

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Скоробогатова Оксана Витальевна

**Клиническое значение ММП-9 в прогнозировании
экстремально ранних и ранних преждевременных родов**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Белюсова Вера Сергеевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Преждевременные роды – нерешенная проблема современного акушерства..	14
1.2 Факторы риска преждевременных родов.....	18
1.3 Известные подходы к прогнозированию преждевременных родов.....	22
1.4 Токोलитические препараты.....	24
1.5 Профилактика преждевременного прерывания беременности.....	27
1.6 Матриксные металлопротеиназы, их биологическая роль.....	30
1.7 Матриксная металлопротеиназа-9 и ее роль в генезе преждевременных родов.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Общеклиническая характеристика исследуемых групп.....	47
2.3 Методы исследования.....	52
2.3.1 Общеклинические методы исследования.....	52
2.3.2 Ультразвуковая диагностика.....	53
2.3.3 Медикаментозная терапия.....	54
2.3.4 Оценка состояния новорожденного.....	55
2.3.5 Специальные методы исследования.....	55
2.4 Статистический анализ полученных данных.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1 Особенности течения настоящей беременности.....	58
3.2 Характеристика акушерских и перинатальных исходов.....	61
3.3 Результаты исследования концентрации ММП-9 в плазме крови.....	63
3.4 Результаты исследования концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в основной и контрольной группе.....	66
3.5 Результаты исследования значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в зависимости от длины шейки матки.....	67

3.6 Оценка эффективности токолитической терапии на основании значений концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости.....	71
3.7 Определение пороговой величины концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у групп высокого риска развития преждевременных родов.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	80
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды остаются одной из наиболее значимых проблем в современном акушерстве и являются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Особую медико-социальную значимость представляют экстремально ранние и очень ранние преждевременные роды, которые ассоциированы с наибольшим количеством неблагоприятных перинатальных исходов. Учитывая многофакторность данной проблемы, ранняя диагностика и профилактика экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов (ПР) остается наиболее актуальной и нерешенной задачей современной науки в акушерстве [50].

Во всем мире ежегодно преждевременными родами заканчивается от 5 до 18% всех беременностей. Данный показатель зависит от уровня социально-экономического развития и доступности современной медицинской помощи в стране [7]. В России частота ПР не превышает 5% по данным Росстата, при этом ежегодно в РФ рождается около 60 тысяч недоношенных детей [10].

Проблема преждевременных родов, прежде всего, ассоциирована с высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности. По данным литературы перинатальная смертность недоношенных детей находится в прямой зависимости от гестационного возраста.

Наиболее значимые показатели перинатальной смертности регистрируются при экстремально ранних ПР (22-27⁶ недель). В увеличение гестационного срока отмечается снижение перинатальной смертности (ПС). Так, среди недоношенных детей, рожденных на сроке 22-27⁶ недели, ПС достигает 486‰, снижаясь к срокам 28-31⁶ недели более чем в 20 раз до 24‰ [99]. По данным С.V. Ananth (2018) перинатальная смертность недоношенных детей, рожденных в США в период 2007-2015 гг. на сроках 22-27 недель существенно не менялась и составила около 560‰. С увеличением гестационного срока до 28-31

недель отмечено 4-х кратное снижение перинатальной смертности до 122‰. И данная тенденция снижения перинатальной смертности сохранялась и далее с увеличением срока гестации [46].

Преждевременные роды представляют собой не только проблему высокой перинатальной смертности, но и перинатальной заболеваемости. Примерно у 40 % недоношенных новорожденных развивается бронхолегочная дисплазия, у 25 % происходят внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести [100].

Отдалённые последствия ПР также являются серьёзной медицинской проблемой для детей и их семей: когнитивные нарушения, задержка психомоторного развития, потеря слуха и зрения имеют более 50% недоношенных детей. Нарушения развития нервной системы это не только детский церебральный паралич (ДЦП), проблемы со слухом и речью, но и проблемы с поведением, мелкой моторикой и концентрацией внимания, которые впоследствии усложняют процесс социализации и обучения. Таким детям сложнее писать, усваивать материал, общаться со сверстниками, что приводит к необходимости индивидуального обучения [19, 76, 94].

С увеличением гестационного возраста частота перинатальных осложнений уменьшается, поэтому вопросы своевременной диагностики ПР, профилактики и пролонгирования беременности при угрожающих ПР является крайне актуальными [117].

Как преждевременные, так и своевременные роды объединяет единый патофизиологический механизм – «созревание» шейки матки, которое является сложной специфической воспалительной реакцией и сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов [82, 115]. Цитокины активируют клетки, которые секретируют матриксные металлопротеиназы. Одной из них является матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), концентрация которой повышается в шейке матки, околоплодных водах и амниотических оболочках во время родов. Размягчение, укорочение и раскрытие шейки матки происходит за счет распада коллагеновых волокон, который происходит из-за деградации внеклеточного матрикса под воздействием матриксных металлопротеиназ [58].

Поскольку в настоящее время крайне важной и актуальной проблемой медицины является поиск маркеров для раннего прогнозирования патологических процессов, одним из таких маркеров преждевременного прерывания беременности может стать ММП-9. Определение ее концентрации в цервикагинальной жидкости и плазме крови матери поможет своевременно диагностировать угрожающие преждевременные роды, начать их профилактику и снизить частоту экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов, что в конечном итоге приведет к снижению перинатальной заболеваемости и смертности и улучшению отдалённых исходов преждевременных родов.

Только совместными усилиями врачей и ученых можно добиться значительного снижения частоты преждевременных родов. Для решения этой проблемы необходимы комплексные меры, включающие улучшение качества дородового наблюдения, повышение уровня информирования будущих матерей о факторах риска, а также развитие современных методов раннего и простого в применении прогнозирования и диагностики [23, 27].

Разработка новых, универсальных методов раннего прогнозирования преждевременных родов особенно актуальна для медицинских учреждений, удаленных от современных перинатальных центров.

Степень разработанности темы исследования

Существующие на сегодняшний день методы прогнозирования преждевременных родов включают в себя ограниченное количество маркеров, которые не всегда точно могут определить начало преждевременных родов. В настоящее время для прогнозирования ПР согласно клиническим рекомендациям РФ применяют измерение длины шейки матки (ультразвуковая цервикометрия), а также определение биомаркеров ПР в цервикагинальной жидкости. К таким биомаркерам относятся фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста-связывающего белка-1 (ПСИФР-1), плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1) и ИЛ-6 [13].

Поэтому поиск новых маркеров для раннего прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов остается актуальной задачей. Такие маркеры позволят снизить частоту ПР, а вслед за этим и перинатальную заболеваемость и смертность.

Поскольку процесс укорочения шейки матки происходит за счет деградации внеклеточного матрикса, в котором участвуют ММП-9, изучение ее в качестве маркера преждевременных родов является актуальным [134]. Раннюю диагностику путем определения маркеров ПР целесообразно проводить с минимальными рисками для матери и плода, поэтому определение его в цервикагинальной жидкости и плазме крови является малоинвазивной процедурой [24]. Взятие образцов плазмы крови и цервикагинальной жидкости является рутинной манипуляцией в медицинской практике родильных домов. В немногочисленных исследованиях проводилось определение ММП-9 в околоплодных водах и плазме крови в качестве предиктора преждевременных родов и полученные данные оказались противоречивыми.

Таким образом, изучение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови у беременных с угрожающими экстремально ранними и очень ранними преждевременными родами, а также ее динамика на фоне токолитической терапии, может помочь в понимании патогенеза ПР и быть рассмотрена в качестве маркера для прогнозирования ПР.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: определить значение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови беременных с угрожающими экстремально ранними и очень ранними преждевременными родами с целью повышения эффективности раннего прогнозирования и диагностики, а также оценить динамику концентрации ММП-9 после проведения токолитической терапии.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Провести проспективное исследование клинико-анамнестических особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с симптомами угрожающих экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов
2. Сравнить значение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови у беременных с симптомами угрожающих экстремально ранних и очень ранних ПР и при физиологическом течении беременности
3. Выявить взаимосвязь между укорочением шейки матки и концентрацией ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови
4. Определить значение ММП-9 как возможного маркера для прогнозирования и ранней диагностики экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов
5. Оценить влияние токолитической терапии гексопреналином и индометацином на изменение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови.

Научная новизна

Впервые ММП-9 изучена в качестве потенциального маркера для прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов в цервикагинальной жидкости и плазме крови матери. В данном исследовании показано, что концентрация ММП-9 плазме крови не может являться маркером ПР, поскольку ее концентрация имеет постоянный уровень.

Напротив, концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости достоверно повышается у беременных с угрожающими преждевременными родами по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Впервые выявлена прямая взаимосвязь между динамикой укорочения шейки матки и увеличением концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими преждевременными родами.

Проведена оценка динамики данного маркера на фоне токолитической терапии: выявлено статистически значимое снижение концентрации ММП-9 у беременных с угрожающими преждевременными родами на фоне проводимой токолитической терапии как гексопреналином, так и индометацином до уровня значений концентрации ММП-9 у женщин с физиологически протекающей беременностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе нашего исследования было установлено, что ММП-9 принимает непосредственно участие в процессе ремоделирования шейки матки при преждевременных родах. Обнаружено, что концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с экстремально ранним и очень ранним ПР многократно выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Определено, что еще при сохранении шейки матки длиной более 25 мм, уже происходит повышение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости. В последующем по мере прогрессирования укорочения шейки матки выявлено постепенное увеличение концентрации ММП-9. Полученные данные имеют важное практическое значение: определение ММП-9 в цервикагинальной жидкости может быть использовано в качестве маркера угрожающих преждевременных родов.

При этом нами выявлено, что концентрация ММП-9 в плазме имеет одинаковый уровень у пациенток с клиникой ПР и при физиологическом течении беременности, и поэтому определение ММП-9 в плазме крови, к сожалению, не может быть маркером ПР.

После проведения токолитической терапии, как гексопреналином, так и индометацином, отмечено одинаковое снижение концентрации ММП-9 до уровня

значений при физиологическом течении беременности, что позволяет говорить о том, что оба препарата оказывают одинаковое воздействие на снижение ММП-9 в шейке матки.

Полученные данные позволили получить более точное представление о патогенетических механизмах ПР, в частности о процессе ремоделирования шейки матки, что дало нам возможность понять клиническую симптоматику, течение и прогноз заболевания, а также оценить эффективность различных токолитических препаратов.

Результаты нашего исследования могут иметь важную практическую значимость: создание как однокомпонентных тестов с участием только ММП-9, так и комбинированной тест-системы для более точного прогнозирования экстремально ранних и очень ранних ПР.

