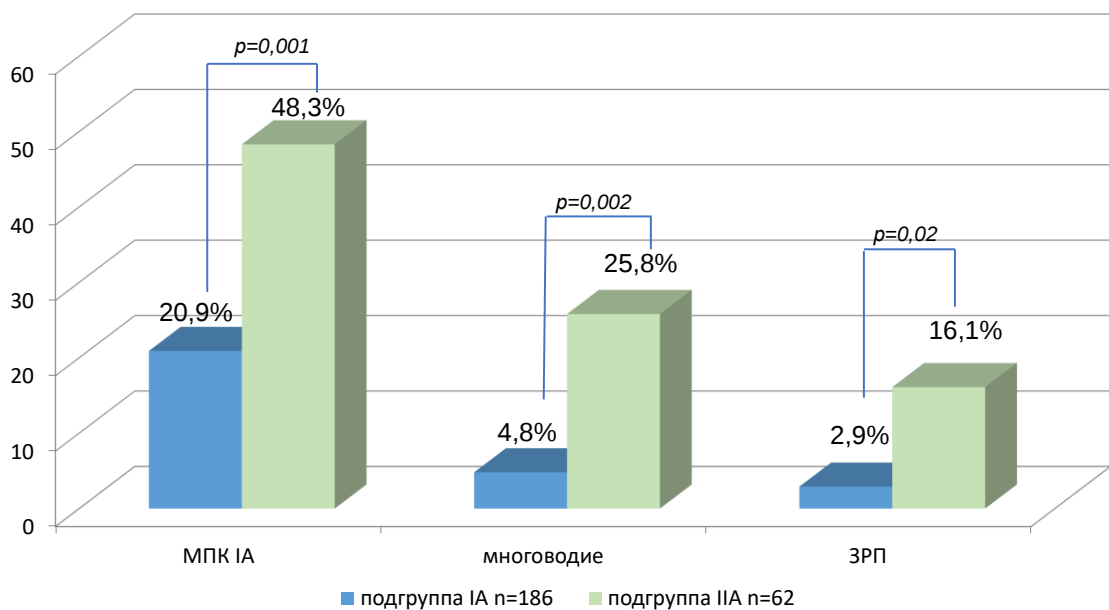
Таким образом, у представительниц славянского этноса с индуцированными ПР по отношению к таковым со срочными родами в 3,2 раза чаще встречается отягощенный искусственными абортами анамнез, в 4,1 раза чаще - хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов.

У представительниц тувинского этноса медико-биологическими факторами риска индуцированных ПР выступают инфекции мочевыводящих путей до (OR 8,5) и во время беременности (OR 7,0).

Общим фактором риска для обеих этнических групп, повышающим шанс досрочного абдоминального родоразрешения, признан гипертензионный синдром, встречающийся в 13,9 и 16,7 раз чаще при индуцированных ПР у славянок и тудинок соответственно. Он является фоном для грозных акушерских осложнений - тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Эти критические акушерские состояния традиционно лидируют как показания к экстренному кесареву сечению.

3.3 Оценка фето-плацентарного комплекса у пациенток славянского и тувинского этносов со спонтанными и индуцированными преждевременными родами

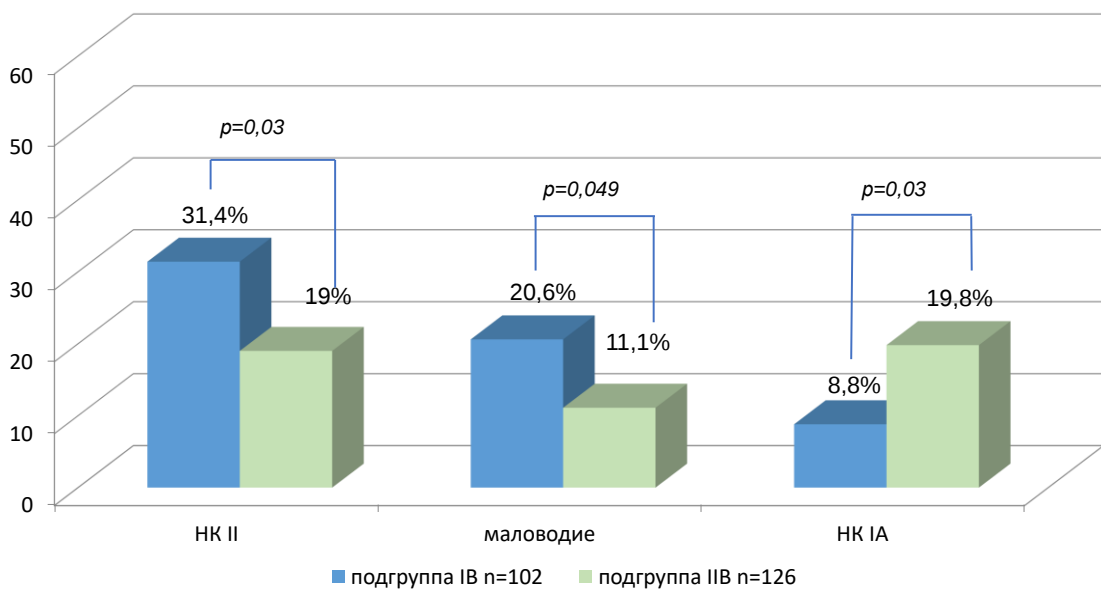
Оценка состояния фето-плацентарного комплекса накануне преждевременного родоразрешения продемонстрировала значимые различия у пациенток различных этнических групп со спонтанными и индуцированными ПР (рисунки 3.7-3.8).



Примечание: *p<0,05 – по отношению к подгруппе IA

Рисунок 3.7 - Маркеры плацентарной дисфункции у пациенток различных этнических групп со спонтанными преждевременными родами (%)

Как видно из рисунка 3.7, у представительниц тувинского этноса чаще выявлялись такие ультразвуковые и доплерометрические маркеры плацентарной дисфункции, как многоводие ($\chi^2 = 22,5$; $p=0,001$), задержка роста плода ($\chi^2 = 12,5$; $p<0,001$), нарушение кровотока 1А степени ($\chi^2 = 17,7$; $p<0,001$).



Примечание: * $p < 0,05$ – по отношению к подгруппе IB

Рисунок 3.8 - Маркеры плацентарной дисфункции у пациенток различных этнических групп с индуцированными преждевременными родами (%)

При индуцированных ранних ПР у представительниц русского этноса (подгруппа IB) в системе «мать-плацента-плод» чаще отмечалось маловодие ($\chi^2 = 3,89$; $p = 0,049$) в сочетании с нарушением кровообращения II степени ($\chi^2 = 4,62$; $p = 0,03$) и реже – НК 1 А степени ($\chi^2 = 4,55$; $p = 0,03$) по сравнению с подгруппой IIB (рис.3.8). У пациенток этих подгрупп одинаково часто диагностировалось нарушение кровообращения III степени, явившееся показанием к досрочному абдоминальному родоразрешению: в 14,7% и 19,0% случаев соответственно ($p = 0,38$).

Таким образом, проведенный анализ сопоставлений состояния функциональной системы «мать-плацента-плод» у женщин разных этнических групп накануне спонтанных ПР показал, что плацентарная дисфункция была более выражена у тувинского этноса за счет высокой частоты задержки роста плода в сочетании с многоводием и нарушением кровообращения 1А степени. Тяжелые формы плацентарной недостаточности, проявляющиеся нарушением кровообращения III степени

и/или их сочетанием с ЗРП как показание к досрочному абдоминальному родоразрешению в изучаемых регионах выявлялись с одинаковой частотой, тогда как субкомпенсированные формы ПН превалировали в славянской популяции женщин.

Полученные результаты клинико-анамнестических сопоставлений позволяют дифференцированно подходить к прегравидарной подготовке и ведению беременности у пациенток различных этнических групп с целью профилактики преждевременных родов, а также к оказанию акушерской помощи в случае их развития (рисунки 3.9-3.10).



Рисунок 3.9 - Ведение пациенток на прегравидарном этапе с учетом этнических особенностей

АНТЕНАТАЛЬНЫЙ ЭТАП

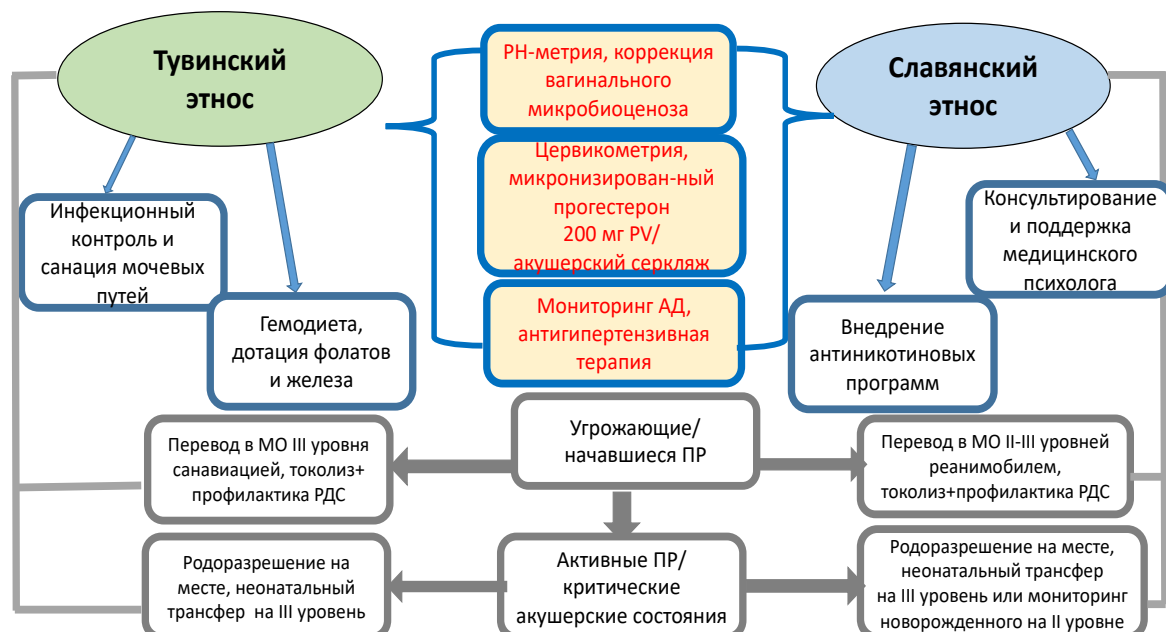


Рисунок 3.10 - Антенатальное наблюдение пациенток с учетом этнических особенностей

3.4 Особенности фетоплацентарного комплекса и течения преждевременных родов в зависимости от их клинического фенотипа

Эхоскопическая оценка фето-плацентарного комплекса накануне родоразрешения является отражением функциональных резервов недоношенного плода и его компенсаторных возможностей. Нам представилось целесообразным оценить результаты функциональной оценки фето-плацентарного комплекса в зависимости от клинического фенотипа ПР у пациенток группы I. Данные представлены в таблице 3.16.

Из таблицы 3.16. видно, что доплерометрические нарушения в системе «мать-плацента-плод» 1А и 1В типа чаще диагностированы у пациенток, которые были родоразрешены досрочно абдоминальным путем по сравнению с родившими преждевременно через естественные родовые пути.

Таблица 3.16 - Эхоскопические маркеры плацентарной дисфункции в зависимости от клинического фенотипа преждевременных родов

Маркер	Подгруппа IA n = 186		Подгруппа IB n = 102		P
	Абс.	%	Абс.	%	
IA тип	19	10,2	21	20,6	0,01
IB тип	16	8,6	24	23,5	<0,001
II тип	4	2,2	4	3,9	0,61
Многоводие	22	11,8	13	12,7	0,82
Маловодие	20	10,8	4	3,9	0,07
Задержка роста плода	15	8,1	7	6,9	0,89

Кардиомониторный контроль является ценным методом исследования, дающим достоверную информацию о функциональных резервах плода при преждевременном родоразрешении.