Методология и методы исследования

Обследование всех беременных производилось в соответствии с приказом министерства здравоохранения РФ 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (от 20.10.2020).

Объектом исследования являлись беременные женщины с признаками угрожающих экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов (сроки гестации 24-31⁶ недель). Полученные результаты значений концентрации и данные обследования пациенток были предметом исследования.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения компании «Microsoft» пакета Microsoft Office Excel 2016 и статистической программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Все методы статистического анализа были выбраны с соответствием с типом анализируемых данных.

Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (выписка из протокола ЛЭК от 03.11.2022 г. № 22-22).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, также определял его дизайн и разрабатывал цели и задачи. Автором был проведен самостоятельный обзор отечественной и зарубежной литературы по исследуемой теме, а также самостоятельный сбор анамнеза у пациенток, забор и хранение биологического материала до проведения исследования. Самостоятельно проведен анализ и интерпретация полученных результатов. Лично автором проведена статистическая обработка полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. При сравнении концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных с угрожающими преждевременными родами и при физиологическом течении беременности их значения оказались статистически не значимы, поэтому определение ММП-9 в плазме крови не может быть рассмотрена в качестве маркера ПР

2. Определение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими экстремально ранним и очень ранними преждевременными родами достоверно выше, чем при физиологическом течении беременности

3. Существует прямая корреляционная связь между укорочением шейки матки и увеличением концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости: чем короче шейка матки, тем выше концентрация ММП-9

4. Значение концентрации ММП-9 после проведения токолитической терапии гексопреналином или индометацином достоверно снижается до показателей концентрации у женщин с физиологическим течением беременности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности – 3.1.4. Акушерство и гинекология. Направления исследования п.2 - физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; п.4 - разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности. Статистическая обработка полученных данных проводилась в соответствии с применением современных методов статистического анализа. Достоверность результатов обеспечена достаточным количеством обследованных пациентов и использованием современных лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Основные результаты научной работы были представлены на:

- XI Ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения-2023» (Москва, май 2023 г)
- XII Ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения-2024» (Москва, май 2024 г)
- XXV Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме Мать и Дитя (Москва, октябрь 2024 г)
- III Научно-практической конференции молодежного совета «Молодежь. Медицина. Москва» (Москва, октябрь 2024 г)
- XXXI Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, март 2025г).

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 7 печатных работах. Из них: 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 113 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы.

Список цитируемой литературы содержит 138 источников, в том числе 35 отечественных и 103 зарубежных источников. Работа содержит 19 рисунков и 14 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Преждевременные роды – нерешенная проблема современного акушерства

Современное акушерство сегодня сталкивается с множеством еще нерешенных задач, среди которых одной из наиболее актуальных является проблема преждевременных родов. Преждевременные роды – это роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 36 недель и 6 дней беременности) [15]. По данным ВОЗ ежегодно преждевременно рождается от 13 до 15 млн детей во всем мире. [106]. По данным Росстата количество преждевременных родов (22 недели – 36⁶ недель) в Российской Федерации за 2023 г составило 50,9 тыс. (4,37%) от общего количества родов (1165,5 тыс.). За последние 10 лет отмечается снижение данного показателя (2015 г. – 76,9 тыс.) за счет изменения подхода к профилактике и лечению ПР. Но по-прежнему недоношенные дети остаются серьезной медико-социальной проблемой [10].

Дети, родившиеся преждевременно, отличаются повышенными рисками развития ранней неонатальной заболеваемости и смертности, а также предрасположенностью к долгосрочным негативным последствиям для здоровья.

Проблема преждевременных родов, прежде всего, ассоциирована с высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно данным литературы, перинатальная смертность среди недоношенных новорожденных обратно пропорциональна гестационному возрасту. Так, среди недоношенных детей, рожденных на сроке 22-27 недели в Швеции она достигает 486 ‰, снижаясь в сроках 28-32 недели до 24‰ [99]. По данным CV Ananth (2018) перинатальная смертность недоношенных детей, рожденных в США в период 2007-2015 гг. на сроках 22-27⁶ недель существенно не менялась и составила около 560‰. С увеличением гестационного срока до 28-31⁶ недель отмечено 4-кратное снижение перинатальной смертности до 122‰. И

данная тенденция сохранялась и далее с увеличением срока гестации [42] (Таблица 1).

Таблица 1 – Зависимость перинатальной смертности от срока родоразрешения

Срок гестации	Перинатальная смертность, ‰
22-27 ⁶ недель	560
28-31 ⁶ неделя	122
32-33 ⁶ недели	58
34-36 ⁶ недель	17
37-38 недель	3,6
39-40 недель	1,2

Основными причинами смертности детей, рожденных преждевременно, являются следующие осложнения:

- дыхательная недостаточность,
- вторичная пневмония на фоне проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ),
- некротизирующий энтероколит,
- внутрижелудочковые кровоизлияния.

Такие дети чаще доношенных новорожденных подвержены инфекционным осложнениям, вплоть до септических состояний, из-за незрелости иммунной системы и множества инвазивных процедур, которые создают дополнительные условия для инфицирования [103].

Недоношенные дети часто нуждаются в длительном и дорогостоящем уходе, включая реанимационные мероприятия, интенсивную терапию и последующую реабилитацию. Нередко для этого требуется высокотехнологичное медицинское оборудование, которым оснащены не все медицинские учреждения. Поэтому ведение преждевременных родов должно осуществляться в перинатальных центрах (стационар третьего уровня оказания медицинской помощи) для

своевременного оказания всей необходимой помощи недоношенному новорожденному.

Из-за более короткого периода внутриутробного развития системы и органы недоношенных детей в более позднем возрасте подвержены высокому риску хронических заболеваний [104]. К отдалённым негативным последствиям ПР относятся детский церебральный паралич, эпилепсия, хронические болезни легких, нарушение слуха и/или зрения, задержка психомоторного развития, когнитивные и психиатрические проблемы [17, 25, 116].

Помимо медицинских аспектов, преждевременные роды оказывают значительное влияние на психологическое состояние родителей и семьи в целом. Рождение ребенка раньше срока часто сопровождается у матери чувством тревоги, страха и неуверенности в будущем [21]. Родители недоношенных детей, особенно с развившимися патологиями, сталкиваются с необходимостью адаптироваться к новым условиям жизни, что может привести к эмоциональным проблемам. Кроме того, финансовые затраты на лечение, уход и реабилитацию недоношенного ребенка могут стать серьезным бременем для семьи, особенно в случаях, когда требуется длительная госпитализация, реабилитация или использование специализированного оборудования, которое доступно не в каждом медицинском учреждении.

Снижение частоты преждевременных родов позволит снизить перинатальную и младенческую смертность, улучшить показатели здоровья новорожденных, а также значительно уменьшит нагрузку на систему здравоохранения.

Несмотря на значимые достижения медицины в области диагностики, лечения и профилактики, преждевременные роды остаются одними из самых сложно прогнозируемых осложнений в акушерской практике.

На развитие преждевременных родов может влиять множество факторов, включая инфекции, хронические заболевания матери, стресс и многоплодную беременность, наследственность и другие. Каждый случай преждевременных родов требует особого внимания и индивидуального, комплексного подхода, что

делает эту проблему особенно сложной для врачей и медицинских учреждений. Сложность прогнозирования ПР еще и том, что до сих пор нет полного понимания патогенетических механизмов ПР, а также нет четких прогностических маркеров угрожающих ПР [31].

В зависимости от механизма возникновения ПР делятся на индуцированные и спонтанные [34]. Индуцированные или ятрогенные ПР - это роды, которые проводят для досрочного прерывания беременности по медицинским показаниям. [87]. Причинами индуцированных родов могут являться тяжелая преэклампсия (ПЭ) и ее осложнения (HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты), декомпенсация плацентарной недостаточности (дистресс плода, задержка роста), декомпенсированные экстрагенитальные заболевания матери.

Спонтанные ПР возникают при развитии спонтанной преждевременной регулярной родовой деятельности. До настоящего времени точная причина спонтанных преждевременных родов остаётся неизвестной. И именно они являются основным предметом изучения во всем мире [79].

По данным клинических рекомендаций министерства здравоохранения РФ преждевременные роды делятся на:

- экстремально ранние ПР 22 недели 0 дней – 27 недель 6 дней
- очень ранние ПР 28 недель 0 дней – 31 неделя 6 дней
- умеренные ПР (они же ранние) 32 недели 0 дней – 33 недели 6 дней
- поздние ПР 34 недели 0 дней – 36 недель 6 дней

При этом поздние преждевременные роды подразделяются на:

- ✓ ПР раннего срока – < 33 недель и 6 дней
- ✓ ПР позднего срока – 34 недели – 36 недель и 6 дней

Кроме того, по клинической классификации ПР выделяют:

- угрожающие ПР – есть возможные риски ПР, но крайне маловероятна их реализация в ближайшие 7 дней.
- начавшиеся (неминуемые) ПР - высокий риск развития в течении ближайших 7 дней.

- активные ПР – активная родовая деятельность в сочетании с прогрессирующим раскрытием шейки матки (от 4 см) [15].

Признаками угрожающих преждевременных родов является менструальноподобные боли внизу живота, боли в пояснице, нерегулярное повышение тонуса матки, обильные жидкие или слизистые выделения из половых путей при отсутствии укорочения шейки матки [124].

При начавшихся ПР помимо жалоб на боли внизу живота, нерегулярное повышение тонуса матки, обильные выделения из половых путей, присутствуют объективные данные, такие как укорочение шейки матки по данным УЗИ исследования, положительные лабораторные тесты, но при этом нет регулярной родовой деятельности.

Активные ПР характеризуются началом регулярной родовой деятельности - 4 схватки за 20 минут (или 8 схваток за 60 минут) и открытием шейки матки более 4 см) [15].

1.2 Факторы риска преждевременных родов

Поскольку преждевременные роды ассоциированы с множеством этиологических факторов и точной причины развития ПР на сегодняшний день нет, выделяют следующие **факторы риска** их развития:

1. Инфекции
2. Недостаток прогестерона
3. Перерастяжение матки
4. Аномалии развития матки
5. Преждевременные роды в анамнезе
6. Аборты в анамнезе
7. Патологии шейки матки
8. Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)
9. Поздний репродуктивный возраст

10. Осложненный соматический анамнез
11. Стресс, депрессия
12. Тяжелые условия труда

На сегодняшний день существуют убедительные доказательства выраженной корреляции между **инфекцией** мочеполовой системы и возникновением ПР. Согласно множеству исследований, примерно в 25–40% случаев преждевременных родов причиной являются инфекции. [30].

Самыми частыми возбудителями, которые могут приводить к преждевременным родам, относятся *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealiticum*. Также повышается риск развития ПР при бессимптомной бактериурии и наличии бактериального вагиноза до 16 недель беременности [3, 82]. Помимо инфекций мочеполовой системы, на развитие ПР также могут влиять очаги хронической инфекции, находящиеся далеко от мочеполовой сферы, например заболевания пародонта. Считается, что повышение системного воспаления и увеличение числа патогенов пародонта, вместе со сниженным ответом иммунитета могут приводить к нарушению гомеостаза в плодово-плацентарной системе, и таким образом провоцировать неблагоприятные исходы беременности [120].

Прогестерон является одним из важнейших гормонов для поддержания беременности. Он снижает сократительную активность миометрия, блокируя синтез простагландинов и окситоцина, а также подавляет иммунный ответ матери для предотвращения отторжения плода. При снижении уровня прогестерона эти защитные механизмы нарушаются, что может привести к преждевременному прерыванию беременности [107].

Перерастяжение матки вследствие многоплодной беременности, многоводия и\или больших размеров миомы матки также могут приводить к развитию ПР. Считается, что это происходит за счет двух механизмов: во-первых, перерастяжение матки приводит к избыточной экспрессии цитокинов, что провоцирует начало родовой деятельности, а во-вторых, механическое напряжение напрямую стимулирует маточные сокращения [133].

Врождённые аномалии развития матки увеличивают риск развития ПР. В процессе вынашивания беременности не происходит достаточного растяжения аномально развитой матки, что приводит к возникновению спонтанных маточных сокращений. Кроме того, при врожденных аномалиях развития матки чаще развивается плацентарная недостаточность из-за неправильного прикрепления плодного яйца и\или нарушения кровоснабжения, и как следствие внутриутробная задержка роста плода и его маловесность. Также при врожденных аномалиях матки существенно выше риск неправильного прикрепления плаценты, а также ее преждевременной отслойки [85].

Преждевременные роды в анамнезе являются одной из ведущих причин повторения данного осложнения. Наличие у беременной в анамнезе ПР повышает риск их развития при последующих беременностях в 5 раз, а если предыдущие роды произошли до 29 недель беременности, то риск ПР возрастает в 18 раз. По данным литературы, если сама женщина или ее братья и сестры родились преждевременно, то это повышает риск развития ПР у этой пациентки [125]. Причинами данной предрасположенности могут быть мутации в различных генах, связанных:

- ✓ с регуляцией гормонов (полиморфизмы в гене рецепторов прогестерона (PGR), в гене рецептора окситоцина (OXTR))
- ✓ с воспалением (TNF, IL1B, IL1A, IL6, *IL1RN*, *TLR*)
- ✓ с ремоделированием шейки матки (TIMP2, EDN1, COL4A3)
- ✓ с сосудистыми факторами (полиморфизмы в гене ангиотензинпревращающего фермента (AGT), полиморфизм фактора роста эндотелия сосудов (VGEFA))
- ✓ с метаболизмом (CYP51A1, DHCR7, HMGCR, APOA1, ABCA) [70, 82, 126].

Преыдушие **операции на шейке матки, искусственное прерывание беременности и самопроизвольный аборт**, которые сопровождались механическим расширением шейки матки, повышают риск развития ПР впоследствии. Механическое расширение шейки матки провоцирует появление микротравм шейки матки, что ведет за собой повреждение ее каркаса, за счет

образования соединительной ткани на месте микроразрывов, что провоцирует истмико-цервикальную недостаточность в последующую беременность [132].

В последнее время растет число беременностей, наступающих при помощи **вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)**. Ряд исследований показал, что беременность, наступившая в результате ВРТ, в большей степени подвержена риску развития ПР. Пациентки, использующие ВРТ, как правило, чаще находятся в **позднем репродуктивном возрасте** и имеют отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки, аномалии развития матки, отсутствие маточных труб, заболевания яичников), а также сопутствующую соматическую патологию. При использовании ВРТ частота наступления многоплодной беременности выше, чем при беременности, наступившей самостоятельно, а многоплодная беременность это фактор риска ПР. Поэтому частота ПР у таких пациенток выше, чем у беременных с самостоятельно наступившей беременностью [90, 105].

Наличие **хронических соматических заболеваний** оказывает влияние на течение беременности и увеличивает риск развития спонтанных ПР. Хронические заболевания почек, артериальная гипертензия, пороки сердца (дефекты аортального и митрального клапанов и др.), системная красная волчанка, сахарный диабет, ожирение, повышают риск развития тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и ее осложнения, плацентарная недостаточность [55, 98, 33]. При развитии данных осложнений с целью сохранения жизни матери и/или плода зачастую ставится вопрос о досрочном прерывании беременности. Кроме того, сама беременность может приводить к декомпенсации течения соматического заболевания (зачастую за счет увеличений объема циркулирующей крови и возрастающей нагрузке на все системы и органы), и угроза жизни пациентки вынуждает врача досрочно прерывать беременность [45, 47, 98].

Нахождение беременной в состоянии **стресса и/или депрессии**, возникшие по множеству причин, например, тяжелые условия труда, низкий социальный статус, проблемы в отношениях, способствует увеличению выработки кортизола, как у матери, так и у плода [38]. Повышение данного гормона приводит к

нарушению работы иммунной системы, сосудистым нарушениям, снижению маточно-плацентарного кровотока, что в свою очередь может провоцировать ПР [132].

Часть из перечисленных факторов риска ПР являются не модифицируемыми. Однако на некоторые из них мы можем и должны повлиять. В частности, на предгравидарном этапе санация очагов хронической инфекции и коррекция терапии соматической патологии, а также восполнение недостатка прогестерона во время настоящей беременности, все это может снизить риски досрочного прерывания беременности.

1.3 Известные подходы к прогнозированию преждевременных родов

Для прогнозирования преждевременных родов в настоящее время применяют измерение длины шейки матки (цервикометрия) у беременных высокого риска развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), а также определение биомаркеров ПР в цервикагинальной жидкости [15].

Трансвагинальное измерение длины шейки матки помогает спрогнозировать наступление ПР. Ее проводят всем беременным с целью выявления риска развития ПР на сроке 11-14 и 19-21 недель беременности. При высоком риске развития ПР беременную рекомендовано направлять на УЗ-цервикометрию для своевременной диагностики укорочения шейки матки со срока 15-16 – 24 недели с интервалом 1 раз в 1-2 недели. При укорочении шейки матки менее 25 мм на сроках до 20 недель повышается риск развития ПР в 6 раз [113].

Помимо цервикометрии для прогнозирования ПР используют тесты для определения биомаркеров ПР в цервикагинальной жидкости [56, 60]. К таким биомаркерам относятся фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста-связывающего белка-1 (ПСИФР-1), плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1), ИЛ-6 и фетальный фибронектин (fFN) [2].

Фосфорилированная форма инсулиноподобного фактора роста-связывающего белок-1 (ПСИФР-1) преимущественно вырабатывается

децидуальными клетками и присутствует между хорионом и плодной оболочкой. Повышение его концентрации в цервикагинальной жидкости говорит о микроповреждениях плодных оболочек и свидетельствует о высоком риске наступления ПР [37, 59].

Плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1) — это гликопротеин, вырабатываемый децидуальными клетками. Его концентрация в околоплодных водах гораздо выше, чем в цервикагинальной жидкости. Во время сокращения матки ПАМГ-1 проходит через поры в плодных оболочках и микроперфорации, которые образовались в результате разрушения внутриклеточного матрикса, из-за воспалительного процесса в родах или инфекции. Данный биомаркер обнаруживается в цервикагинальной жидкости, сигнализируя о скором развитии родовой деятельности [53, 61, 74].

ИЛ-6 — это провоспалительный цитокин, который экспрессируется несколькими типами клеток, такими как Т- и В-лимфоциты, макрофаги, фибробласты и другие. При воспалении его уровень повышается в цервикальной слизи, околоплодных водах, участвуя в каскаде, который приводит к преждевременным родам [80].

Фибронектин плода – это семейство белков, которое содержится в околоплодных водах, внеклеточном матриксе и плацентарной ткани. Он локализуется между хорионом и децидуальной оболочкой, действуя, как «клей» между плодом и маткой. В физиологических условиях его концентрация в цервикагинальной жидкости не превышает 50 нг/мл. Повышение его уровня наблюдается при воспалительных процессах или нарушении целостности плодных оболочек. Выявление фетального фибронектина в цервикагинальной жидкости ассоциировано с высоким риском развития ПР, однако, в нашей стране он не используется в качестве прогностического теста [48].

Для определения данных маркеров созданы тесты и тест-системы. Тест PartoSure основан на определении ПАМГ-1, Actim Partus - на определении ПСИФР-1, а тест-система Premaquick – это комбинированная тест-системы, определяющая ПСИФР-1, общий и нативный, и ИЛ- 6 [110].

Выявление данных маркеров имеет хорошую прогностическую значимость, но, несмотря на это, частота ложноотрицательных тестов довольно высока. На результаты тестов часто влияют кровянистые выделения, применение прогестерона, антибиотиков, половая активность. Тест-системы, к которым определяется несколько маркеров, имеют более высокую прогностическую значимость и более низкую частоту ложноотрицательных результатов, поэтому создание новых тест-систем с большим количеством маркеров позволит точнее прогнозировать вероятность наступления преждевременных родов и вовремя начать профилактику [110]. Может показаться что затраты на создание таких тест-системы экономически не целесообразны, однако средства, которые тратятся на лечение, уход и реабилитацию недоношенных новорожденных в разы больше.

1.4 Токолитические препараты

Для подавления сократительной способности миометрия широко используется токолитическая терапия. Однако в разные времена и в разных странах подход к данной терапии отличался. Для токолиза возможно использовать следующие группы препаратов:

- блокаторы «медленных» кальциевых каналов (нифедипин),
- антагонист окситоцина (атозибан),
- нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин),
- агонист β_2 -адренорецепторов (гексопреналин),
- нитраты и нитратоподобные средства (нитроглицерин),
- препараты магния (сульфат магния) [130, 137].

Долгое время в РФ ведущим токолитиком был гексопреналин. Механизм действия гексопреналина основан на стимуляции β_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры матки, активирует аденилатциклазу и увеличивает уровень циклического аденозинмонофосфата, который снижает концентрацию внутриклеточного кальция, тем самым снижая сократительную способность миометрия [28]. Однако, в настоящее время согласно клиническим рекомендациям

от 2024 года гексопреналин, несмотря на его высокую эффективность, не рекомендуется из-за большого количества побочных эффектов, как для матери, так и для плода [15]. Бета-адреномиметики стимулируют адренорецепторы и могут вызывать у матери тахикардию, тремор, боли в груди, приступ бронхиальной астмы, одышку, головные боли, тошноту, рвоту, гипергликемию и гипокалиемию. Побочными эффектами у плода могут быть тахикардия, гипогликемия [49].