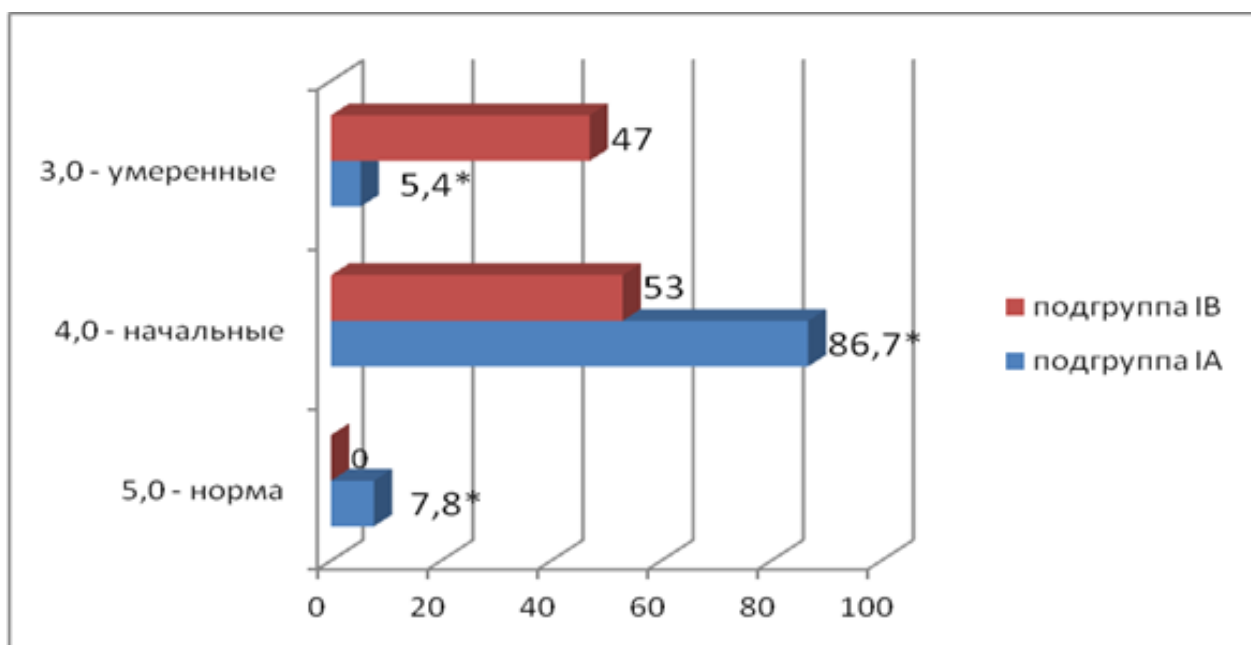


Рисунок 3.11 - Результаты КТГ у пациенток с преждевременными родами в зависимости от способа родоразрешения (%)

Анализ результатов кардиотокограмм (рисунок 3.11) показал, что умеренные признаки внутриутробного страдания плода (3,0 балла по шкале И.С. Сидоровой) чаще выявлялись у беременных, родоразрешенных оперативным путем (подгруппа IV), что ассоциировалось с наличием у них более тяжелой ПН ($p < 0,001$). Выраженных и тяжелых изменений по КТГ в подгруппах сравнения не наблюдалось.

При спонтанном начале ПР жалобы на схваткообразные боли в животе предъявляли 80 (43,0%) рожениц, на излитие околоплодных вод – 106 (57,0%) пациенток. Родовой акт осложнился аномалиями родовой деятельности у каждой третьей пациентки (31,2%), преимущественно гипертоническими формами дисфункции матки (рисунок 3.12).

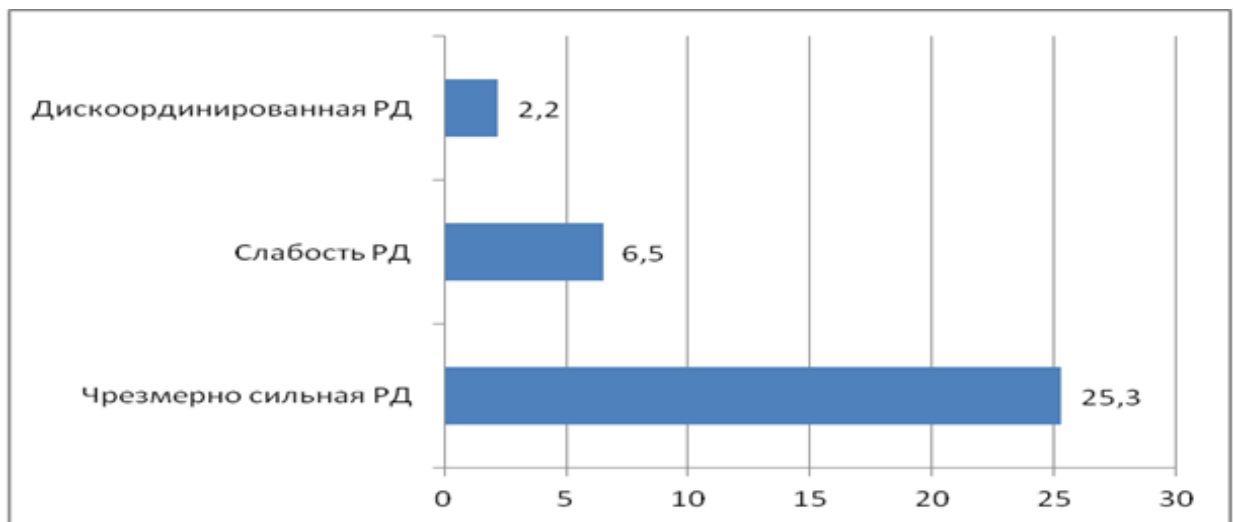


Рисунок 3.12 - Осложнения родовой акта у пациенток со спонтанными преждевременными родами (%)

У 36,0% рожениц отмечался длительный безводный период, причем у 3,8% - с клиникой хориоамнионита. Всем женщинам, имевшим длительный безводный период, проводилась профилактика восходящей инфекции.

Пациентки с индуцированными ПР по показаниям со стороны матери были родоразрешены абдоминальным путем в 68,6% случаев и по показаниям со стороны плода - в 31,4% случаев. Их спектр представлен на рисунке 3.13.



Рисунок 3.13 - Спектр показаний к индуцированным преждевременным родам путём операции кесарева сечения (%)

Основным показанием к досрочному родоразрешению явилась тяжёлая преэклампсия (38,2%), в каждом четвёртом случае – прогрессирующая плацентарная недостаточность, на третьем месте (17,6%) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

Нами были проанализированы гистологические маркёры ПН, зарегистрированные в последах женщин, родивших преждевременно. Результаты анализа представлены в таблице 3.17.

Как следует из таблицы 3.17, у женщин, преждевременно родивших через естественные родовые пути, чаще встречались воспалительные изменения последов (хориоамнионит, фуникулит) по отношению к таковым у пациенток, родоразрешённым оперативным путём. Острая, хроническая субкомпенсированная и компенсированная плацентарная недостаточность, напротив, в последах этих женщин встречались реже.

Таблица 3.17 - Результаты гистологического исследования плацент у женщин в зависимости от клинического фенотипа преждевременных родов

Показатель	Группа I (n=288)				P
	Подгруппа I А n = 186		Подгруппа IВ n = 102		
	абс.	%	абс.	%	
Хориоамнионит	37	19,9	9	8,8	0,02
Децидуит	78	41,9	36	35,3	0,27
Фуникулит	20	10,8	3	2,9	0,03
Инволютивно- дистрофические изменения	158	84,9	77	75,5	0,04
Компенсаторные реакции	169	90,9	92	90,2	0,85
ОПН	8	4,3	23	22,5	<0,001
ХПН1	53	28,5	7	6,9	<0,001
ХПН2	109	58,6	72	70,6	0,04
ХПН3	23	12,4	21	20,6	0,06

Можно предполагать, что инфекционный фактор является триггером преждевременного спонтанного родоразрешения, что подтверждается высокой степенью инфицированности последа. Высокая частота эхоскопических маркеров внутриутробного страдания плода свидетельствует о формировании более тяжелой плацентарной дисфункции у пациенток с индуцированными ПР, что требует досрочного абдоминального родоразрешения в связи с жизнеугрожающими состояниями со стороны матери и/или плода.

3.5 Перинатальные исходы в зависимости от клинического фенотипа преждевременных родов в сроки гестации 28,0-33,6 недель

В раннем неонатальном периоде все недоношенные новорождённые, помимо церебральной ишемии, имели коморбидную патологию - респираторный дистресс-синдром (РДС) и/или внутриутробную инфекцию, преимущественно пневмонии. У каждого второго ребенка отмечалась тяжелая

дыхательная недостаточность, что приводило к необходимости использования дыхательной SPAP - аппаратуры. Среди клинических проявлений перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей превалировал синдром угнетения (82,2%), яркой клиникой которого выступают мышечная гипотония, слабые физиологические рефлексы или их отсутствие.

Перивентрикулярная ишемия отмечалась в 100% случаев по результатам нейросоноскопии. У недоношенных новорождённых она была с разной степенью выраженности, но ее тяжесть была выше после кесарева сечения ($p=0,01$). У каждого третьего новорождённого от матери, родоразрешённой консервативно, и только каждого пятого после абдоминального родоразрешения имелся синдром внутричерепной гипертензии ($p=0,009$). Напротив, при абдоминальном родоразрешении, тяжесть состояния новорождённого определяли РДС и отёк мозга по сравнению таковыми у детей от матерей, родивших через естественные родовые пути (таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Болезни раннего неонатального периода у новорожденных в зависимости от клинического фенотипа преждевременных родов

Заболевание	Подгруппа IA (n = 186)		Подгруппа IB (n = 102)		P
	абс.	%	абс.	%	
Церебральная ишемия легкой и средней степени	132	71,0	57	55,9	0,01
Церебральная ишемия тяжелой степени	54	29,0	45	44,1	0,01
Синдром внутричерепной гипертензии	64	34,4	20	19,6	0,009
РДС	53	28,5	51	50,0	<0,001
Отек мозга	43	23,1	41	40,2	0,003
Конъюгационная гипербилирубинемия	165	88,7	96	94,1	0,19

Показания к оперативному родоразрешению у пациенток основной группы в зависимости от степени тяжести ЦИ новорождённых представлены на рисунке 3.14.

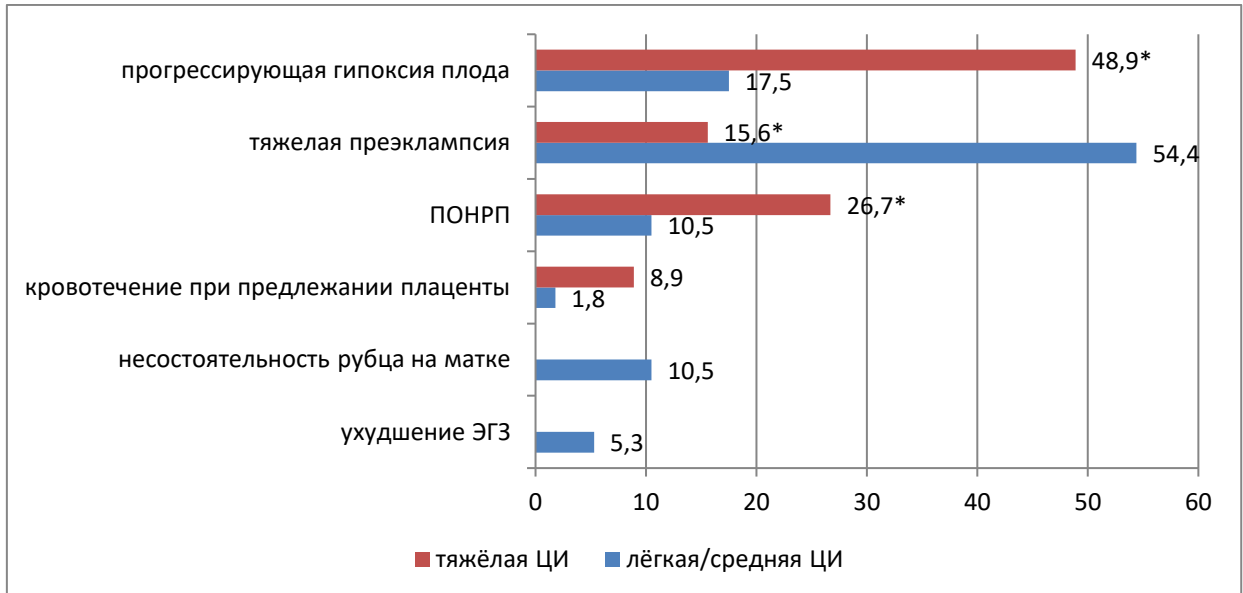


Рисунок 3.14 - Показания к операции кесарева сечения со стороны матери с учётом степени тяжести церебральной ишемии новорождённого (%)

Как видно из рисунка 3.14, тяжёлая ЦИ чаще диагностировалась у недоношенных новорождённых после оперативного родоразрешения по поводу состояний, обусловленных острой и хронической плацентарной дисфункцией - ПОНРП ($p=0,03$) и прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода ($p<0,001$). Напротив, лёгкая и средняя степень тяжести ЦИ чаще отмечались у детей, матери которых были родоразрешены досрочно в связи с тяжёлой преэклампсией ($p<0,001$). При родоразрешении по поводу ухудшения течения экстрагенитальных заболеваний и несостоятельности рубца на матке случаев тяжёлой ЦИ у недоношенных новорождённых не зарегистрировано.

Таким образом, тяжесть состояния недоношенного новорождённого после консервативного родоразрешения определяет синдром внутричерепной гипертензии, а при абдоминальном родоразрешении – РДС и отёк мозга.

Тяжёлая церебральная ишемия чаще диагностируется после кесарева сечения по поводу прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода.

Материалы данной главы отображены в следующих публикациях:

1. Ховалыг, Н.М. Особенности течения беременности и её исход для матери и плода при преждевременных родах с дородовым и своевременным излитием околоплодных вод / Н.М. Ховалыг, Н.И. Фадеева, О.В. Ремнёва // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск. - 2006. - вып. 13. - С. 260-266.
2. Фадеева, Н.И. Клинические, параклинические и неонатологические характеристики при преждевременных родах в зависимости от особенностей родоразрешения / Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № 4. - С. 124.
3. Ховалыг, Н.М. Анализ частоты и структуры преждевременных родов в Республике Тыва [электронный ресурс] / Н.М. Ховалыг // Scientist. – 2020. - №3(13). – С. 17; URL: <https://thescientist.ru/wp-content/uploads/Ховалыг-Н.М..pdf>.
4. Ремнёва, О.В. Преждевременные роды: клинико-анамнестические особенности у представительниц русского и тувинского этносов / О.В. Ремнёва, Н.М. Ховалыг, О.В. Колядо // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, №2. – С. 44-49.
5. Ремнёва, О.В. Факторы риска ранних преждевременных родов и их динамика у женщин славянской популяции / О.В. Ремнёва, О.В. Колядо, Н.М. Ховалыг // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – № 3. – С. 16-20.
6. Ховалыг, Н.М. Эпидемиология преждевременных родов и нюансы медицинской эвакуации в Республике Тыва и Алтайском крае / Н.М. Ховалыг, О.В. Ремнёва, О.В. Колядо // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. - №1. – С. 68-72.