На сегодняшний день согласно клиническим рекомендациям от 2024 года препаратами первой линии терапии ПР являются блокаторы «медленных» кальциевых каналов (нифедипин), антагонист рецепторов окситоцина (атозибан), в качестве второй линии терапии применяются нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин) [15].

Блокатор «медленных» кальциевых каналов – нифедипин, не зарегистрирован в РФ в качестве токолитического препарата и используется off label. Для его применения необходимо письменное согласие пациентки и заключение врачебной комиссии (заведующий отделением и 2 врача акушера-гинеколога). Токолитическое действие нифедипина основано на блокировке кальциевых каналов и торможении трансмембранного поступления ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры [29, 129]. Применение нифедипина производят по схеме: 20 мг внутрь, далее, если сохраняются маточные сокращения, то продолжить прием по 10 мг каждые 6 часов в течение 3-7 дней или до завершения перевода беременной в стационар 3 уровня [15, 44].

Появление антагониста рецепторов окситоцина (атозибана) в качестве токолитика вызывало большие надежды, так как его фармакологическое действие основано на воздействии непосредственно на рецепторы окситоцина в матке, что приводит к снижению частоты и силы маточных сокращений [1]. Однако во многих исследованиях не было выявлено явного преимущества эффективности атозибана по сравнению с другими токолитиками, поэтому данный препарат обычно назначают при наличии противопоказаний к нифедипину и индометацину [32, 119, 123]. Препарат вводится в три этапа согласно инструкции, не более 48 часов,

максимальная доза - не более 330 мг. Также после завершения первого приема препарата, курс можно повторить до 3-х циклов [15].

Также в качестве препарата для токолиза используются нестероидные противовоспалительные препараты - индометацин. В основе механизма его действия лежит ингибирование фермента циклооксигеназы, что приводит к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты и угнетению синтеза простагландинов. Снижение продукции простагландинов E и F_{2α} ведет к снижению сокращения миометрия и уменьшению воспалительной реакции [27]. Применяется он внутрь или ректально, начиная с 50-100 мг, затем по 25 мг каждые 6 часов, всего не более 48 часов [15].

В литературе нет убедительных данных о токолитическом эффекте сульфата магния. Поэтому данный препарат используют в качестве нейропротектора для плода [77].

Очень мало исследований об эффективности нитроглицерина в качестве токолитика, поэтому его применение ограничено [36].

В настоящее время прием токолитических препаратов рекомендован в течение 48 часов не столько с целью пролонгирования беременности, сколько с целью увеличения времени для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода и терапии сульфатом магния для нейропротекции плода, а также для перевода беременной в стационар 3го уровня. Однако поскольку каждая дополнительная неделя беременности улучшает выживаемость и сокращает продолжительность первичной госпитализации недоношенного новорожденного, особенно в реанимационном отделении, то целесообразно задуматься о проведении более длительного токолиза [40].

1.5 Профилактика преждевременного прерывания беременности

Как известно, лучшее лечение это профилактика. Согласно клиническим рекомендациям в качестве профилактики для предотвращения преждевременных родов используют:

- антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода
- профилактику введением вагинального прогестерона
- наложение акушерского пессария и наложение швов на шейку матки
- проведение интранатальной антибиотикопрофилактики с неуточненным носительством стрептококка группы В

Респираторный дистресс-синдром новорожденных – это расстройство дыхания у детей в первые дни жизни, обусловленное первичным дефицитом сурфактанта и незрелостью легких. РДС является наиболее частой причиной возникновения дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных. Встречаемость его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении [12].

У преждевременно рожденных детей объем легких ниже, чем у детей, рожденных в срок. Так, с 29 недели беременности и до родов объем легких увеличивается в 4 раза. Сурфактант хранится в ламеллярных тельцах, которые появляются на 22-24 недели беременности, и потому профилактику РДС нецелесообразно проводить до 24 недель. Кроме того, количество альвеол в легких, которые вырабатывают сурфактант, увеличиваются вместе с массой плода. Сурфактант предотвращает спадение и слипание альвеол у новорожденных и уменьшает риск развития РДС плода [42]. В 1969 году Лиггинс, изучая влияние дексаметазона на преждевременные роды у овец, обнаружил, что у ягнят, рождённых преждевременно, лёгкие должны быть безвоздушными, но при введении дексаметазона наблюдалось некоторое расширение лёгких [39]. Введение глюкокортикоидов матери способствует выработке сурфактанта у плода и снижает частоту респираторного дистресс-синдрома средней и тяжелой степени на 45%,

церебровентрикулярных кровоотечений на 46%, сепсиса в первые 48 часов жизни на 44%, что приводит к снижению неонатальной смертности на 31% [41, 118].

Поэтому в настоящее время для стандартной профилактики РДС плода применяют внутримышечное введение кортикостероидов в сроках 24-24 недели по схеме: бетаметазон 12 мг дважды с интервалом в 24 часа или дексаметазон: 6 мг 4 раза с интервалом 12 часов или 12 мг дважды с интервалом 24 часа [15].

Во многих исследованиях говорится о положительном применении вагинального прогестерона для снижения частоты преждевременных родов. Прогестерон снижает чувствительность матки к окситоцину и расслабляет ее мускулатуру, а также способствует снижению уровня простагландинов. Лучшая биодоступность достигается при использовании прогестерона вагинально, при этом также снижается число системных побочных эффектов, таких как сонливость, головокружение, головная боль, тошнота, зуд, повышение печеночных ферментов [107]. Рекомендовано беременным высокого риска ПР применение микронизированного прогестерона по 200 мг в сутки вагинально с 16 до 34 недели беременности [15].

Важным моментом профилактики ПР является своевременная диагностика и коррекция истмико-цервикальной недостаточности [5, 71]. Бессимптомное укорочение длины шейки матки менее 25 мм или дилатация цервикального канала более 10 мм до 37 недель беременности является признаками ИЦН [14]. Для лечения данной проблемы используют акушерский разгружающий пессарий или наложение швов на шейку матки [4, 51].

Установка разгружающего акушерского пессария является малоинвазивной процедурой для профилактики ПР у беременных с укороченной шейкой матки. [84] Его используют с 12 до 37 недель беременности. Данный метод коррекции предпочтительнее проводить после 24 недель беременности [14]. Существуют предположения, что при введении пессария изменяется угол положения шейки матки относительно матки в более заднее и уменьшается давление на шейку матки, предотвращая ее укорочение и раскрытие [108].

Также для коррекции ИЦН используют хирургический метод. Он основан в наложении швов на шейку матки (серкляж) для обеспечения ее механической поддержки. Серкляж может быть профилактическим, экстренным и абдоминальным [14]. Профилактическое наложение швов на шейку матки применяют при наличии в анамнезе преждевременных родов или поздних выкидышей для снижения риска развития ПР [65]. Экстренный серкляж показан при укорочении шейки матки менее 15 мм по данным УЗ цервикометрии, а также при пролабировании плодного пузыря. Наложение профилактического и экстренного серкляжа осуществляется на сроках 12-26 недель и 6 дней беременности [14, 32]. Абдоминальный серкляж проводится при 2-х или более неудачных попытках трансвагинального серкляжа или при невозможности наложения швов на шейку матки из-за оперативных вмешательств на ней. Предпочтительнее его наложение до наступления беременности или до 10-14 недель беременности [18]. Данные виды коррекции способствуют пролонгированию беременности и предотвращению преждевременных родов у беременных с бессимптомным укорочением шейки матки.

Одним из основных факторов риска ПР и провоцирующим фактором ПР является инфекции. Нахождение стрептококка группы В организме беременной женщины может провоцировать наступление ПР и вызывать опасные для жизни новорожденного заболевания, такие как сепсис, менингит [8]. Новорожденный может заразиться от матери при прохождении через половые пути во время родов. Своевременное выявление и профилактика данной проблемы помогает снизить частоту преждевременных родов и инфекционных осложнений у новорожденных [49, 88]. При угрожающих и неминуемых ПР рекомендовано определение стрептококка группы В во влагалищном или ректальном отделяемом [15]. При начавшихся ПР рекомендовано начинать антибиотикопрофилактику препаратами пенициллинового ряда, если есть данные о носительстве стрептококка группы В (данные не позднее 5 недель). Пенициллины рекомендовано использовать внутривенно: первая доза 2000 мг, затем 1000 мг каждые 4 часа или цефазолин 2000 мг, затем 1000 мг каждые 8 часов до завершения родов, также можно

использовать амоксициллин + клавулановая кислота в дозировке 1200 мг каждые 8 часов до родоразрешения. При наличии аллергии на данные препараты возможно применение клиндамицина внутривенно 900 мг каждые 8 часов до окончания родов, также при устойчивости к клиндамицину может быть использован ванкомицин 20 мг/кг каждые 8 часов при максимальной разовой дозе 2000 мг [16].

Несмотря на все достижения медицины и успехи неонатологов в спасении детей, рожденных преждевременно, до сих пор нет эффективного метода профилактики этой глобальной проблемы [81]. Раннее прогнозирование преждевременных родов позволит сократить количество преждевременных родов и связанных с ними осложнений у недоношенных детей в более позднем возрасте. Одним из возможных методов прогнозирования ПР является определение матриксных металлопротеиназ [110].

1.6 Матриксные металлопротеиназы, их биологическая роль

Научно доказана связь преждевременных родов с воспалительным процессом, который приводит к повышению сократительной активности миометрия и ремоделированию шейки матки. Активное участие в деградации внеклеточного матрикса шейки матки в процессе ее ремоделирования принимают матриксные металлопротеиназы [66].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, способных расщеплять компоненты внеклеточного матрикса соединительной ткани. Они экспрессируются как в физиологических ситуациях, так и патологических состояниях, связанных с воспалением [7]. ММП играют важное значение в таких процессах как эмбриогенез, морфогенез, воспаление, заживление ран, злокачественные новообразования [19]. Активно изучается роль ММП при ревматоидных артритах, остеоартритах, эндометриозе, аневризме аорты, периодонтитах, аутоиммунных поражениях кожи, атероматозе и язвообразовании [63].

ММП были первоначально описаны Джеромом Гроссом и Чарльзом Лапьером (1962), которые наблюдали деградацию тройной спирали коллагена под действием неизвестного фермента во время метаморфозы хвоста головастика. Этот фермент был назван интерстициальной коллагеназой (ММП-1). Позже в 1968 году она была выделена из кожи человека.

Источником ММП являются фибробласты, макрофаги, нейтрофилы. По специфичности ММП делятся на коллагеназы (ММП-1,-8,-13), желатиназы (ММП-2 и -9), стромелизины (ММП-3 и-10). При этом коллагеназы (ММП-1, -8, -13) расщепляют коллаген; стромелизины (ММП-3, -7, -10) расщепляют протеогликаны, фибронектин, коллаген IV, V; мишенью коллагеназ (ММП-2, -9) являются коллаген I, IV, V типа, эластин, протеогликаны и фибронектин (Рисунок 1) [78].



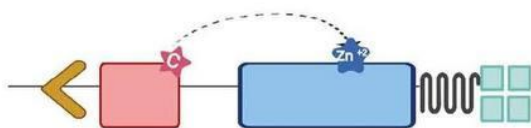
Рисунок 1 – Основные группы ММП

ММП млекопитающих делятся на две категории: секретируемые во внеклеточной среде и ММП, привязанные к мембране на поверхности клетки, называемые ММП мембранного типа (МТ-ММП) (Рисунок 2) [95].

СЕКРЕТИРУЕМЫЕ ММП

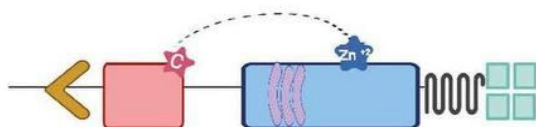
АРХЕТИПИЧНЫЕ ММП

ММП-1, ММП-3, ММП-8, ММП-10, ММП-12, ММП-13, ММП-19, ММП-20, ММП-27



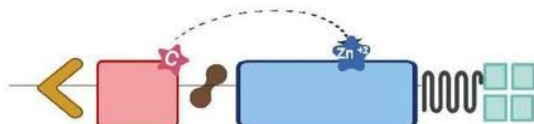
ЖЕЛАТИНАЗЫ

ММП-2, ММП-9



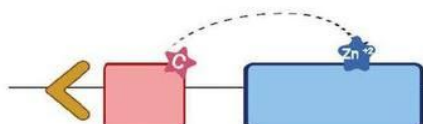
ФУРИН-АКТИВИРУЕМЫЕ ММП

ММП-11, ММП-21, ММП-28



МАТРИЛИЗИНЫ

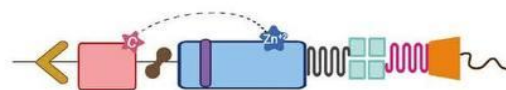
ММП-7, ММП-26



МЕМБРАННЫЕ ММП

ТРАНСМЕМБРАННЫЕ ММП ТИПА I

ММП-14 (MT1-ММП), ММП-15 (MT2-ММП), ММП-16 (MT3-ММП), ММП-24 (MT5-ММП)



ММП СВЯЗАННЫЕ С ГФИ-ЯКОРЕМ

ММП-17 (MT4-ММП), ММП-25 (MT6-ММП)



ТРАНСМЕМБРАННЫЕ ММП ТИПА III

ММП-23А, ММП-23В



	Сигнальный пептид
	Продомен
	Цистеиновый домен
	Ион цинка
	Каталитический домен
	Повторяющиеся участки фибронектина III
	Домены гемопексина
	Ig домен
	Цистеин
	Участок расщепления фурином
	Гибкий участок
	Стеблевая область
	Цитоплазматический хвост
	MT-петля
	ГФИ якорь
	Трансмембранный домен I
	Трансмембранный домен II

Рисунок 2 – Классификация матриксных металлопротеиназ
(<https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/cms/asset/fb1b4ff5-dac6-4877-a9c6-b607636e1991/dvdy398-fig-0001-m>.)

В настоящее время известно уже о 28 ММП. Однако у разных видов животных количество ММП разное. Так, у *Drosophila* выделена только 2 ММП, и поэтому она является отличной моделью для изучения функций ММП. У

почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans* известно 6 ММП, в то время как в геноме рыбок данио зарегистрировано 25 членов ММП. У млекопитающих 28 ММП, 24 из которых обнаружены у людей. Синтез ММП происходит в эндоплазматическом ретикулуме клетки, а активация в аппарате Гольджи [67]. Экспрессия ММП увеличивается под воздействием различных факторов: цитокинов (интерлейкин-1 и -6), факторов роста (трансформирующий фактор роста (TGF), фактора некроза опухолей (TNF α), фактора роста тромбоцитов (PDGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и некоторых гормонов. Неконтролируемая протеолитическая функция матриксных металлопротеиназ может усиливать клеточную инвазию и повреждение тканей, нарушая тканевой гомеостаз. Фактически, ММП участвуют в различных патологических процессах, таких как прогрессирование опухоли и метастазирование, фиброз или хроническое воспаление. Поэтому их активность находится под контролем ингибиторов. В данный момент известно о 4 ингибиторах ММП – Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMPs).

В настоящее время наиболее изучено значение ММП в развитии онкологических процессов. Известно, что ММП играют роль на всех этапах прогрессирования опухоли. Они влияют на множество биологических функций, включая модификацию сигнальных путей, регуляцию цитокинов, участвующих в иммунном ответе, и на рост опухоли, в частности, путем генерации Ангиогенеза [64].

Активность ММП в микроокружении опухоли возрастает из-за их роли в ремоделировании внеклеточного матрикса, регуляции биологической активности и доступности цитокинов и факторов роста. Однако в зависимости от вовлеченных ММП и участка ткани, где расположена опухоль, они также могут оказывать на опухоль подавляющее действие [127]. Примером этого являются ММП-8 и ММП-12, которые признаны противоопухолевыми металлопротеиназами. А ММП-11 оказывает двойное действие на опухоли. Она способствует прогрессированию роста опухоли путем ингибирования апоптоза и усиления инвазии раковых клеток. С другой стороны, на животных моделях было выявлено, что ММП-11 играет

негативную роль в предотвращении развития рака посредством подавления метастазирования [83]. Недавние исследования показали, что ММП-8, ММП-12, ММП-26 обеспечивают защитный эффект на разных стадиях прогрессирования рака. Кроме того, ММП-3, ММП-9 и ММП-19, которые были первоначально признанными проопухолевыми протеазами, могут также функционировать как защитные ферменты в некоторых специфических ситуациях [89].

Также ММП участвуют во всех процессах заживления ран. Во время воспаления нейтрофилы проникают в рану для защиты от инфекции и высвобождают ММП-8, которая необходима для очищения раневой поверхности от продуктов распада коллагена I типа. Исследования показали, что дефицит ММП-8 приводит к передаче сигналов через трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), прогрессированию воспалительного процесса и замедлению заживления ран [127]. В настоящее время активно ведется изучение роли ММП в эмбриогенезе. Правильные взаимодействия клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс жизненно важны для миграции клеток и формирования структур эмбриона позвоночных. ММП и их ингибиторы по-разному экспрессируются во время эмбриогенеза, регулируя ремоделирование внеклеточного матрикса и клеточные взаимодействия. Интересно отметить, что на ранних стадиях эмбрионального развития зародыши разных видов млекопитающих внешне трудно отличимы один от другого (Рисунок 3) [136].

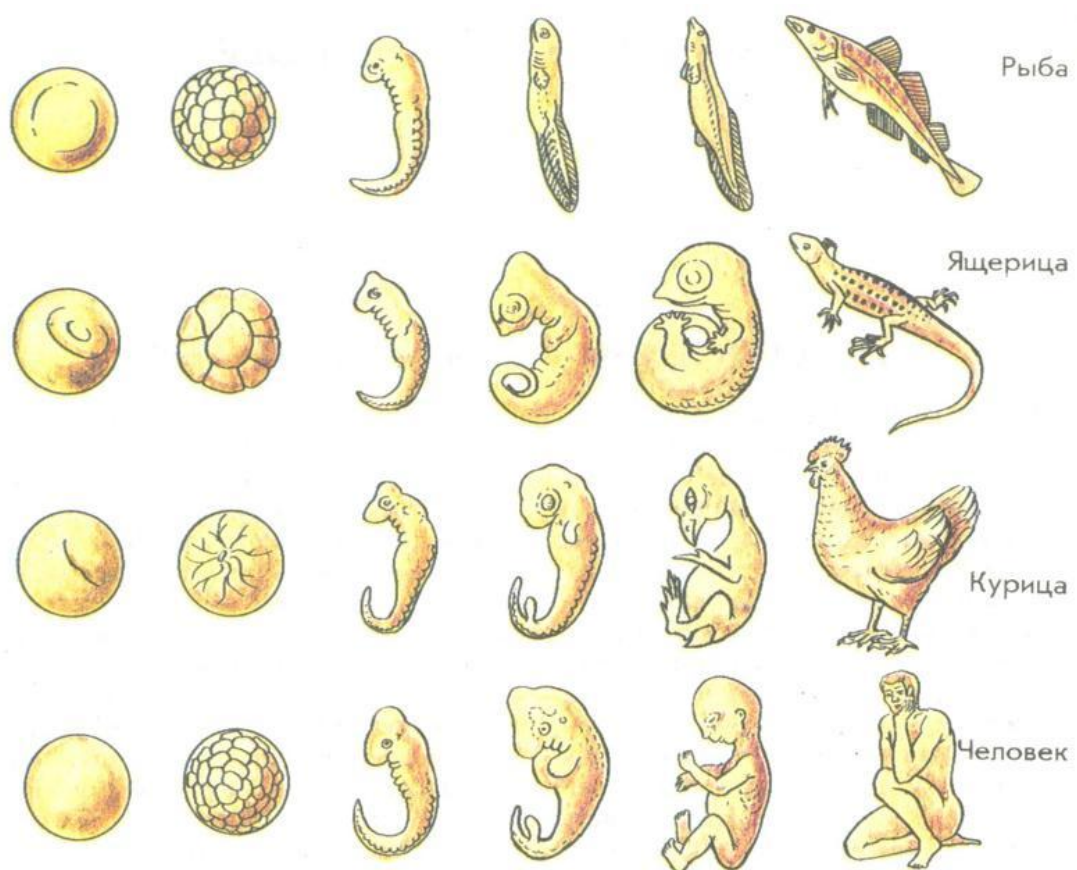


Рисунок 3 – Сходство в развитии зародышей хордовых
 (https://otvet.imgsmail.ru/download/66921397_ebda41b9a34210e0680496d4ff1824dc_800.jpg)

В 1828 году Карл фон Бэр сформулировал закон зародышевого сходства, который звучит следующим образом: «Чем более ранние стадии индивидуального развития сравниваются, тем больше сходства удастся обнаружить». Однако, несмотря на данное сходство зародышей, в последующем человек рождается без хвоста, без жабр и т.д. Почему это происходит? Важнейшее значение в данном вопросе эмбриогенеза имеют именно матриксные металлопротеиназы. Как уже упоминалось ранее, первая матриксная металлопротеиназа-коллагеназа была обнаружена при изучении резорбции хвоста головастика амфибий. Это открытие в биологии доказало важность ММП в remodelировании тканей в процессе эмбриогенеза [128].