ГЛАВА 4

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У НЕДОНОШЕННОГО ПЛОДА/НОВОРОЖДЕННОГО

Известно, что патогенез повреждения мозга при перинатальной гипоксии связывают с дисфункцией внеклеточного матрикса, поскольку он менее защищён от оксидативного повреждения, чем клетки [29,50,102, 104,182]. Поиск ранних маркёров повреждения головного мозга и путей защиты от патогенных агентов признаны приоритетным направлением медицинской науки по снижению смертности и инвалидизации детей, родившихся с низкой и очень низкой массой тела. Перспективы развития данного диагностического направления, по-видимому, будут развиваться в сторону поиска малоинвазивных методов выявления специфических, возможно микст - маркеров поражения ЦНС плода/новорожденного.

Нами была проанализирована пригодность отдельных показателей, специфичных для перинатальной гипоксии, включающая продукты ОАС, семейство ММП и их тканевых ингибиторов, забранные из амниотической жидкости и пуповинной крови новорождённых при ПР, для прогнозирования, ранней диагностики и степени тяжести гипоксических поражений ЦНС.

4.1 Оксидативный стресс, активность матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости при абдоминальных преждевременных родах

Поскольку в условиях оксидативного стресса, развивающегося при плацентарной дисфункции, мозг плода подвергается повреждающему действию свободных радикалов, основной мишенью для которых являются ММП [99,100], то перспективным представляется изучить их активность в амниотической жидкости в ситуациях, требующих досрочного завершения беременности при жизнеугрожающих состояниях матери и/или плода.

Оксидантный статус амниотической жидкости мы определяли у 32 плодов подгруппы IV и 30 плодов группы сравнения IV по уровню генерации свободных радикалов по уровню тиобарбитурат реактивных продуктов, образуемых в процессе оксидативного стресса. Эти соединения являются низкомолекулярными производными свободно-радикальной деградации мембран клеток, основной из которых - малоновый диальдегид (МДА). Концентрация ТБРП в амниотической жидкости, забранной до начала родовой деятельности сразу после разреза нижнего маточного сегмента у пациенток с индуцированными ПР, была выше таковой при срочных абдоминальных родах в плановом порядке (группа сравнения IV): $14,1 \pm 2,7$ и $3,9 \pm 0,9$ нмоль/мл ($p < 0,001$), что отражает активацию процессов перекисного окисления липидов у плодов, матери которых были родоразрешены досрочно в связи с тяжёлыми акушерскими осложнениями.

Концентрация ММП-1,9 и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1) в амниотической жидкости недоношенных плодов представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Концентрация матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости при индуцированных преждевременных родах

Маркер	Подгруппа IV n=32 Me [25-75%]	Группа сравнения IV n=30 Me [25-75%]	P
ММП-1, нг/мл	14,35 [3,82-46,6]	11,01 [7,85-16,79]	0,48
ММП-9, нг/мл	191,84 [82,24-279,03]	129,59 [52,25-230,43]	0,05
ТИМП-1, нг/мл	3,43 [1,33-6,58]	8,91 [6,78-16,45]	<0,001
ММП-1/ТИМП-1	ММП-1,9 /ТИМП-1 .	1,23	<0,001
ММП-9/ТИМП-1	55,91	17,9	<0,001

Известно, что ММП-9 является ключевым ферментом, разрушающим коллаген IV типа - основной компонент гематоэнцефалического барьера

[36,99]. До начала сокращений матки децидуальная оболочка является главным продуцентом ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, а при ПРПО аномально повышается экспрессия и активность также ММП-1, которые разрушают соединительную ткань [131]. Как видно из таблицы 4.1, активность ММП-9 в амниотической жидкости недоношенных плодов, забранной сразу после разреза на матке у пациенток без родовой деятельности, была выше, чем у доношенных плодов, что сопровождалось достоверным угнетением функции ТИМП-1 и более высоким соотношением ММП-1,9 /ТИМП-1 при отсутствии различий в активности ММП-1.

Для автоматизированного установления диагноза тяжёлой ЦИ, по данным проведённых комплексных исследований у недоношенных новорождённых, нами применён пошаговый дискриминантный анализ. В результате была получена матрица классификаций для обучающей выборки новорождённых с различной степенью тяжести церебральной ишемии, родившихся оперативным путём. Общая точность классификации составила 81,6%, что можно считать отличным результатом (>80%): 69,2% - доля правильных классификаций для детей с тяжёлой ЦИ и 88,0% - с лёгкой и средней ЦИ (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Функции классификации тяжёлой церебральной ишемии новорождённых при индуцированных преждевременных родах

Предикторы	Класс 0	Класс 1	T	P
Свободный член	-10,29	-17,25	5,76	<0,001
ММП-9	0,064	0,082	-3,64	0,001

Примечание: класс 0 – лёгкая и средняя ЦИ; класс 1 – тяжёлая ЦИ

Были составлены два линейных уравнения дискриминантных функций для прогнозирования степени тяжести ЦИ недоношенных новорождённых, подставив в каждое из которых значения ММП-9, можно отнести

новорождённого к одной из двух групп, соответствующей наибольшему значению функции с вероятностью 81,6%.

Классификационные уравнения дискриминантных функций:

$$D_0 \text{ (лёгкая и средняя ЦИ)} = -10,29 + 0,064 \times \text{ММП9}$$

$$D_1 \text{ (тяжёлая ЦИ)} = -17,25 + 0,082 \times \text{ММП9}$$

Таким образом, у плодов от матерей, преждевременно родоразрешённых абдоминальным путём в связи с жизнеугрожающими состояниями, имеет место оксидативный стресс. Тяжесть перенесённой антенатальной гипоксии подтверждается высокой активностью тиобарбитурат-реактивных продуктов и фермента, разрушающего коллаген IV типа - матриксной металлопротеиназы-9, по сравнению с плодами при срочных плановых абдоминальных родах. Снижение концентрации тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, являющихся основным компонентом гематоэнцефалического барьера мозга плода, можно расценить как угнетение их функции в условиях выраженной гипоксии/ишемии при плацентарной недостаточности, сопровождающей все тяжёлые акушерские осложнения.

4.2 Сравнительная оценка показателей оксидантно-антиоксидантного статуса и матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных

Известно, что у недоношенных новорожденных наблюдается высокая частота неврологических нарушений, обусловленная особенностями васкуляризации ЦНС [39]. Для оценки состояния ОАС новорождённых мы определяли активность основных антиоксидантных энзимов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) и ТБРП в плазме их пуповинной крови сразу после рождения. Эта задача была реализована путём обследования 67 недоношенных детей от матерей с ПР (группа I) и 58 доношенных новорожденных (группа сравнения I). Данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Показатели оксидантно-антиоксидантного статуса в плазме пуповинной крови новорожденных от матерей исследуемых групп

Маркер	Группа I n=67	Группа сравнения I n=58	P
ТБРП, нмоль/мл±σ	65,0±24,1	51,17±12,3	<0,001
СОД, ЕД/л±σ	1,05±0,15	1,3±0,12	<0,001
Каталаза, ЕД/л±σ	91,0±35,3	107,6±21,5	0,002
ГП, ЕД/л±σ	82,1±33,6	98,1±20,4	0,002

Как демонстрируют данные таблицы 4.3, тяжесть оксидативного стресса с угнетением активности изучаемых нами антиоксидантных энзимов была выше у недоношенных по сравнению с доношенными детьми, вне зависимости от способа родоразрешения. Активность ММП-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных, забранной сразу после рождения, также превышала таковую у доношенных младенцев: $439,1 \pm 120,7$ нг/мл и $191,8 \pm 81,5$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Для оценки зависимости тяжести оксидативного стресса от способа преждевременного родоразрешения у новорожденных от матерей с ПР подгруппы IA- 38 детей, родившихся через естественные родовые пути, и подгруппы IB – 29 детей, родившихся досрочно путём операции кесарева сечения, забрана пуповинная кровь.

Таблица 4.4 - Показатели оксидантно-антиоксидантного статуса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных в зависимости от способа родоразрешения

Маркер	Подгруппа IA n=38	Подгруппа IB n=29	P
ТБРП, нмоль/мл± σ	62,7±9,9	55,9±18,3	0,056
СОД, ЕД/л± σ	1,05±0,15	1,1±0,25	0,31
Каталаза, ЕД/л± σ	99,6±35,3	97,1±32,6	0,76
ГП, ЕД/л± σ	109,9±33,6	98,3±29,2	0,14

Как видно из таблицы 4.4, в плазме пуповинной крови новорождённых сопоставляемых подгрупп активность ферментов, отражающих степень оксидативного стресса, не различалась.

Содержание в пуповинной крови антиоксидантных энзимов (СОД и ГП) и фермента ММП-9, разрушающего коллаген IV типа, также не зависело от клинического варианта начала спонтанных ПР (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Активность антиоксидантных энзимов и ММП-9 в плазме пуповинной крови новорожденных в зависимости от клинического варианта начала спонтанных преждевременных родов

Маркер	Подгруппа IA n=38		P
	ПИОВ n=18	Схватки при целом плодном пузыре n=20	
СОД, ЕД/л±m	1,04±0,3	1,06±0,1	0,75
ГП, ЕД/л±m	102,8±6,0	113,1±9,6	0,34
ММП-9, нг/мл±m	341,4±25,7	420,3±46,1	0,12

Мы провели сравнительную оценку активности антиоксидантных энзимов, ММП-9 и уровня ТБРП в пуповинной крови недоношенных новорожденных в зависимости не только от способа родоразрешения, но и степени тяжести ЦИ (таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Показатели оксидантно-антиоксидантного статуса и ММП-9 в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных в зависимости от способа родоразрешения и степени тяжести церебральной ишемии

Маркер	Подгруппа IA n=38		Подгруппа IB n=29	
	легкая/средняя ЦИ (n=26)	тяжелая ЦИ (n=12)	легкая/средняя ЦИ (n=13)	тяжелая ЦИ (n=16)
ТБРП, нмоль/мл	51,9±7,4	73,4±12,4*	45,8±24,8	65,9±11,7*
СОД, ЕД/л	1,1±0,2	1,0±0,1	1,1±0,3	1,1±0,2
Каталаза, ЕД/л	150,9±63,8	48,3±6,8*	103,0±43,2	91,1±21,9^
ГП, ЕД/л	121,1±43,7	98,6±23,5*	113,8±39,4	82,8±18,9*
ММП-9, нг/мл	275,5±94,2	382,0±98,8*	343,9±86,3	481,8±102,4*^

Примечание: М ± σ. p<0,05: * - различия достоверны внутри подгрупп,

^ - различия достоверны между подгруппами

Как видно из таблицы 4.6, у недоношенных новорожденных с тяжелой ЦИ в пуповинной крови сразу после рождения наблюдается повышение концентрации ТБРП, ММП-9 и снижение активности глутатионпероксидазы, независимо от способа родоразрешения. При консервативном ведении родов у детей с тяжелой ЦИ отмечается снижение активности каталазы, причем, она максимально ниже, нежели у таковых детей после кесарева сечения. Самая высокая активность ММП-9 отмечается в пуповинной крови новорожденных с тяжелой ЦИ, извлеченных путем кесарева сечения в связи с

жизнеугрожающими ситуациями, что может быть следствием выраженной антенатальной гипоксии.

При ПР по сравнению со своевременными без учета способа родоразрешения отмечается более высокая степень оксидативного стресса с угнетением антиоксидантной защиты. Показатели оксидантно-антиоксидантного статуса недоношенных новорожденных зависят не от способа родоразрешения и клинического варианта течения ПР, а от тяжести ЦИ. Тяжелая ЦИ проявляется активацией процессов перекисного окисления липидов независимо от способа родоразрешения, что характеризуется повышенной концентрацией в пуповинной крови ТБРП. Ее сопровождает снижение активности антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы - при абдоминальном родоразрешении и каталазы - при родах через естественные родовые пути.

У недоношенных новорожденных предиктором степени тяжести церебральной ишемии выступает матриксная металлопротеиназа-9, включенная нами в математическую модель прогнозирования. Для расчета прогноза степени тяжести ЦИ нами предложены две формулы:

$$F_0 = -417,812 + 1,532 \cdot X_1 + 24,35 \cdot X_2 + 0,134 \cdot X_3$$

$$F_1 = -388,076 - 3,043 \cdot X_1 + 23,24 \cdot X_2 + 0,161 \cdot X_3,$$

где: X_1 - способ родоразрешения (1 - кесарево сечение, 0 - роды через естественные родовые пути), X_2 - срок родоразрешения (в неделях), X_3 - концентрация ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения (нг/мл); - 417,812 и - 388,076 - константы; цифры перед знаком умножения (*) на X_1, X_2, X_3 - коэффициенты дискриминации; $F_{0,1}$ - степень тяжести церебральной ишемии (0 - легкая/средняя, 1 - тяжелая).