Коллагенолитическая активность была обнаружена в других тканях, таких как жабры и кишечник, которая в значительной степени зависит от remodelирования внеклеточного матрикса во время эмбриогенеза [109]. На

примере изучения процесса гаструляции была доказана крайне важная роль ММП в процессе деления зародыша на зародышевые листки и формирования двухслойного зародыша - гаструлы. Именно ММП координируют этот процесс перемещения клеток. При дальнейшем формировании и развитии эмбриона ММП участвуют в различных морфогенетических процессах, которые требуют миграции клеток. Так, при формировании сердца ММП способствуют миграции мезенхимальных клеток путем разрушения коллагена IV типа, развивающихся эндокардиальных подушек, что приводит к образованию сердечных клапанов [93]. При формировании периферической нервной системы ММП играют крайне важную роль в формировании синапсов, а также являются ключевыми регуляторами направления роста аксонов во время их развития. ММП обеспечивают продвижение конуса роста аксонов за счет деградации внеклеточного матрикса, следовательно, облегчая удлинение аксонов и рост нервных волокон [91]. В акушерстве известно о роли ММП в процессах имплантации, ремоделировании спиральных артерий, созревании шейки матки, разрыве плодных оболочек, в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии.

Важнейшее значение имеют ММП в процессе инвазии трофобласта, поскольку именно в момент инвазии закладывается весь «успех» беременности, а в случае патологической инвазии – патогенетическое формирование таких осложнений беременности как «большие акушерские синдромы»: преэклампсия, преждевременные роды, плацентарная недостаточность [138].

Инвазия клеток трофобласта в строму эндометрия является важным процессом в формировании маточно-плацентарного комплекса и дальнейшего нормального течения беременности. Трофобласт и злокачественные опухоли используют одни и те же биохимические медиаторы для облегчения инвазии. К ним относятся экспрессия протеаз, таких как матриксные металлопротеиназы, которые разрушают внеклеточный матрикс, изменяется активность теломеразы и иммуносупрессивные условия окружающей среды. Таким образом, трофобласт был назван псевдораковой тканью [131]. Однако существуют значительные различия между этими двумя модельными системами. Инвазия клеток трофобласта

происходит сразу после имплантации эмбриона и контролируется как во времени, так и в пространстве. Этот процесс происходит только в течение первого и в начале второго триместров беременности и, как правило, не выходит за пределы миометрия. Временный контроль приводит к пику проникновения трофобласта в материнские ткани матки примерно до 12-й недели беременности и после этого снижается. Пространственный контроль ограничивает глубину инвазии трофобласта до децидуальной оболочки и внутренней трети миометрия. Нарушение регуляции процесса инвазии трофобласта может привести ко многим осложнениям беременности. Чрезмерная инвазия трофобласта может привести к аномально глубокой маточно-плацентарной инфильтрации, ведущей к полному и неполному врастанию плаценты (в зависимости от глубины инвазии) и даже к хориокарциноме. Напротив, недостаточная инвазия связана с формированием «больших акушерских синдромов» [57, 138].

Роль матриксных металлопротеиназ в генезе преждевременных родов до конца не изучена. Доказано, что основной причиной спонтанных преждевременных родов является воспаление [75]. Многие клинические исследования показали, что бактериальные и вирусные инфекции способствуют развитию спонтанных преждевременных родов, однако точный механизм, приводящий к преждевременному прерыванию беременности пока недостаточно изучен. Цитокины активируют клетки, секретирующие матриксные металлопротеиназы, а те в свою очередь моделируют воспаление, регулируя биодоступность и активность цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также целостность физических тканевых барьеров. Важнейшим условием наступления как своевременных, так и преждевременных родов, является ремоделирование шейки матки [73, 96].

Шейка матки образована в основном соединительной тканью и на 10-15% гладкой мускулатурой. Коллаген является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса шейки матки. Именно «жесткая структура» коллагена позволяет шейке матки во время беременности выполнять важнейшую функцию удержания плодного яйца в полости матки. При созревании шейки матки

основными гистологическими и биохимическими изменениями являются деградация коллагеновых и эластических волокон, увеличение притока жидкости и развитие местной воспалительной реакции [52]. Матриксные металлопротеиназы, секретируемые стромальными клетками, фибробластами, фагоцитами, лимфоцитами и гладкими мышцами, играют ключевую роль в процессе «созревания» шейки матки [115, 69]. Под действием провоспалительных цитокинов запускается каскад реакций, приводящих к размягчению и укорочению шейки матки. ИЛ-1 β и ФНО- α стимулируют продукцию матриксных металлопротеиназ, в то время как ММП-1, ММП-3, ММП-8 разрушают коллаген I, II и III типа, а ММП-9 расщепляет коллаген IV типа [9]. Процесс разрушения вызывает изменения в структурной организации коллагена — от плотно упакованных крупных фибрилл с небольшим количеством промежуточного материала внеклеточного матрикса до небольших, более дисперсных и беспорядочно ориентированных пучков коллагена (Рисунок 4). Данные изменения приводят к созреванию шейки матки, ее укорочению и раскрытию.

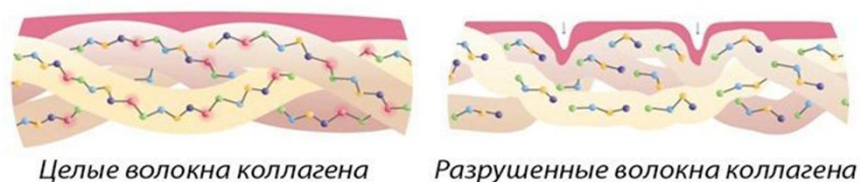


Рисунок 4 – Изменения структуры коллагена (<https://www.lunifera.ru/blog/wp-content/uploads/2017/10/volokna.jpg>)

В течении всей беременности ММП-1 и ММП-2 экспрессируются клетками шейки матки, а их содержание в цервикальной жидкости возрастает как при угрожающих преждевременных родах, так и накануне своевременных родов. В отличие от остальных, ММП-9 обнаруживается исключительно в нейтрофилах и активируется в период созревания шейки матки. По-видимому, именно ММП-9 является ключевой коллагеназой, участвующей в преждевременном и/или своевременном ремоделировании шейки матки. Именно по причине того, что

ММП-9 не экспрессируется в цервикальный секрет при неосложненной беременности, обнаружение ее в шейке матки может быть маркером угрожающих преждевременных родов [43].

1.7 Матриксная металлопротеиназа-9 и ее роль в генезе преждевременных родов

Во время неосложненной беременности не происходит изменения концентрации ММП-9 в плазме крови матери до начала родов. С началом родовой деятельности, как своевременной, так и преждевременной, отмечается повышение концентрации ММП-9 в плазме крови роженицы. В когортном исследовании José Duran-Chávez и соавторами (2021) показана корреляция между концентрацией ММП-2 и ММП-9 в плазме крови и риском преждевременных родов: у пациенток с угрожающими ПР этот показатель был выше почти в три раза, чем в контрольной группе. При исследовании беременных женщин с преждевременными родами в анамнезе наблюдалось повышение ММП-9 в цервикально-вагинальной жидкости [111].

Во многих исследованиях отмечалось повышение ММП-9 при преждевременном разрыве плодных оболочек. При этом были установлены значительно более высокие активные концентрации ММП-9 в амниотической жидкости. Увеличение ММП-9 приводит к запуску полного каскада воспаления и деградации внеклеточного матрикса, что приводит к разрыву плодной оболочки [105].

Принимая во внимание результаты предыдущих исследований и значимость полученных результатов, целесообразно проведение дальнейшего изучения ММП-9 как маркера угрожающих преждевременных родов. Это может быть важно и полезно в прогнозировании и их ранней диагностики, что позволит своевременно начать терапию угрожающих ПР, пролонгировать беременность и улучшить перинатальные и отдаленные исходы ПР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационное исследование было выполнено в период с 2022 по 2024 год на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор И.В. Игнатко. Клинический этап работы проведен на базе акушерского отделения патологии беременности в перинатальном центре ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – доктор медицинских наук, профессор В.Н. Галкин, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи – кандидат медицинских наук – Сарахова Д.Х.). Иммунологические исследования цервикагинальной жидкости и плазмы крови производились на базе «Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», директор института - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Свитич Оксана Анатольевна. Проведение исследования было рассмотрено и одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (выписка из протокола ЛЭК от 03.11.2022 г. № 22-22), а также согласовано с локально этическим комитетом ГКБ им С.С. Юдина (выписка из протокола №9 от 13.12.2022 г).

Нами был проведен расчет оптимального размера выборки исследования для достижения статистической мощности 80% по методике К.А. Отдельновой [23].

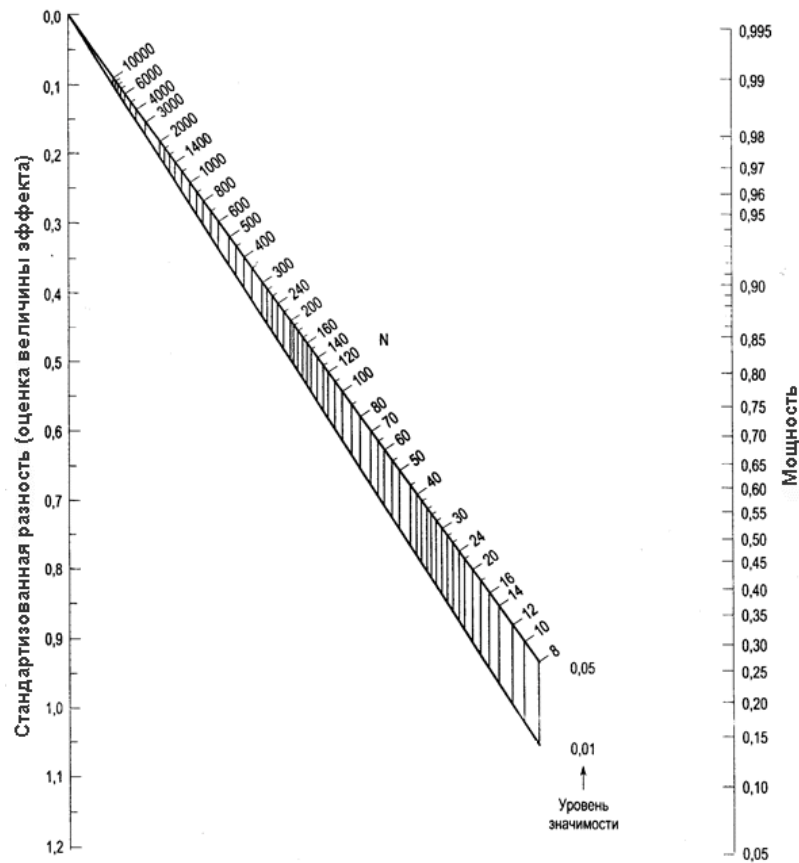


Рисунок 5 – Номограмма Альтмана

(число всех исследуемых случаев определяется на пересечении линии, соединяющей значения мощности и стандартизованной разности, и линии, соответствующей заданному уровню значимости)

На основании данных расчетов необходимый размер выборки должен составить 100-120 человек (Рисунок 5).

Нами было проведено проспективное сравнительное когортное нерандомизированное исследование 239 беременных женщин, которые обращались за медицинской помощью в приемное отделение перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». В основную группу исследования были включены 93 пациентки с признаками угрожающих преждевременных родов на сроках гестации 24 недели - 31 неделя и 6 дней беременности. В последующем эти пациентки основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от выбранной токолитической терапии:

1-ая подгруппа - 48 женщин, получавших гексопреналин;

2-я подгруппа - 45 женщин, получавших индометацин.

Группу контроля составили 146 пациенток с физиологическим течением беременности на тех же гестационных сроках.

Критериями постановки диагноза угрожающих преждевременных родов, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» (2024 год) было наличие тянущих болей внизу живота, повышение тонуса матки и укорочение шейки матки по данным УЗ-цервикометрии ≤ 25 мм. Гестационный срок определялся по первому дню последней менструации, а также на основании первого ультразвукового скринингового исследования (11-13 недель 6 дней). При нерегулярном менструальном цикле срок беременности определяли только по результатам ультразвукового исследования матки и плода. В случаях, когда отсутствовали сведения о дате менструации и УЗИ до 13 недель и 6 дней, срок определялся по данным последующих УЗИ.

Дизайн нашего диссертационного исследования представлен на рисунке 6.



Рисунок 6 – Дизайн диссертационного исследования

Критериями включения пациенток в основную группу исследования были:

- возраст пациентки старше 18 лет
- согласие пациентки на участие в исследовании

- одноплодная самопроизвольная беременность
- срок гестации 24 недели - 31 неделя 6 дней
- признаки угрожающих преждевременных родов
- укорочение шейки матки ≤ 25 мм по данным цервикометрии.

Критериями включения пациенток в контрольную группу исследования являлись:

- возраст пациентки старше 18 лет
- согласие пациентки на участие в исследовании
- одноплодная самопроизвольная беременность
- неотягощенный акушерско-гинекологический анамнез
- срок гестации 24 недели -31 неделя и 6 дней
- отсутствие признаков угрожающих преждевременных родов.

Критериями невключения пациенток в исследование были:

- Многоплодная беременность
- Беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий
- Патологические выделения из половых путей на момент забора биоматериала
- Наличие острых или обострение хронических инфекционных заболеваний
- Преждевременное излитие околоплодных вод
- Онкологические заболевания в момент проведения исследования
- Срок беременности менее 24 недель и более 31 недель 6 дней
- Тяжелая соматическая патология и обострение хронических заболеваний
- Преэклампсия и ее осложнения
- Хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода

Критерием исключения пациентов из исследования был только отказ от участия в исследовании.

В соответствии с критериями включения, при поступлении всем пациенткам проводился анализ клинико-anamнестических и клинико-лабораторных данных: сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, анализ течения настоящей беременности, бактериологическое исследование отделяемого

цервикального канала. Выполнялись инструментальные исследования: ультразвуковая цервикометрия, ультразвуковое исследование плода и доплерометрических показателей кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном комплексе. Были проанализированы акушерские и перинатальные исходы беременности и родов.

Диагноз «угрожающие преждевременные роды» формировался на основании жалоб на тянущие боли внизу живота, повышение тонуса матки, а также укорочения шейки матки менее 25 мм по данным цервикометрии. После постановки диагноза всем пациенткам производился забор венозной крови и цервикалоагинальной жидкости для проведения иммунологического исследования. Ведение беременности и родов было проведено в соответствии с приказом министерства здравоохранения РФ 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (от 20.10.2020), клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Нормальная беременность» (2023 год), «Нормальные роды (роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании)» (2024), «Преждевременные роды» (2024 год).

У всех беременных женщин производился подробный сбор анамнеза, клиничко-лабораторные исследования, инструментальные исследования (УЗ исследование матки и плода, доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового-плацентарного кровотока, УЗ-цервикометрия, кардиотокография плода), в соответствии с приказом министерства здравоохранения РФ 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (от 20.10.2020).

При поступлении в стационар в рамках проводимого исследования производился забор цервикалоагинальной жидкости во время стандартного осмотра шейки матки в зеркалах стерильным одноразовым гинекологическим зеркалом. Для забора цервикалоагинальной жидкости использовался одноразовый стерильный универсальный зонд типа А-3. Зонд вводился в цервикальный канал на 2 см, и после оставался в зеве в течение 10-15 секунд, чтобы он впитал достаточное количество

отделяемого, далее наконечник зонда помещался в эппендорф с физиологическим раствором. Также при поступлении производился забор венозной крови в пробирки с активатором свертывания. После производилось центрифугирование крови, и полученную плазму разливали в эппендорфы в объеме 0,7 мл. плазму и цервикальную жидкость замораживали до проведения последующего этапа исследования.

Всем беременным женщинам с признаками угрожающих преждевременных родов после госпитализации в стационар была проведена токолитическая терапия гексопреналином или индометацином, а также профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном (согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» от 2024 года). Токолитическая терапия гексопреналином осуществлялась посредством внутривенной инфузии с применением инфузомата по схеме (согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» от 2020 года): внутривенно 0,075 мкг/мин непрерывно на 48 часов. Максимальная суточная доза 430 мкг. Индометацин применяли по схеме (согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» от 2024 года): 100 мг ректально, затем по 25 мг перорально каждые 6 часов (не более 48 часов). После завершения токолитической терапии забор цервикальной жидкости и плазмы крови повторялся. У женщин контрольной группы материал был взят только один раз при поступлении в стационар.

Пациентки основной группы находились под наблюдением с момента госпитализации в родильный дом и выявления угрозы преждевременных родов до момента родоразрешения. Женщины контрольной группы наблюдались от момента забора биоматериала до наступления родов.

2.2 Общеклиническая характеристика исследуемых групп

В нашем исследовании участвовало 239 беременных на сроках 24 недели – 31 неделя и 6 дней беременности. Из них основную группу составили - 93 беременные с признаками угрожающих преждевременных родов и контрольную - 146 женщин с физиологическим течением беременности.

Средний возраст беременных основной и контрольной групп статистически не различался и составил 31 год (26; 34) и 28 лет (25; 36) соответственно.

Осложненный соматический анамнез у беременных основной группы встречался у 78 (83%) женщин, что в 9,3 раз чаще, чем в контрольной группе 13 (8,9%); ($p=0,001$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Особенности соматического анамнеза пациенток основной и контрольной групп

	Основная группа (n=93)	Контрольная группа (n=146)	Статистическая значимость (p)
ОСА (отягощенный соматический анамнез), абс. (%)	78 (83,8%)	13 (8,9%)	$p=0,001$
Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%)	5 (5,3%)	1 (0,68%)	$p=0,03$
Синусовая тахикардия, абс. (%)	2 (2,1%)	0 (0%)	$p=0,15$
Синусовая аритмия, абс. (%)	2 (2,1%)	0 (0%)	$p=0,15$
Наджелудочковая экстрасистолия, абс. (%)	2 (2,1%)	0 (0%)	$p=0,15$
Желудочковая экстрасистолия, абс. (%)	1 (1%)	0 (0%)	$p=0,38$
Пролапс митрального клапана, абс. (%)	2 (2,1%)	0 (0%)	$p=0,15$
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс. (%)	8 (8,6%)	3 (2%)	$p=0,02$
Генетическая тромбофилия, абс. (%)	5 (5,3%)	0 (0%)	$p=0,003$
Язвенная болезнь желудка, абс. (%)	3 (3,2%)	0 (0%)	$p=0,05$

Продолжение Таблицы 2

Хронический панкреатит, абс. (%)	3 (3,2%)	1 (0,68%)	p=0,05
Хронический гастрит, абс. (%)	9 (9,6%)	2 (1,3%)	p=0,01
Хронический пиелонефрит, абс. (%)	9 (9,6%)	3 (2%)	p=0,01
Хронический цистит, абс. (%)	6 (6,4%)	1 (0,68%)	p=0,01
Заболевания щитовидной железы, абс. (%)	5 (5,3%)	1 (0,68%)	p=0,03
Миопия, абс. (%)	19 (20,4%)	3 (2%)	p=0,001
Нарушение жирового обмена (ИМТ > 30 кг/м ²), абс. (%)	17 (18,2%)	4 (2,7%)	p=0,001

Заболевания сердечно-сосудистой системы чаще встречались в основной группе. Так, хроническая артериальная гипертензия чаще встречалась в основной группе у 5 (5,3%) беременных, в группе контроля только у 1 (0,68%) женщины был данный диагноз (p=0,03). Нарушение ритма отмечалось у 9 (9,6%) пациенток: синусовая тахикардия 2 (2,1%) и синусовая аритмия 2 (2,1%), наджелудочковая экстрасистолия 2 (2,1%), желудочковая экстрасистолия 1 (1%).

У 5 (5,3%) беременных с угрожающими преждевременными родами была выявлена генетическая тромбофилия, в связи с чем данные пациентки получали терапию низкомолекулярными гепаринами в эквивалентных дозировках.

Заболевания пищеварительной системы в группе контроля были в 7,8 раз реже, чем в основной группе: 15 (16,1%) против 3 (2,05%) в контрольной группе (p=0,001). Хронический гастрит был в 7,3 раза чаще выявлен в основной группе (9 (9,6%) и 2 (1,3%), соответственно; p=0,01). Среди остальных заболеваний пищеварительной системы не было отмечено статистически значимых различий.

В основной группе статистически значимо чаще выявлялись различные заболевания мочевыделительной системы: 14 (15%), а группе контроля у 3 (2%) (p=0,001). Из них хронический пиелонефрит был у 9 (9,6%) женщин основной группы, что в 4,8 раз чаще в сравнении с контрольной группой (3 (2%) (p=0,01). Хронический цистит в основной группе был выявлен у 6 (6,4%), в контрольной группе данное заболевание встречалось в 9,4 раза реже 1 (0,68%), (p=0,01).

Снижение функций щитовидной железы отмечено только у беременных основной группы 5 (5,3%), в связи с чем они принимали препараты левотироксина натрия ($p=0,03$).