Подставив в каждую из формул требуемые данные, получаем итоговый результат. Если $F_0 > F_1$, прогнозируется легкая/средняя степень, если $F_0 < F_1$ - тяжелая степень церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с диагностической точностью 92%. Показатели константы и коэффициенты

дискриминации получены в ходе статистического анализа – построения прогностической модели методом пошагового дискриминантного анализа.

Клинический пример 1. Беременная П.А., 31 год, история родов №37, поступила с жалобами на схваткообразные боли внизу живота в срок 30 недель беременности. На фоне эпидуральной анестезии через естественные родовые пути родился живой недоношенный гипотрофичный мальчик 1300 г., 37 см, с оценкой по шкале Апгар 5 баллов. Концентрация ММП-9 в плазме пуповинной крови составила 307,10 нг/мл. Произведен расчет прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии:

$$F_0 = - 417,812 + 1,532*0 + 24,35*30 + 0,134*307,10 = 353,8$$

$$F_1 = - 388,076 - 3,043*0 + 23,24*30 + 0,161*307,10 = 358,6,$$

Т.к. $F_0 < F_1$ ($353,8 < 358,6$), то прогнозируется тяжелая степень церебральной ишемии

После клинико-лабораторного обследования выставлен диагноз: Недоношенность к сроку гестации 30 недель. Тяжелая церебральная ишемия. Внутриутробная гипотрофия 1 степени. На 10 сутки ребенок из отделения детской реанимации был переведен на II этап выхаживания.

Клинический пример 2. Первобеременная пациентка С., 19 лет, рабочая, история родов №28. В 33 недели беременности развилась клиника тяжелой преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии. При абдоминальном родоразрешении по жизненным показаниям со стороны матери был извлечён плод женского пола массой 2220 г/44 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Концентрация ММП-9 в плазме пуповинной крови составила 260,5 нг/мл. При прогнозировании степени тяжести церебральной ишемии недоношенного новорождённого с помощью линейных дискриминантных уравнений получаем:

$$F_0 = - 417,812 + 1,532*1 + 24,35*33 + 0,134*260,5 = 422,2$$

$$F_1 = - 388,076 - 3,043*1 + 23,24*33 + 0,161*260,5 = 417,7,$$

Т.к. $F_0 > F_1$ ($422,2 > 417,7$), то прогнозируется легкая/средняя степень церебральной ишемии

Клинический диагноз: Недоношенность к сроку гестации 33 недели. Церебральная ишемия II ст. На 5-е сутки ребенок в стабильном состоянии был переведен на II этап выхаживания, выписан домой после курса патогенетической терапии.

Таким образом, тяжёлая церебральная ишемия у недоношенных новорождённых сопровождается наличием в плазме их пуповинной крови высокой активности матриксной металлопротеиназы-9, имеющей прямую зависимость с концентрацией тиобарбитурат-реактивных продуктов.

Созданная многомерная математическая модель на основе пошагового дискриминантного анализа, включающая важные прогностические предикторы: срок и способ родоразрешения, концентрацию ММП-9 в плазме пуповинной крови имеет высокую (92,0%) точность прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорождённых.

Прогностический расчёт степени тяжести церебральной ишемии в амниотической жидкости плодов при досрочном абдоминальном родоразрешении и пуповинной крови недоношенных новорождённых позволяет заблаговременно разработать лечебные мероприятия, начиная с раннего неонатального периода.

Материалы данной главы отображены в следующих публикациях:

1. Перинатальные исходы при двух клинико-патогенетических вариантах течения преждевременных родов и роль матриксной металлопротеиназы -9 и супероксиддисмутазы в плазме крови недоношенных новорождённых в первые сутки жизни / Н.М. Ховалыг, Ю.В. Кореновский, Н.И. Фадеева, С.В. Юдаков // Вестник Кузбасского научного центра. - 2007. - № 4. - С. 20-23.
2. Ховалыг, Н.М. Определение матриксной металлопротеиназы -9 и супероксиддисмутазы в плазме крови недоношенных для прогноза перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных / Н.М. Ховалыг, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский // Материалы VIII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации». - 2007. - Т. 9, № 4. - С. 334.

3. Факторы риска преждевременных родов и значение ключевых антиоксидантных ферментов и матриксной металлопротеиназы-9 в прогнозе состояния новорождённых / Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг, О.В. Ремнёва, Ю.В. Кореновский, А.Г. Золовкина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - №1. - С. 53-55.
4. Фадеева, Н.И. Оксидантно-антиоксидантный статус недоношенных новорождённых с перинатальными поражениями центральной нервной системы / Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг, О.В.Ремнёва // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - № 3. - С. 26-30.
5. Индуцированные преждевременные роды: оценка оксидативного статуса, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости / О.В. Ремнёва, Ю.В. Кореновский, Н.М. Ховалыг, О.В. Колядо // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. - №1. – С. 87-95.
6. Патент на изобретение №2745474 «Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела» (заявка №2020120001, приоритет изобретения 09 июня 2020 г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременные роды являются одной из наиболее часто обсуждаемых проблем в акушерстве и перинатологии, что связано с повышенной в 1,5-2 раза по сравнению с доношенными детьми смертностью и заболеваемостью новорожденных [16, 18, 44, 142,154]. В последние годы, благодаря грамотной региональной маршрутизации пациенток, современной службе неонатальной реанимации с соблюдением этапности оказания помощи, удалось достичь значительных успехов в улучшении перинатальных исходов [27,126].

Несмотря на значительные достижения в диагностике, профилактике и лечении, ни в одной стране мира не удастся существенно снизить частоту преждевременных родов, которая колеблется от 5% до 12%, и их последствия для потомства [2, 4, 54, 133,147]. В структуре ранней неонатальной смертности недоношенные дети составляют 60–70%. Осложнения ввиду недоношенности являются основной причиной смерти в возрасте до пяти лет. Трагично, что среди выживших половина детей имеет неврологические расстройства различной степени тяжести, отклонения в развитии, трудности в обучении и социализации, начиная от проблем с отдельными органами и системами, вплоть до инвалидности. Выхаживание и последующая реабилитация недоношенных требует огромных финансовых затрат как от государства, так и от семьи, затраты на которые подсчитать практически невозможно, что требует от научного сообщества усовершенствования методов прогнозирования и ранней диагностики, в первую очередь, церебральных нарушений [7,136,154].

Для успешной профилактики преждевременных родов целесообразно учитывать факторы риска, начиная с прегравидарного этапа, с целью точечного воздействия на управляемые. Многочисленные исследования факторов риска демонстрируют их полиэтиологичность [26,46,77,81,176]. Одним из малоизученных является расово-этнический фактор, что

обусловлено генетической гетерогенностью, разным социально-экономическим статусом, особенностями поведения и климатическими условиями [96,110,125,163,164].

Исходя из научной и практической актуальности проблемы, нами была поставлена цель исследования - совершенствование методов прогнозирования и ранней диагностики церебральных нарушений у недоношенного плода/новорожденного и разработка алгоритма прегравидарной подготовки с учетом этнических факторов риска невынашивания. Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач нами проведено три этапа исследования. На первом этапе сплошным методом на основе генеральной статистической совокупности изучена эпидемиология преждевременных родов, качество медицинской эвакуации пациенток с преждевременными родами в двух сельскохозяйственных регионах с обширной территорией и большой сетью маломощных лечебных учреждений - Алтайском крае и Республике Тыва за период 2015-2019 гг.

На втором этапе (2018-2020 гг.) для установления факторов риска ПР с учетом этнической принадлежности женщин и в зависимости от клинического фенотипа ПР осуществлено двуцентровое серийное (гнездовое) одномоментное исследование в перинатальных центрах Алтайского края и Республики Тыва. Были сформированы две группы исследования. В группу I вошли 288 пациенток славянского этноса, коренных жительниц Алтайского края, которые были разделены на две подгруппы с учетом клинического фенотипа ПР. Подгруппу IA составили 186 женщин, у которых произошли спонтанные преждевременные роды, подгруппу IB - 102 пациентки с индуцированными преждевременными родами. В группу II вошли 188 пациенток тувинской национальности, коренных жительниц Республики Тыва, которые аналогично были разделены на подгруппу IIA - 62 женщины со спонтанными преждевременными родами, подгруппу IIB - 126 женщин, у которых произошли индуцированные преждевременные роды. Группы

сравнения I, II сформированы из пациенток соответствующих этнических групп со срочными родами и в зависимости от способа родоразрешения.

На третьем этапе на основании аналитического исследования «случай-контроль» проведено изучение ФПК и перинатальных исходов у 288 пациенток, жительниц Алтайского края, родивших в сроки гестации 28,0-33,6 недель, а также биохимические исследования, характеризующие тяжесть оксидативного стресса недоношенного плода/новорожденного в зависимости от клинического фенотипа ПР и тяжести церебральной ишемии.

Выбор сроков родоразрешения был обусловлен тем, что при ранних преждевременных родах (28,0-33,6 недель) использование современных неонатальных технологий может предотвратить смертность, серьезные перинатальные осложнения. В сроки 34-36,6 недель перинатальные исходы сопоставимы с таковыми при срочных родах, а в 22-27,6 недель – сопряжены с высокой частотой летальности [34,57,81,83].

Программа обследования включала в себя клиническое наблюдение за пациентками и их новорожденными с занесением информации в базу данных Excel, результаты функциональных, лабораторных и гистологических методов обследования, статистической обработки полученного материала.

При анализе отечественной литературы не было найдено работ по характеристике расово-этнических особенностей пациенток с преждевременными родами. Многочисленные труды иностранных авторов в основном посвящены изучению факторов риска ПР у афроамериканцев и представительниц белой расы [96,110,125,163,164,166,195], тогда как подобных сопоставлений с азиатским этносом практически не встречается [109]. В связи с этим, нам представилось интересным провести двуцентровое исследование в регионах с одинаковой площадью территории, климатическими условиями, средней, низкой плотностью населения, но разным этническим составом. В качестве объектов исследования были выбраны Алтайский край и Республика Тыва. В Алтайском крае 92,3% населения - русские (доля азиатов <1%). В Республике Тыва - 82,0% коренное

население. Этносоциальный профиль тувинцев является достаточно стабильным за счет положительной динамики численности, устойчивого положения тувинского языка и культуры, относительно однородной этнической среды, слабой распространенности межнациональных браков [23,58,74].

Как показали результаты эпидемиологического исследования, частота, структура преждевременных родов за последние пять лет в двух сибирских сельскохозяйственных регионах с одинаковой по площади территорией и разным национальным составом была идентичной и сопоставимой со среднероссийскими показателями. Организация медицинской эвакуации в Республике Тыва отличается высокой частотой транспортировки пациенток бригадой санитарной авиации на III уровень (28,7% и 0,8%; $p < 0,001$), что связано в 7 раз более низкой плотностью населения и маломощностью акушерских стационаров II уровня. Достаточные диагностические и лечебные возможности межрайонных перинатальных центров Алтайского края и высокая частота поздних ПР (50%) позволяет осуществлять эвакуацию пациенток в учреждения родовспоможения III уровня в 1,5 раза реже.

Нами проведено клинико-статистическое исследование социально-экономического статуса, анамнеза, течения беременности у пациенток русской и тувинской национальностей - коренных жительниц Алтайского края и Республики Тыва, которое продемонстрировало значимые различия по ряду позиций. В частности, домохозяйки преобладали у представительниц тувинского этноса со спонтанными преждевременными родами (53,2% и 31,3%; $p = 0,01$), а рабочие и служащие - у русского этноса (52,2% и 33,9%; $p = 0,03$). Никотинозависимость во время беременности отмечалась только у славянок как в подгруппе со спонтанными, так и индуцированными ПР и совсем не встречалась у тувинок ($p < 0,001$).

При анализе частоты и структуры экстрагенитальной патологии выявлено, что представительницы тувинского этноса со спонтанными ПР в 2 раза чаще страдали болезнями мочевыводящих путей по сравнению со

славянками ($p=0,01$), что можно объяснить особенностями питания азиатских народов – преобладанием белковой пищи животного происхождения. Болезни ЛОР-органов, напротив, превалировали у представительниц славянского этноса ($p=0,009$). При суммарном анализе социально-значимых инфекций различий в этнических группах не выявлено, но ВИЧ и туберкулез чаще диагностировались при спонтанных ПР у славянок (7,5% и 1,6%), а сифилис – тувинок (17,7% и 1,5%; $p=0,009$).

По паритету славянки - жительницы Алтайского края со спонтанными (29,8% и 12,9%) и индуцированными ПР (44,1% и 11,1%) чаще были первобеременными ($p<0,05$) или первородящими с отягощенным акушерским анамнезом (19,6% и 4,8%; $p<0,001$), преимущественно за счет артифициальных абортов (38,2% и 21,6%; $p=0,02$). При изучении гинекологического анамнеза установлено, что у тувинок чаще диагностировалась фоновая патология шейки матки (53,2% и 14,9%) и хронические воспалительные процессы гениталий (37,1% и 9,0%; $p<0,001$).

Течение беременности у представительниц тувинского этноса по сравнению со славянками, независимо от клинического фенотипа ПР, чаще осложнялось гестационной анемией и инфекциями мочевых путей ($p<0,05$). У женщин обеих этнических групп чаще, чем в группах сравнения выявлялись дисбиотические и воспалительные процессы влагалища, но наибольшая частота отмечалась у тувинок (74,2% и 41,8%; $p<0,001$). Это логично сопровождалось более высокой частотой многоводия, а также другими эхоскопическими маркерами ПН - задержкой роста плода и нарушением кровообращения 1А степени ($p<0,05$). При индуцированных ранних ПР у представительниц славянского этноса, напротив, чаще ($p<0,05$) отмечалось маловодие (20,6% и 11,1%) в сочетании с НК II степени (31,4% и 19,0%). Полученные клинико-анамнестические различия в сопоставляемых этнических группах позволяют дифференцированно подходить к прегравидарной подготовке у женщин групп риска по невынашиванию, а также оказанию акушерской помощи при развитии ПР. Мы солидарны с

мнениями Л.Н. Азбукиной [1], Т.В. Хаповой и соавт. [79], что при планировании последующей беременности необходима идентификация факторов риска ПР и их комплексная коррекция.

Проведенный анализ позволил нам выделить факторы риска спонтанных и индуцированных преждевременных родов в разных этнических группах. Медико-биологическими факторами риска спонтанных преждевременных родов у представительниц славянского этноса являются курение (в 3,6 раз чаще), внебрачная рождаемость (в 9,9 раз), отягощенный артифициальными абортами (в 4,5 раз), ранними репродуктивными потерями (в 3,6 раз) акушерский анамнез, а у тувинского этноса – фоновая патология шейки матки (в 4,5 раз чаще). Общими для славянского и тувинского этносов факторами риска выступают личный анамнез ПР (OR 6,3 и OR 9,3) и вагинальный дисбиоз во время беременности (OR 2,3 и OR 4,7 соответственно). У представительниц тувинского этноса медико-биологическими факторами риска индуцированных ПР выступают инфекции мочевыводящих путей до (OR 8,5) и во время беременности (OR 7,0). Общим фактором риска для обеих этнических групп, повышающим шанс досрочного абдоминального родоразрешения, признан гипертензионный синдром, встречающийся в 13,9 и 16,7 раз чаще при индуцированных ПР у славянок и тужинок соответственно.

Полученные результаты сходятся с таковыми большинства авторов, которые указывают на многофакторность в генезе ПР [1,6,27,35,41,76,78,135,176]. Нами разработан алгоритм оказания акушерской помощи в сибирских сельскохозяйственных регионах с учетом разного этнического состава населения и выявленных клинико-анамнестических и территориальных особенностей, включающий клинический (прегравидарный, гравидарный) и организационный этапы.

При изучении перинатальных аспектов ПР в сроки гестации 28,0- 33,6 недель с учетом их клинического фенотипа выявлено, что эхоскопические маркеры плацентарной дисфункции - доплерометрические нарушения в

системе «мать-плацента-плод» чаще диагностированы у пациенток, родоразрешенных абдоминальным путем по сравнению с родившими преждевременно через естественные родовые пути (1А степени – 20,6% и 10,2%, 1В степени – 23,5% и 8,6% соответственно), что сочеталось с более низкими оценочными показателями биофизического профиля плода незадолго до родов (3,5 балла и менее – 43,1% и 19,3%) и умеренными нарушениями сердечного ритма по данным КТГ (47,0% и 5,4%; $p<0,05$).

При анализе результатов гистологического исследования выявлено, что у женщин, преждевременно родивших через естественные родовые пути, чаще диагностированы воспалительные изменения последов по отношению к таковым у пациенток, родоразрешённых абдоминально (30,8% и 11,7%). Напротив, острая (4,3% и 22,5%) и хроническая субкомпенсированная ПН (58,6% и 70,6%) в последах этих женщин встречались реже ($p<0,05$), что сопоставимо с результатами других авторов [69,87,124,128,157].

У всех недоношенных новорождённых в раннем неонатальном периоде, по данным нейросонографии, выявлена перивентрикулярная ишемия различной степени выраженности, но ее тяжесть была выше после кесарева сечения (44,1% и 29,0%; $p=0,01$), что сопровождалось более частым РДС (50,0% и 28,5%; $p<0,001$). Напротив, после консервативных родов у недоношенных новорожденных превалировал синдром внутричерепной гипертензии по сравнению с извлеченными абдоминальным путем (34,4% и 19,6%; $p=0,009$). Тяжёлая ЦИ чаще диагностировалась у недоношенных новорождённых после оперативного родоразрешения по поводу состояний, обусловленных острой и хронической плацентарной дисфункцией - преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (26,7% и 10,5%; $p=0,03$) и прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода (48,9% и 17,5%; $p<0,001$).

Заключительная часть диссертации посвящена биохимическим исследованиям - анализу пригодности отдельных показателей, специфичных для перинатальной гипоксии (продуктов оксидантно-антиоксидантной

системы, семейству ММП и их тканевых ингибиторов), забранных из амниотической жидкости и пуповинной крови, для прогнозирования и ранней диагностики степени тяжести гипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных. Нами выявлено, что при индуцированных абдоминальных ПР концентрация ТБРП в амниотической жидкости до начала родовой деятельности была выше по сравнению с таковой при срочных абдоминальных родах: $14,1 \pm 2,7$ нмоль/мл и $3,9 \pm 0,9$ нмоль/мл ($p < 0,001$), что отражает активацию процессов перекисного окисления липидов у плодов, матери которых были родоразрешены досрочно в связи с тяжёлыми акушерскими осложнениями. Активность ММП-9 в амниотической жидкости также была выше в сопоставляемых группах (191,84 нг/мл и 129,59 нг/мл; $p = 0,05$) что сопровождалось угнетением функции ТИМП-1 (3,43 и 8,91 нг/мл) и более высоким отношением ММП-1/ТИМП-1 (4,13 и 1,23) и ММП-9/ТИМП-1 (55,91 и 17,9) ($p < 0,001$). Пошаговый дискриминантный анализ позволил получить матрицу классификаций для обучающей выборки новорождённых с различной степенью тяжести ЦИ, родившихся оперативным путём. Общая точность классификации составила 81,6%.

Классификационные уравнения дискриминантных функций:

$$D_0 \text{ (лёгкая и средняя ЦИ)} = -10,29 + 0,064 \times \text{ММП9}$$

$$D_1 \text{ (тяжёлая ЦИ)} = -17,25 + 0,082 \times \text{ММП9}$$

При исследовании ОАС пуповинной крови показано, что тяжесть оксидативного стресса (МДА - 65,0 нмоль/мл и 51,2 нмоль/мл; $p < 0,001$) с угнетением активности антиоксидантных ферментов: СОД (1,05 ЕД/л и 1,3 ЕД/л; $p < 0,001$), каталазы (91,0 ЕД/л и 107,6 ЕД/л; $p = 0,002$) и глутатионпероксидазы (82,1 ЕД/л и 98,1 ЕД/л; $p = 0,002$) была выше у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными детьми, вне зависимости от способа родоразрешения. Активность ММП-9 также превышала таковую у доношенных младенцев: 439,1 нг/мл и 191,8 нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Содержание в пуповинной крови новорожденных антиоксидантных ферментов и фермента, разрушающего коллаген IV типа, зависело не от клинического

варианта начала спонтанных ПР, а от тяжести ЦИ недоношенных новорожденных. Так, при абдоминальном родоразрешении в пуповинной крови недоношенных детей с тяжёлой ЦИ по сравнению с легкой/средней степенью ЦИ отмечается наибольшее снижение активности глутатионпероксидазы (82,8 ЕД/л и 113,8 ЕД/л), а при родах через естественные родовые пути - каталазы (91,1 ЕД/л и 48,3 ЕД/л) ($p < 0,05$). Самая высокая активность ММП-9 (481,8 нг/мл; $p < 0,05$) отмечалась в пуповинной крови новорожденных с тяжелой церебральной ишемией, извлеченных абдоминальным путем. Она включена нами в математическую модель прогнозирования с помощью двух формул с диагностической точностью 92%:

$$F_0 = - 417,812 + 1,532 * X_1 + 24,35 * X_2 + 0,134 * X_3$$

$$F_1 = - 388,076 - 3,043 * X_1 + 23,24 * X_2 + 0,161 * X_3, \text{ где: } X_1 - \text{способ родоразрешения, } X_2 - \text{срок родоразрешения, } X_3 - \text{концентрация ММП-9.}$$

Известно много методов прогнозирования тяжести гипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных [10,29,30,59,82,143]. Прогностический расчёт степени тяжести церебральной ишемии в амниотической жидкости плодов при досрочном абдоминальном родоразрешении и пуповинной крови недоношенных новорождённых позволяет заблаговременно разработать лечебные мероприятия, начиная с раннего неонатального периода. Нами предложен достаточно простой способ, основанный только на трех критериях, два из которых (срок и способ родоразрешения) не требуют финансовых затрат.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволили выделить наиболее значимые клиничко-анамнестические факторы риска спонтанных и индуцированных преждевременных родов с учетом этнических особенностей и лабораторные показатели, позволяющие прогнозировать тяжесть церебральной ишемии недоношенных новорожденных. Уникальное двуцентровое исследование в сибирских регионах с одинаковой площадью, низкой плотностью населения и различным этническим составом позволило дифференцированно подойти к прегравидарной подготовке и антенатальному

ведению представительниц русского и тувинского этноса из группы риска по преждевременным родам, а также организации оказания акушерской помощи при их развитии.

Перспективы исследования данной проблемы связаны с дальнейшим изучением этнических факторов риска с учетом клинического фенотипа преждевременных родов для оптимизации прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения беременных групп риска, а также поиском новых высокочувствительных малоинвазивных методов прогнозирования и ранней диагностики церебральных расстройств у недоношенных новорожденных, повышающих шансы на реабилитационные мероприятия.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиология преждевременных родов в Алтайском крае и Республике Тыва за период 2015-2019 гг. была идентичной по структуре (в сроки 28⁰-33⁶ недель - 41,8% и 43,4%), клиническим фенотипам (спонтанные – 72% и 70%) и сопоставимой по частоте со среднероссийскими показателями (7,1% и 6,2%, РФ – 5,9%), Медицинская эвакуация пациенток в Республике Тыва в 1,5 раза чаще осуществлялась в акушерский стационар III уровня, в 35 раз чаще - бригадой санитарной авиации при использовании одинаковых схем острого токолиза (селективный β -адреномиметик – 95%).
2. У представительниц славянского этноса - коренных жительниц Алтайского края прегравидарными факторами риска спонтанных преждевременных родов в 28⁰-33⁶ недель, реализовавшимися во время беременности, являются: курение (OR 3,6; 95%CI 1,42-9,46), внебрачная рождаемость (OR 9,9; 95%CI 2,16-45,41), отягощенный ранними репродуктивными потерями (OR 3,7; 95%CI 1,35-10,14) и искусственными абортами (OR 4,5; 95%CI 2,04-9,99) акушерский анамнез, а у тувинского этноса - коренных жительниц Республики Тыва - фоновая патология шейки матки (OR 4,5; 95%CI 1,81-11,43). Факторами риска индуцированных преждевременных родов у славянского этноса выступает отягощенный искусственными абортами акушерский анамнез (OR 3,2; 95%CI 1,68-7,64), у тувинского этноса - инфекции мочевыводящих путей (OR 8,5; 95%CI 2,61-18,70). Универсальными факторами риска, не зависящими от этнической принадлежности, являются личный анамнез преждевременных родов (OR 16,3; OR 9,1), гипертензионный синдром (OR 13,9; OR 16,7) и цервико-вагинальная инфекция во время беременности (OR 2,3; OR 4,7).
3. Церебральные нарушения выявляются во всех случаях у родившихся в сроки гестации 28⁰-33⁶ недель, но тяжёлая церебральная ишемия (44,1% и 29,0%; $p=0,01$) и отёк мозга (40,2% и 23,1%; $p=0,003$) превалируют у

недоношенных новорожденных после индуцированных абдоминальных родов по сравнению со спонтанными.

4. Предикторами церебральных повреждений плода при абдоминальном родоразрешении выступают высокие уровни малонового диальдегида (14,1 нмоль/мл), матричной металлопротеиназы-9 (191,84 нг/мл) и угнетение активности ее тканевого ингибитора (3,43 нг/мл) в амниотической жидкости.

5. Показатели оксидантно-антиоксидантного статуса недоношенных новорожденных зависят не от клинического фенотипа преждевременных родов, а от тяжести церебральной ишемии, что подтверждается повышенной концентрацией в пуповинной крови тиобарбитурат-реактивных продуктов, матричной металлопротеиназы-9 и сниженной - глутатионпероксидазы и каталазы. Наивысшая активность матричной металлопротеиназы-9 (481,8 нг/мл) наблюдается в плазме пуповинной крови при досрочном абдоминальном родоразрешении, а максимальное угнетение активности каталазы - при спонтанных преждевременных родах (48,3 ЕД/л).

6. Алгоритм помощи на этапах прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения в соответствии с этнической принадлежностью пациенток групп риска по преждевременным родам включает учет региональных особенностей при организации маршрутизации в Алтайского края и Республики Тыва, идентификацию факторов индивидуального риска и комплексную коррекцию выявленных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все супружеские пары, планирующие беременность, нуждаются в дифференцированной прегравидарной подготовке, включающей учет этнической принадлежности. У представительниц славянского этноса - коренных жительниц Алтайского края групп риска по преждевременным родам обязательными мероприятиями являются: санация ЛОР-органов, отказ от курения, психологическая поддержка одиноких матерей, подготовка эндометрия, а у тувинского этноса – коренных жительниц Республики Тыва – санация мочевых путей, диетотерапия с включением в рацион растительной пищи, инфекционный/цервикальный скрининг. При антенатальном наблюдении у представительниц славянского этноса целесообразно внедрять антитабачные программы и психологическое консультирование; у тувинского этноса назначать гемодиету, дотацию фолатов, железа и фитоуросептиков.

2. При индуцированных преждевременных родах в амниотической жидкости и пуповинной крови недоношенного новорожденного с низкой и очень низкой массой тела целесообразно определение концентрации матриксной металлопротеиназы-9, что позволяет провести расчёт риска степени тяжести церебральной ишемии для назначения патогенетической терапии сразу после рождения:

$$F_0 (\text{лёгкая/средняя степень}) = - 417,812 + 1,532 \cdot X_1 + 24,35 \cdot X_2 + 0,134 \cdot X_3$$

$$F_1 (\text{тяжёлая степень}) = - 388,076 - 3,043 \cdot X_1 + 23,24 \cdot X_2 + 0,161 \cdot X_3,$$

где: X_1 – способ родоразрешения (1 – индуцированные (абдоминальные) преждевременные роды, 0 – спонтанные преждевременные роды), X_2 – срок родоразрешения (в неделях), X_3 – концентрация ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения (нг/мл).

Список сокращений

ГП	глутатионпероксидаза
ЗРП	задержка роста плода
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КГБУЗ	краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
КТГ	кардиотокография
МВС	мочевыводящая система
МДА	малоновый диальдегид
ММП	матриксная металлопротеиназа
НК	нарушение кровообращения
ОАА	отягощенный акушерский анамнез
ОАС	оксидантно-антиоксидантный статус
ОПН	острая плацентарная недостаточность
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПН	плацентарная недостаточность
ПР	преждевременные роды
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
РДС	респираторный дистресс-синдром
СОД	супероксиддисмутаза
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТБРП	тиобарбитурат-реактивные продукты
ТИМП	тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФПК	фето-плацентарный комплекс
ЦИ	церебральная ишемия
ХПН	хроническая плацентарная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азбукина, Л.Н. Факторы риска, прогнозирование и тактика ведения беременных с угрозой преждевременных родов / Л.Н. Азбукина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 11 (часть 5) – С. 633-635.
2. Айламазян, Э.К. Дискуссионные вопросы преждевременных родов / Э.К. Айламазян, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013, Т. LXII. - № 4. – С. 97-105.
3. Айрапетян, М.С. Железодефицитная анемия как фактор риска преждевременных родов / М.С. Айрапетян, В.А. Авалян, Н.А. Татарова // Эффективная фармакотерапия. - 2019. - Т. 15, № 32. - С. 8–10.
4. Акушерство: Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1080 с.
5. Антипов, В.В. Этнические аспекты и междисциплинарные проблемы медицины / В.В. Антипов, С.И. Антипова // Мед. новости. - 2016. - №7. - С 40-48.
6. Артымук, Н.В. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области / Н.В. Артымук, Н.Н. Елизарова // Фундам. и клин. медицина. – 2016. – № 2. – С. 6-11.
7. Ахильгова, З. С. Заболевания пародонта и преждевременные роды (обзор литературы) / З. С. Ахильгова // Вестник новых мед. технологий. – 2018. - № 1; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaniya-parodonta-i-prezhdevremennyye-rody-obzor-literatury> (дата обращения: 27.10.2020).
8. Бабкина, М.С. Преждевременные роды. Исходы для матери и ребенка: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Бабкина Марина Сергеевна. - Воронеж, 2018. – 158 с.

9. Богаева, И.И. Пути профилактики перинатальной заболеваемости и смертности плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Богаева Ирина Ивановна. - М., 2017. – 129 с.
10. Блинов, Д. В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д. В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т.10, №2. – С. 55-63.
11. Бушмелева, Н.М. Дефекты оказания медицинской помощи женщинам в случаях смерти в перинатальном периоде на уровне региона / Н.М. Бушмелева // Менеджер здравоохранения. - 2014. - № 11. - С. 27–36.
12. Ветров, В.В. Влияние маршрутизации беременных на показатели перинатальной смертности в Н-ской области / В.В. Ветров, И.О. Иванов, С.Ю. Сукманюк // Проблемы женского здоровья. - 2014. – Т. 9, №1. – С. 19-22.
13. Влияние полиморфизма гена ADRB2 на развитие преждевременных родов у женщин разных этнических групп / Г.Ф. Проклова, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т.7, №3. - С. 116-119.
14. Возможности современного акушерства при преждевременных родах / Т. В. Марковская, С. И. Михалевич, С. Л. Якутовская [и др.] // Мед. новости. - 2015. - № 2. - С. 11- 16.
15. Гаврилова, А.А. Сверххранение и ранние преждевременные роды: спорные вопросы / А.А. Гаврилова, А.Н. Парыгина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 1. – С. 24-28.
16. Глуховец, Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб. : Грааль, 2002. – 448 с.
17. Грошева, Г.В. Региональная идентичность на уровне этногосударственных субъектов Российской Федерации на рубеже XX–XXI веков (Республика Хакасия, Республика Алтай, Республика Тыва) / Г.В. Грошева // Вестник Томского ГПУ, 2012. - № 9. - С. 66-74.

18. Гурьева, В.А. Перинатальные исходы при сверххранних и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом плодных оболочек / В.А. Гурьева, Ю.А. Шадеева, Н.В. Евтушенко // Дневник казанской мед. школы. – 2018. - № 3(21). – С. 142-152.
19. Девятова, Е.А. Преждевременные роды / Е.А. Девятова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2015. - № 3. - С. 60-69.
20. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных : пособие для врачей / Г.М.Дементьева. – М., 2000. – 28 с.
21. Зиядинов, А.А. Причины кесарева сечения при преждевременных родах / А.А. Зиядинов, А. Н. Сулима, А.Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. - 2015. - Т. 18, № 1(69). - С. 44-47.
22. Зиядинов, А.А. Преждевременные роды: факторы риска, состояние плода и новорожденного, критерии прогноза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Зиядинов Арсен Аблямитович. - Симферополь, 2016. – 184 с.
23. Кан, В. С. Этносоциальный профиль тувинцев / В.С. Кан // Новые исследования Тувы. - 2016, №2; URL: <http://nit.tuva.asia/nit/article/view/94> (дата обращения: 13.06.2020).
24. Кесарево сечение в современном акушерстве: эпидемиология, значение для предупреждения акушерской и перинатальной патологии, осложнения / А.Е. Сарбасова. С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2016. - Т.11, № 2. - С. 57-63.
25. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства: руководство для врачей. – 3-е изд. / под общей ред. акад. РАН В.И. Краснопольского.- М. : СИМК, 2018. – 224 с.
26. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология.- 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. Г. М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.– 1024 с.
27. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (протоколы лечения) / под ред. Л.В. Адамян, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, О.С. Филиппова. – М. : Медиа Сфера, 2017. – 637 с.

28. Ковалева, Е. М. Развитие органных дисфункций у новорожденных при асфиксии / Е. М. Ковалева, В.И. Похилько, Г. А. Соловьева. – СПб. : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2017. – 136 с.
29. Концентрация матриксных металлопротеиназ - 2,9 у новорожденных с перинатальной гипоксией / Е.И.Малинина, Т.В. Чернышева, О.А. Рычкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2019. – № 2; URL: <http://science.education.ru/ru/article/view?id=28636> (дата обращения: 18.05.2020).
30. Кореновский, Ю. В. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных (обзор литературы) / Ю.В. Кореновский, С.А. Ельчанинова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 3-7.
31. Кузьмин, В.Н. Влияние неспецифических цервико-вагинальных инфекций на перинатальные исходы у женщин с преждевременными родами / В. Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2018. - № 12. – С. 8-10.
32. Ламажаа, Ч. К. Проблемы определения и изучения субэтнических групп тувинцев / Ч.К. Ламажаа // Новые исследования Тувы. - 2017. - № 1; URL: <https://nit.tuva.asia/nit/article/view/693> (дата обращения: 13.06.2020).
33. Лукаев, А.А. Перинатальный риск при преждевременных родах : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Лукаев Алексей Александрович. – М., 2015. – 151 с.
34. Мамедова, С.Н. Перинатальные потери в зависимости от сроков гестации в регионах с разным потенциалом родовспомогательной службы (на примере Бардинского и Бейлаганского районов Азербайджанской Республики) / С.Н. Мамедова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2016. - № 2. – С. 27-30.
35. Марат, А.А. Факторы риска и структура преждевременных родов у жительниц республики Казахстан / А.А. Марат, Т. Укыбасова // Акуш. и гин. - 2018. - № 12. - С. 50-54.

36. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм / А.С.Шадрина, И.В. Терешкина, Я. З. Плиева [и др.] // Патогенез. - 2017. - № 2. - С.14-23.
37. Медведев, М.В. Основы доплерометрии в акушерстве : практ. пособие для врачей / М.В. Медведев. – 4-е изд. доп. – М.: Реал Тайм, 2015. – 80 с.
38. Метод прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных / А.В. Смирнова, Н.Ю. Борзова, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 2 – С. 89-93.
39. Михалев, Е.В. Недоношенные дети: причины, последствия, прогноз / Е.В. Михалев, Т.В. Саприна, Ю.С. Рафикова. - Красноярск: изд-во «Город», 2016. – 124 с.
40. Мустафина, М. Д. Обзор по развитию регионализации перинатальной помощи на примере Казахстана / М.Д. Мустафина // Молодой ученый. - 2017. - №42.- С. 60-63.
41. Назарова, А.О. Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А.О. Назарова, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров // Акуш. и гин. - 2019. - № 9. - С. 82-86.
42. Насирова, Ф.Ж. Взаимосвязь урогенитальной инфекции с преждевременными родами / Ф.Ж. Насирова, О.А. Якубова, М.Р. Мамаджанова // Рос. электрон. мед. журнал. – 2015. – № 2 (16). —С. 107-111.
43. Никогосян, Д. М. Оценка риска преждевременных родов и возможности его снижения у женщин с отягощенным акушерским анамнезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Никогосян Диана Меликовна. - Казань, 2013. – 24 с.
44. Новикова, В.А. Современные представления об особенностях преждевременных родов / В.А. Новикова, Е.П. Черепяхин, Д.В. Томашевский // Современные проблемы науки и образования. – 2017. -

- № 2; URL: http://science_education.ru/ru/article/view?id=26278 (дата обращения 20.05.2020.).
45. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ. Минздрав РФ. - М., 2019; URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i> (дата обращения 20.05.2020.).
46. Перинатальные исходы у новорожденных от поздних преждевременных родов / М.А. Исмаилова, Н.Я. Дониева, Н.К. Ходжамова [и др.] // Материалы XI Международной студенческой научной конференции "Студенческий научный форум"; URL: <http://science-forum.ru/2019/article/2018012262>. (дата обращения: 14.06.2020).
47. Перинатальный аудит и модель «neonatal near miss» как современные формы управления качеством медицинской помощи в неонатологии / В.А. Буштырев, В.В. Зубков, Н.Б. Кузнецова [и др.] // Акуш. и гин. – 2017. - № 2. – С. 17-22.
48. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2. 0 / В.Е. Радзинский, Н.В. Аганезова, Н.В. Артымук [и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. - 128 с.
49. Предикторы невынашивания при многоплодной беременности / С.В. Баринов, А.А. Белинина, О.В. Колядо [и др.] // Медицинский совет. – 2020. - № 3. – С. 144-150.
50. Предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных / О.В. Ремнёва, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский [и др.] // Фунд. и клин. медицина. – 2019. – Т.4, №3. – С. 15-21.
51. Преждевременные роды: изменения к лучшему / И.В. Фомина, И.И. Кукарская, В.А. Полякова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27001> (дата обращения: 22.10.2020).

52. Преждевременные роды / А.Н. Нечунаева, Е.А. Ботоева, В.Э. Батарова [и др.] // Вестник Бурятского ГМУ. Медицина и Фармация. - 2018. – №2. – С. 52-57.
53. Преждевременные роды: куда двигаться дальше / И.В. Фомина, В.А. Полякова, Н.В. Пыленко [и др.] // Междунар. науч. -исслед. журнал. - 2017. - №12 (66), ч.2. – С. 124-127.
54. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема / В.Е. Радзинский, И. Н. Костин, А.С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т. 6, № 3. - С. 55-64.
55. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика / В.С. Белоусова, А.Н. Стрижаков, О.А. Свитич [и др.] // Акуш. и гин. – 2020. - № 2. – С. 82-87.
56. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности / К.А. Горина, З.С. Ходжаева, Д.М. Белоусов [и др.] // Акуш. и гин. - 2020. - № 1. - С. 12-19.
57. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина [и др.] // Рос. мед. журн. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 4-8.
58. Проблемы этноса в медицинских исследованиях (обзор литературы) / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 153-159.
59. Прогнозирование и ранняя диагностика тяжелых церебральных расстройств у недоношенных новорожденных / О.В. Ремнёва, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский [и др.] // Педиатрия. Журнал им. В.Н. Сперанского. – 2015. – Т.94, №1. – С. 13-18.
60. Пустотина, О. А. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности / О.А. Пустотина, В.В. Остроменский // Эффективная фармакотерапия. – 2019. - № 15(13). – С.26-33.

61. Радзинский, В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В. Е. Радзинский, А. П. Милованов. - М.: МИА, 2004. - 393 с.
62. Ремнёва, О.В. Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы: факторы риска, профилактика и прогноз: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Ремнёва Ольга Васильевна. - СПб, 2013. – 259 с.
63. Ремнева, О.В. Перинатальные предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных / О.В. Ремнёва, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский // Рос. мед. журнал. – 2015. – Т.21, №4. – С. 13-18.
64. Родоразрешение женщин с преждевременными родами / А.А. Лукаев, А. Ю. Пастарнак, Н.В. Болибок [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2.; URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=12302> (дата обращения: 23.10.2020).
65. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О трехуровневой системе оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология» и маршрутизация беременных в Алтайском крае : приказ Министерства здравоохранения Алтайского края от 03.05.2017 № 166. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
66. Савельева, Г.М. Преждевременные роды (диагностика, тактика ведения) / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2015. - № 1. – С. 31-39.
67. Самойлова, А.В. Охрана здоровья матери и ребенка в Чувашской Республике в период 2015 года / А.В. Самойлова, Л.И. Герасимова, Т.Г. Богданова // Общ. здоровье и здравоохранение. – 2016. - № 4. – С. 26-29.
68. Скрипниченко, Ю.П. Статистика преждевременных родов / Ю.П. Скрипниченко, И.И. Баранов, З.З. Токова // Проблемы репродукции. - 2014. - № 4. – С. 11–14.
69. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов / А.В. Сергеева, Н.Ю.

- Каткова, О.И. Бодрикова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. - №1. – С. 51-57.
70. Состояние здоровья населения Алтайского края и деятельность здравоохранения Алтайского края в 2018 году : статистический сборник в 2 ч. Ч. 1. - Барнаул : Алтайский аналитический центр, 2019. - 176 с.
71. Сравнительная характеристика преждевременных родов / М.П. Курочка, Е.И. Волокитина, М.Л. Бабаева [и др.] // Акуш. и гин. – 2019. - № 12. – С. 76-82.
72. Статистический ежегодник Республики Тыва : стат. сборник / Тывастат. Кызыл: Тывастат, 2019. - 241 с.
73. Сухорукова, О.И. Оптимизация тактики ведения беременности с целью профилактики преждевременных родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Сухорукова Олеся Игоревна. - М., 2013. - 22 с.
74. Товуу, Н.О. Этнос Тыва как социальная группа макрообщности: факторы формирования облика / Н.О. Товуу // РЕМ: Psychology. Educology. Medicine. - 2014. - № 3; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/etnos-tyva-kak-sotsialnaya-gruppa-makroobschnosti-factory-formirovaniya-oblika> (дата обращения: 13.06.2020).
75. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica: монография / Н.В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2012. - 384 с.
76. Факторы риска преждевременных родов / Ю.А. Семенов, В.С. Чулков, М.Г. Москвичёва [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2015. - № 6. - С. 29–33.
77. Федотовская, О.И. Оптимизация акушерской тактики при преждевременных родах – роль клинических и молекулярно-генетических факторов): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Федотовская Ольга Игоревна. - М., 2014. - 146 с.

78. Фомина, А.С. Преждевременные роды, современные реалии / А.С. Фомина // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. - № 6(3). – С. 434-446.
79. Хапова, Т.В. Преждевременные роды. Факторы риска. Прогнозирование / Т.В. Хапова, А.С. Оленев, Ю. В. Выхристюк // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. - №2. – С. 208-211.
80. Ходжаева, З.С. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции / З.С. Ходжаева, О.И. Федотовская, А.Е. Донников // Акуш. и гин. - 2014. - № 3. - С. 28-32.
81. Ходжаева, З.С. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента / З.С. Ходжаева, Г.Э. Гусейнова, К.А. Горина // Мед. оппонент. – 2018. – № 2. – С. 70-76. 64.
82. Чугунова, Т.Н. Динамика матриксных металлопротеиназ в крови у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде для диагностики гипоксических поражений центральной нервной системы / Т.Н. Чугунова, Ю.В. Кореновский, Ю.Ф. Лобанов // Бюллетень медицинской науки. - 2018. - №1(9). – С. 78-82.
83. Шадеева, Ю.А. Сверххранение и ранние преждевременные роды: стратегия перинатального риска: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Шадеева Юлия Александровна. – Барнаул, 2020. - 156 с.
84. Эпидемиология, этиология и патогенез поздних преждевременных родов П.В. Козлов, Н.Ю. Иванников, П.А. Кузнецов [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 68-76.
85. Юбилейный статистический сборник к 100-летию единения России и Тувы : статистический сборник. Кызыл: Тывастат, 2014. - 208 с.
86. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis / R. L. Pinheiro, A. L. Areia, A. Mota Pinto et al. // Acta Med. Port. – 2019. – Vol. 29, N 32(3). – P. 219-226.

87. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaithong et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2015. – Vol. 213, N4. – P. 29-52.
88. Assessing the risk factors before pregnancy of preterm births in Iran: a population-based case-control study / M. Soltani, H. R. Tabatabaee, S. Saeidinejat et al. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2019. - Vol.6, N 19(1). – P. 57.
89. Association of genetic variants, ethnicity and preterm birth with amniotic fluid cytokine concentrations / R. Menon, S. I. Fortunato, D. R. Velez Edwards et al. // Ann. Hum. Genet. - 2010. - Vol. 74, N 2. - P. 165-183.
90. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study / B. Liu, G. Xu, Y. Sun et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, N9. – P. 707-714.
91. Association between race/skin color and premature birth: a systematic review with meta-analysis / K. A. Oliveira, E. M. Araújo, K. A. Oliveira et al. // Rev. Saude Publica. – 2018. – Vol. 9, N52. – P.26.
92. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes / R. Navathe, C. N. Schoen, P. Heidari et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Vol. 221, N2. – P. 141-148.
93. Bacterial vaginosis and biomarkers of oxidative stress in amniotic fluid / M. Bogavac, N. Lakic, N. Simin et al. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. - 2012. – Vol. 25, N7. – P. 1050-1054.
94. Biomarkers of oxidative stress in amniotic fluid and complications in pregnancy / M. Bogavac, N. Lakic, N. Simin et al. // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 104-108.
95. Brace, R.A. Amniotic fluid volume and composition after fetal membrane resection in late-gestation sheep / R.A. Brace, C.Y. Cheung // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. – 2011. – Vol. 50, N 6. – P. 939-942.

96. Burris, H.H. Birth outcome racial disparities: A result of intersecting social and environmental factors / H. H. Burris, M. R. Hacker // *Semin. Perinatol.* - 2017. – Vol. 41, N6. – P. 360-366.
97. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques / R. Romero, J. Miranda, J. P. Kusanovic et al. // *Journal of Perinatal Medicine.* – 2015. – Vol. 43, N1. – P. 19-36.
98. Correlation between tobacco control policies, preterm births, and low birth weight in Europe / A. Diez-Izquierdo, A. Balaguer, C. Lidon-Moyano et al. // *Environ Res.* – 2018. – Vol. 160. – P. 547-553.
99. Cui, N. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R. A. Khalil // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2017. – Vol. 147. – P. 1-73.
100. Das, S. Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Health and Disease / S. Das, S. Bandopadhyay // *Current. Chemical. Biology.* - 2015. - Vol. 8, N 3. - P. 184-214.
101. Dayer, C. Recruitment of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) to the Fibroblast Cell Surface by Lysyl Hydroxylase 3 (LH3) Triggers Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Activation and Fibroblast Differentiation / C. Dayer, I. Stamenkovic // *J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol. 29, N 290(22). – P. 13763-13778.
102. De Luca, C. Matrix Metalloproteinases, Neural Extracellular Matrix, and Central Nervous System Pathology / C. De Luca, M. Papa // *Prog. Mol. Biol. Trans. Sci.* - 2017. – Vol. 4, N 148. - P. 167-202.
103. Development of criteria for identifying neonatal near-miss cases: analysis of two WHO multicountry cross-sectional studies / C. Pileggi-Castro, J.S. Camelo, G.C. Perdoná et al. // *BJOG.* – 2014. - Vol. 121(Suppl. 1). - P. 110-118.
104. Disdier, C. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain / C. Disdier, B. S. Stonestreet // *J. Neurosci. Res.* – 2020. - Vol. 98, N7. – P. 1468-1484.

105. Distribution of maternity units and spatial access to specialized care for women delivering before 32 weeks of gestation in Europe / H. Pilkington, B. Blondel, E. Papiernik et al. // *Health Place*. - 2010. – Vol. 16, N3. - P. 531-538.
106. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study / F. Fuchs, B. Monet, T. Ducruet et al. // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, N1. - e0191002.
107. Epigenetics: linking social and environmental exposures to preterm birth / H. H. Burris, A.A. Baccarelli, R. O. Wright et al. // *Pediatr. Res*. – 2016. – Vol.79, N1-2. – P. 136-140.
108. Ethnic differences in singleton preterm birth in England and Wales, 2006-12: Analysis of national routinely collected data / Y. Li, M. A. Quigley, A. Macfarlane et al. // *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. – 2019. – Vol. 33, N6. – P. 449-458.
109. Ethnic Differences in Preterm Birth Risks for Pregnant Women with Thyroid Dysfunction or Autoimmunity: A Meta-analysis / M. Li, S. W. Wang, F. L. Wu et al. // *Biomed. Environ. Sci*. – 2016. – Vol. 29, N10. – P. 724-733.
110. Ethnic variations in risk of preterm birth in an ethnically dense socially disadvantaged area in the UK: a retrospective cross-sectional study / S. Puthussery, L. Li, P. C. Tseng et al. // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, N 9(3). - e023570.
111. Evaluation of efficacy of atosiban in pregnant women with threatened preterm labor associated with assisted reproductive technology / Y.J. Xu, L.M. Ran, S.S. Zhai et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2016. - Vol. 20, N9. – P. 1881-1887.
112. Explaining ethnic disparities in preterm birth in Argentina and Ecuador / G. L. Wehby, M. Pawluk, K. A. Nyarko et al. // *Public. Health*. – 2018. – Vol. 13, N8. – P. 1126-1143.
113. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice / J.

- Hirono, H. Sanaki, K. Kitada et al. // *Neuroreport*. - 2018. - Vol. 29, N 3. - P.174-180.
114. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic / G.H.A. Visser, D. Ayres-De-Campos, E. R. Barnea et al. // *Lancet*. - 2018. - Vol. 10, N 392 (10155). - P. 1286-1287.
115. Fink, K. Rola metaloproteinaz w modyfikacji macierzy zewnątrzkomórkowej w nowotworowym wzroście inwazyjnym, w przerzutowaniu i w angiogenezie [The role of metalloproteinases in modification of extracellular matrix in invasive tumor growth, metastasis and angiogenesis] / K. Fink, J. Boratyński // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. - 2012. – Vol. 10, N66. – P. 609-628.
116. Frey, H.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth / H.A. Frey, M.A. Klebanoff // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol.21, N 2. – P. 68–73.
117. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan et al. // *Lancet*. - 2016. – Vol. 388 (10063). – P. 3027-3035.
118. Group versus traditional prenatal care in low-risk women delivering at term: a retrospective cohort study / E. B. Carter, K. Barbier, R. Sarabia et al. // *J Perinatol*. – 2017. – Vol. 37, N7. – P. 769-771.
119. Gyamfi-Bannerman, C. Obstetric decision-making and the late and moderately preterm infant / C. Gyamfi-Bannerman // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 17, N. 3. – P. 132-137.
120. Haram, K. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work / K. Haram, J.H. Mortensen, J.C. Morrison // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, N4. – P. 371-378.
121. Ihongbe, T.O. Racial/Ethnic Differences in the Modifying Effect of Community Violence on the Association between Paternity Status and Preterm Birth / T. O. Ihongbe, S. W. Masho // *J. Environ. Public. Health*. - 2017. – e3479421.

122. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy / N. Bednarek, P. Svedin, R. Garnotel et al. // *Pediatr. Res.* – 2012. – Vol. 71, N 1. – P. 63-70.
123. Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation / N. Gomez-Lopez, R. Romero, B. Panaitescu et al. // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2018. – Vol. 80, N5. - e13049.
124. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage / C. Contini, J.C. Rotondo, F. Magagnoli et al. // *Journal of Cellular Physiology.* – 2019. - Vol. 234, N1. – P. 100-107.
125. Joint contribution of socioeconomic circumstances and ethnic group to variations in preterm birth, neonatal mortality and infant mortality in England and Wales: a population-based retrospective cohort study using routine data from 2006 to 2012 / C. Opondo, R. Gray, J. Hollowell et al. // *BMJ Open.* - 2019. – Vol. 31, N 9(7). - e028227.
126. Jorgensen, J.S. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor // J.S. Jorgensen, L.K. Weile, R.F. Lamont // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. - Vol. 15, N5. – P. 585-588.
127. Kanadys, W. M. Maternal pre-pregnancy obesity and the risk of preterm birth: a systematic overview of cohort studies with meta-analysis / W. M. Kanadys, B.Leszczynska-Gorzela, M. Jedrych // *Oleszczuk Ginek. Pol.* - 2012. - Vol. 83, N4. - P. 270–279.
128. Keelan, J.A. Vaginal microbiota during pregnancy: Pathways of risk of preterm delivery in the absence of intrauterine infection? // J.A. Keelan, M.S. Payne // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2015. - Vol. 112, Iss. 47. - P. 6414.
129. Keelan, J. A. Editorial: Advances in the Prevention and Treatment of Inflammation-Associated Preterm Birth / J. A. Keelan, J. P. Newnham // *Front Immunol.* - 2016. – Vol. 7. - P. 264.

130. Kondracki, A.J. A gestational vulnerability window for smoking exposure and the increased risk of preterm birth: how timing and intensity of maternal smoking matter / A. J. Kondracki, S. L. Hofferth // *Reprod. Health.* – 2019. – Vol. 16, N 16(1). – P. 43.
131. Korenovsky, Y.V. Reference values concentrations of matrix metalloproteinases-1,- 2,- 9 and the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in the amniotic fluid during physiological pregnancy and delivery / Y.V. Korenovsky, O. V. Remeva // *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry.* – 2016. – Vol.10, N 3. – P. 240 - 242.
132. Lamont, R.F. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth / R.F. Lamont // *Front. Immunol.* - 2015. - Vol. 16. - P. 566.
133. Lee, A.C. Small babies, big numbers: global estimates of preterm birth / A.C. Lee, H. Blencowe, J. E. Lawn // *Lancet Glob. Health.* – 2019. - Vol. 7, N1. - e2–e3.
134. Liu, J. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders / J. Liu, R. A. Khalil // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* - 2017. – Vol. 148. – P. 355-420.
135. Manuck, T.A. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem / T.A. Manuck // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, N8. – P. 511-516.
136. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth / Eds. C.P. Howson, M. V. Kinney, J. E. Lawn. Geneva, WHO, 2012. Accessed May 20, 2020. URL: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/preterm_20120502/ru/
137. Maternal and Neonatal Outcomes in Indicated Preterm Births Based on the Intended Mode of Delivery / S. G. Kuper, R. A. Sievert, R. Steele et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 130, N5. – P. 1143-1151.
138. Maternal Circulating Lipid Profile during Early Pregnancy: Racial/Ethnic Differences and Association with Spontaneous Preterm Delivery / X. Chen, T. O. Scholl, T. P. Stein et al. // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 1, N 9(1). – P. 19.

139. Maternal Height and Preterm Birth: A Study on 192,432 Swedish Women / J. G. Derraik, M. Lundgren, W. S. Cutfield et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 21, N 11(4). - e0154304.
140. Maternal microbiome – A pathway to preterm birth / A.E. Vinturache, C. Gyamfi-Bannerman, J. Hwang et al. // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2016. – Vol. 21, N2. – P. 94-99.
141. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers / A. Goisis, H. Remes, P. Martikainen et al. // The Lancet. – 2019. – Vol. 393(10177). – P. 1225-1232.
142. Menon, R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health / R. Menon // Pathog. Glob. Health. – 2012. - Vol. 106, N3. – P. 139-140.
143. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome / E. Ozalkaya, G. Karatekin, S. Topcuoğlu et al. // Pediatrics International. – 2016. – Vol. 58, N9. – P. 850-864.
144. Modeling the Cost-Effectiveness of Doula Care Associated with Reductions in Preterm Birth and Cesarean Delivery / K. B. Kozhimannil, R. R. Hardeman, F. Alarid-Escudero et al. // Birth. – 2016. - Vol. 43, N1. – P. 20-27.
145. Morgan, T. K. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review / T. K. Morgan // Am J. Perinatol. – 2016. – Vol. 33, N3. – P. 258–266.
146. Nalivaeva, N. N. Role of Prenatal Hypoxia in Brain Development, Cognitive Functions, and Neurodegeneration / N. N. Nalivaeva, A. J. Turner, I. A. Zhuravin // Front. Neurosci. – 2018. – Vol. 19, N12. – P. 825.
147. National, regional and worldwide estimates of preterm birth / H. Blencowe, S. Cousens, M. Oestergaard et al. // Lancet. – 2012. – Vol. 9, N 379(9832). - P. 2162-2172.
148. Neonatal near miss: a systematic review / J.P. Santos, C. Pileggi-Castro, J.S. Jr. Camelo et al. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 320.
149. Neonatal Near Miss: the need for a standard definition, appropriate criteria and rationale for a prospective surveillance system / J.P.Santos, J.G. Cecatti, S.J. Serruya et al. // Clinics (Sao Paulo). – 2015. - Vol. 70, N12. – P. 820-826.

150. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype / S.K. Laughon, P. S. Albert, K. Leishear et al. // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 210, N 2 (131). - e1-8.
151. Nour, N.M. Premature delivery and the millennium development goal / N.M. Nour // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2012. - Vol. 5, N2. – P. 100-105.
152. Obesity in pregnancy: Altered onset and progression of labour / A. Bogaerts, I. Witters et al. // *Midwifery.* - 2013. - Vol. 29. - P. 1303-1313.
153. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period / M. Perez, M. E. Robbins, C. Revhaug et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 142. – P. 61-72.
154. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008 / L.J. Schlapbach, M. Adams, E. Proietti et al. // *BMC Pediatr.* - 2012. – Vol. 12. - P.198.
155. Outcomes of Medically Indicated Preterm Births Differ by Indication / M. J. Wang, S.G. Kuper, R. Steele et al. // *Am J. Perinatol.* – 2018. - Vol. 35, N8. – P. 758-763.
156. Perinatal health services organization for preterm births: a multinational comparison / L. E. Kelly, P. S. Shah, S. Håkansson et al. // *J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 37, N7. – P. 762-768.
157. Placental histology in spontaneous and indicated preterm birth: A case control study / T. A. Nijman, E. O. van Vliet, M. J. Benders et al. // *Placenta.* - 2016. – Vol. 48. – P. 56–62.
158. Preterm birth in twin pregnancies: Clinical outcomes and predictive parameters / Z. N. Dolgun, C. Inan, A. S. Altintas et al. // *Pakistan Journal of Medical Sciences.* – 2016. – Vol. 32, N4. – P. 922-926.
159. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies / A.K. Boyle, S.F. Rinaldi, J.E. Norman et al. // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2017. – Vol. 119. – P. 62-66.

160. Preterm birth: seven-year retrospective study in a single centre population / R. Granese, E. Gitto, G. D'Angelo et al. // *Ital. J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 11, N 45(1). – P.45.
161. Preterm Delivery and Maternal Cardiovascular Disease Risk Factors: The Nurses' Health Study II / L. J. Tanz, J. J. Stuart, P. L. Williams et al. // *J. Womens Health (Larchmt).* - 2019. – Vol. 28, N 5. – P. 677-685.
162. Preterm labour decision-making and experiences of care for women and clinicians (QUIDS Qualitative): A qualitative exploration / H. White, V. H. Morton, S. J. Stock et al. // *Sex. Reprod. Healthc.* – 2019. – Vol. 21. – P. 95-101.
163. Racial and ethnic disparities in birth outcomes and labour and delivery-related charges among women with intellectual and developmental disabilities / I. Akobirshoev, M. Mitra, S. L. Parish et al. // *Intellect. Disabil. Res.* – 2019. – Vol. 63, N4. – P. 313-326.
164. Racial Discrimination and Adverse Birth Outcomes: An Integrative Review / J. L. Alhusen, K. M. Bower, E. Epstein et al. // *Midwifery Womens Health.* – 2016. – Vol. 61, N6. - P.707-720.
165. Racial Disparities in Adverse Pregnancy Outcomes and Psychosocial Stress / W. A. Grobman, C. B. Parker, M. Willinger et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 131, N2. – P. 328-335.
166. Racial disparities in preterm birth in USA: a biosensor of physical and social environmental exposures / H. H. Burris, S. A. Lorch, H. Kirpalani et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2019. – Vol. 104, N10. – P. 931-935.
167. Racial/Ethnic Differences in Labor Induction in a Contemporary US Cohort: A Retrospective Cohort Study / J. Singh, U. M. Reddy, CC. Huang et al. // *Am J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 35, N4. – P. 361-368.
168. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes) — Texte des recommandations (texte court) [Prevention of spontaneous preterm birth (excluding preterm premature rupture of membranes): Guidelines for clinical

- practice - Text of the Guidelines (short text)] / L. Sentilhes, M. V. Sénat, P. Y. Ancel et al. // *Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2016. – Vol. 45, N10. – P. 1446-1456.
169. Recurrence of Preterm Birth and Early Term Birth / J. Yang, R. J. Baer, V. Berghella et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128, N2. – P. 364-372.
 170. Regionalization and local hospital closure in Norwegian maternity care--the effect on neonatal and infant mortality / J. Grytten, L. Monkerud, I. Skau et al. // *Health Serv. Res.* - 2014. - Vol. 49, N 4. - P. 1184–1204.
 171. Regionalization of perinatal health care in the province of Santa Fe, Argentina. Article in Spanish / A.T. Simioni, O. Llanos, M. Romero et al. // *Rev. Panam. Salud. Publica.* - 2017. - Vol. 41. – P. 38.
 172. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery / L. F. Wong, J. Wilkes, K. Korgenski et al. // *BJOG*. – 2016. – Vol. 123, N11. – P. 1772-1778.
 173. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm / A. Boivin, Z. C. Luo, F. Audibert et al. // *Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 125, N5. – P. 1177-1184.
 174. Risk of recurrent preterm birth among women according to change in partner / R. J. Baer, J. Yang, C. D. Chambers et al. // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 1, N 45(1). – P. 63-70.
 175. Robinson, J. N. Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis / J. N. Robinson, E. R. Norwitz // UpToDate®www.uptodate.com, 2020
 176. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S.K. Dey, S.J. Fisher // *Science*. - 2014. - Vol. 345, Iss. 6198. - P. 760-765.
 177. Saccone, G. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. / G. Saccone, L. Perriera, V. Berghella // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* - 2016. – Vol. 214, N5. – P. 572-591.

178. Sbardella, D. Human matrix metalloproteinases: an ubiquitarian class of enzymes involved in several pathological processes / D. Sbardella, G. F. Fasciglione, M. Gioia et al. // *Mol. Aspects. Med.* – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 119–208.
179. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition / J.F. Strauss, R. Romero, N. Gomez-Lopez et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2018. – Vol. 218, N3. – P. 294-314.
180. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants / N. Younge, R. F. Goldstein, C. M. Bann et al. // *New England Journal of Medicine.* – 2017. – Vol. 376, N7. – P. 617-628.
181. The effectiveness of regionalization of perinatal care services — a systematic review / A. Rashidian, A. H. Omidvari, Y. Vali et al. // *Public. Health.* - 2014. – Vol. 128, N 10. - P. 872–885.
182. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside / S. Perrone, A. Santacroce, M. Longini et al. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – Vol. 24. - e7483062.
183. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014 / A.P. Betran, J. Ye, A. - B. Moller et al. // *PLoS One.* - 2016. - Vol. 11, N2. - e0148343.
184. The mechanical role of the cervix in pregnancy / K.M. Myers, H. Fetlovich, E. Mazza et al. // *Journal of Biomechanics.* – 2015. – Vol. 48, N9. – P. 1511-1523.
185. Temporal Trends in Late Preterm and Early Term Birth Rates in 6 High-Income Countries in North America and Europe and Association With Clinician-Initiated Obstetric Interventions / J. L Richards, M. S. Kramer, P. Deb-Rinker et al. // *JAMA.* – 2016. - Vol. 316, N 4. – P. 410-419.
186. Transabdominal collection of amniotic fluid —sludge and identification of *Candida albicans* intraamniotic infection / J. P. Kusanovic, R. Romero, C. Martinovic et al. // *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* – 2018. – Vol. 31, N 10. – P. 1279- 1284.

187. Travel time from home to hospital and adverse perinatal outcomes in women at term in the Netherlands / A.C. Ravelli, K.J. Jager, M.H. de Groot et al. // BJOG. - 2011. - Vol. 118, N4. – P. 457-465.
188. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation / T. Haahr, A. S. Ersboll, M. A. Karlsen et al. // Acta Obstetr. Ginecol. Scand. – 2016. – Vol. 95. – P. 850–860.
189. Trojanek, J. Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej i ich tkankowe inhibitory [Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors] / J. Trojanek // Postepy Biochem. – 2012. – Vol. 58, N3. - P. 353-362.
190. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study / R. Romero, K. H. Nicolaides, A. Conde-Agudelo et al. // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. - 2016. – Vol. 48, N3. – P. 308-317.
191. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, E. Da Fonseca et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 218, N2. – P. 161-180.
192. Wang , X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R. A. Khalil // Adv. Pharmacol. – 2018. – Vol. 81. – P. 241-330.
193. Welser-Alves, J.V. A dual role for microglia in promoting tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) expression in glial cells in response to neuroinflammatory stimuli / J. V. Welser-Alves, S. J. Crocker, R Milner // J. Neuroinflammation. – 2011. – Vol. 1, N 8. – P. 61.
194. Wood, S. L. Cesarean delivery in the second stage of labor and the risk of subsequent premature birth / S. L. Wood, S. Tang, S. Crawford // Am J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 217, N 1 (63). - e1-63.e10.

195. Worry about racial discrimination: A missing piece of the puzzle of Black-White disparities in preterm birth? / P. Braveman, K. Heck, S. Egerter et al. // PLoS One. – 2017. – Vol. 11, N 12(10). - e0186151.
196. Yang, Y. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders / Y. Yang, J.W. Hill, G. A. Rosenberg // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2011. – Vol. 99. – P. 241-263.