Нарушение жирового обмена ($ИМТ >30 \text{ кг/м}^2$) наблюдалось у 17 (18,2%) пациенток основной группы, в то время как среди контрольной группы данное нарушение отмечено в 6,7 раз реже и было только у 4 (2,7%) беременных.

У беременных основной и контрольной групп не было отмечено вредных привычек.

Анализ менструальной функции не показал статистически значимых различий. Средний возраст начала менструации в обеих группах не отличался и составил 12,6 лет.

При изучении гинекологического анамнеза у беременных с признаками угрожающих преждевременных родов отягощенный гинекологический анамнез встречался чаще в 8,6 раз, чем в группе контроля (49 (52,8%) против 9 (6,1%); ($p=0,001$) (Таблица 3). Анализ гинекологического анамнеза показал статистически значимые отличия: дисфункция яичников в основной группе встречалась у 11 (11,8%) беременных женщин, что в 16,8 раз чаще, чем в контрольной группе 1 (0,7%) ($p=0,001$).

Таблица 3 – Гинекологический анамнез основной и контрольной групп

	Основная группа (n=93)	Контрольная группа(n=146)	Статистическая значимость (p)
Отягощенный гинекологический анамнез, абс. (%)	49 (52,8%)	9 (6,1%)	$p=0,001$
Дисфункция яичников, абс. (%)	11 (11,8%)	1 (0,7%)	$p=0,001$
Эктопия шейки матки, абс. (%)	27 (29%)	6 (4,1%)	$p=0,001$
Полип эндометрия, абс. (%)	8 (8,6%)	4 (2,7%)	$p=0,06$
Полип цервикального канала, абс. (%)	4 (4,3%)	0 (0%)	$p=0,02$
Миома матки, абс. (%)	8 (8,6%)	0 (0%)	$p=0,001$

Продолжение Таблицы 3

СПКЯ, абс. (%)	2 (2,2%)	0 (0%)	p=0,15
Эндометриоз, абс. (%)	2 (2,2%)	0 (0%)	p=0,15
Доброкачественные новообразования яичников, абс. (%)	7 (7,5%)	0 (0%)	p=0,006
Фиброаденома молочной железы, абс. (%)	2 (2,2%)	0 (0%)	p=0,15

Достоверно чаще отмечена эктопия шейки матки. У основной группы данный диагноз был в 7 раз чаще, чем в группе контроля: 27 (29%) и 6 (4,1%), соответственно, ($p=0,001$). При проведении анализа гинекологического анамнеза также были выявлены и другие патологии: миома матки была у 8 (8,6%) беременных основной группы, в сравнении с контрольной, где миома не встречалась ($p=0,001$). Полип эндометрия был у 8 (8,6%) беременных основной группы и у 4 (2,7%) беременных контрольной группы ($p=0,06$). Доброкачественные кисты яичника были в анамнезе у 7 (7,5%) беременных основной группы и отсутствовали у беременных контрольной группы ($p=0,006$). У 2 (2,2%) пациенток из основной группы в анамнезе была фиброаденома молочной железы. Синдром поликистозных яичников отмечен в анамнезе у 2 (2,2%) беременных основной группы.

При анализе репродуктивного анамнеза повторные роды в контрольной группе 79 (54,1%) встречались в 1,3 раза чаще, чем в основной группе 38 (40,9%). В основной группе из 61 (65,6%) повторнобеременных повторнородящих было 38 (40,9%). (Таблица 4).

Таблица 4 – Данные репродуктивного анамнеза основной и контрольной групп

	Основная группа (n=93)	Контрольная группа (n=146)	Статистическая значимость (p)
Первобеременные, абс. (%)	32 (34,4)	52 (35,6)	p=0,8
Повторнобеременные, абс. (%)	61 (65,6)	94 (64,4)	

Продолжение Таблицы 4

Первородящие, абс. (%)	55 (59,1)	67 (45,9)	p=0,04
Повторнородящие, абс. (%)	38 (40,9)	79(54,1)	

При анализе акушерского анамнеза каждая третья беременность в основной группе заканчивалась самопроизвольным выкидышем, в контрольной группе только у 3 пациенток в анамнезе был самопроизвольный выкидыш (Таблица 5).

Таблица 5 – Отягощенный акушерский анамнез основной и контрольной групп

	Основная группа (n=93)	Контрольная группа(n=146)	Статистическая значимость (p)
Отягощенный акушерский анамнез, абс. (%)	43 (46,2%)	11 (7,5%)	p=0,001
Искусственный аборт, абс. (%)	14 (15%)	8 (5,4%)	p=0,01
Внематочная беременность, абс. (%)	3 (3,2%)	1 (0,7%)	p=0,3
Самопроизвольный выкидыш, абс. (%)	29 (31,1%)	4 (2,7%)	p=0,001
Преждевременные роды до 32 недель в анамнезе, абс. (%)	8 (8,6%)	0 (0%)	p=0,001
Рубец на матке после операции кесарева сечения, абс. (%)	9 (9,7%)	1 (0,7%)	p=0,001

Частота искусственного прерывания беременности на сроке до 12 недель по желанию женщины в основной группе была в 2,7 раз выше, чем в контрольной 14 (15%) и 8 (5,4%), соответственно. Частота внематочной беременности статистически значимо не различалась между группами. Рубец на матке после операции кесарева сечения в основной группе встречался у 9 (9,7%) пациенток, а в контрольной группе в 13 раз реже (1 (0,7%); (p=0,001).

2.3 Методы исследования

Всем пациенткам проводили тщательный сбор анамнеза, клинико-лабораторные, инструментальные и специальные методы исследования. Специальные методы включали иммунологические исследования плазмы крови и цервикагоинальной жидкости с определением концентрации ММП-9.

Обследование проводилось в соответствии с приказом министерства здравоохранения РФ 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (от 20.10.2020), клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Нормальная беременность» (2023 год), «Преждевременные роды» (2024 год).

Данное исследование было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (выписка из протокола ЛЭК от 03.11.2022 г. № 22-22).

2.3.1 Общеклинические методы исследования

У всех беременных при поступлении мы проводили подробный сбор анамнеза. Изучали течение данной беременности. Повышенное внимание уделялось изучению предыдущих беременностей и их исходов, наличие преждевременных родов в анамнезе, неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, аборт. Также проводили объективный осмотр, включающий в себя оценку состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем по всем правилам пропедевтики.

Проводилась оценка роста и веса беременных, рассчитывали ИМТ по стандартной схеме ($ИМТ = m/h^2$, где m -масса тела в килограммах, h -рост в метрах).

Далее проводили наружное акушерское исследование: определялось положение и предлежание плода, его сердцебиение и двигательная активность, производилась пальпация матки (болезненность, повышение тонуса).

Срок беременности определялся по первому дню последней нормальной менструации и\или по данным 1 скринингового УЗИ. При нерегулярном менструальном цикле срок беременности определялся только по ультразвуковому исследованию матки и плода. Если отсутствовали сведения о дате последней менструации и УЗИ до 13 недель и 6 дней, срок определялся по данным других УЗИ.

При поступлении всем пациенткам выполняли гинекологический осмотр шейки матки в зеркалах с оценкой состояния стенок влагалища и характера выделений из половых путей. Также производили забор венозной крови для определения группы крови, биохимического и клинического анализа крови, посев на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам.

2.3.2 Ультразвуковая диагностика

При поступлении в приемное отделение роддома всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование матки и плода, оценку маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока по стандартной методике, а также УЗИ-цервикометрию.

Трансвагинальную ультразвуковую цервикометрию проводили после опорожнения мочевого пузыря в положении пациентки лежа на спине. Датчик располагали в переднем своде влагалища, измеряя длину шейки матки с помощью трансвагинального ультразвукового зонда в режиме реального времени. Расстояние между внутренним и наружным зевом принимали за длину цервикального канала. Сагитальный срез получали при визуализации трех анатомических ориентиров: внутреннего зева, наружного зева и цервикального канала. Изображение было увеличено при одновременной визуализации трех ориентиров. Эту процедуру повторяли 3 раза, и наиболее короткое расстояние, при измерении принимали за длину шейки матки.

2.3.3 Медикаментозная терапия

Всем пациенткам основной группы проводилась медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» (2020 год), «Преждевременные роды» (2024 год). После получения письменного информированного согласия все беременные распределялись по подгруппам случайным образом при отсутствии противопоказаний к проведению токолитической терапии.

Все пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы, в первой подгруппе при отсутствии противопоказаний токолитическая терапия гексопреналином осуществлялась посредством внутривенной инфузии с применением инфузомата по схеме (согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» от 2020 года): внутривенно 0,075 мкг/мин непрерывно на 48 часов. Максимальная суточная доза 430 мкг. Токолиз проводился под контролем АД и ЧСС матери, а также под контролем сердцебиения плода. У беременных с сахарным диабетом производился контроль глюкозы. Также осуществляли мониторинг ЭКГ до и во время токолиза. Пациентки второй подгруппы при отсутствии противопоказаний получали токолитическую терапию индометацином по схеме (согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» от 2024 года): начальная доза 100 мг ректально (суппозитории), затем по 25 мг перорально каждые 6 часов (не более 48 часов)

С целью антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода всем беременным вводили дексаметазон по 12 мг внутримышечно двукратно с интервалом 24 часа (общая курсовая доза 24 мг), что соответствует клиническим рекомендациям (Министерство здравоохранения РФ «Преждевременные роды» от 2024 года).

2.3.4 Оценка состояния новорожденного

Оценка состояния новорожденного проводилась неонатологом или детским реаниматологом, в зависимости от срока родоразрешения и состояния новорожденного, (в соответствии со стандартами первичной реанимационной помощи новорожденным).

Оценка осуществлялась: стандартно по шкале Апгар с фиксацией показателей на первой и пятой минуте жизни новорожденного: 8-10 баллов расценивалось, как нормальное состояние, 4-7 баллов – средние или умеренные нарушения, требующие контроля врача в условиях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, 0-3 балла – тяжелая асфиксия, необходима экстренная реанимация [13].

При выявлении дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных дополнительно применялась шкала оценки дыхания по Сильверману. Всем новорожденным производилось стандартное измерение антропометрических показателей, включающих: массу тела, длину тела, окружности головки и груди.

2.3.5 Специальные методы исследования

Всем исследуемым производился забор цервикагоинальной жидкости и плазмы крови для проведения иммунологического анализа, чтобы определить значение концентрации ММП-9.

При поступлении в приемном отделении производился забор цервикагоинальной жидкости во время осмотра шейки матки в зеркалах при помощи стерильного универсального зонда. Зонд вводился в цервикальный канал и после оставался в зеве в течение 10-15 секунд, чтобы он впитал достаточное количество отделяемого, далее наконечник зонда помещался в эппендорф с физиологическим раствором, далее производился забор венозной крови в пробирки с активатором свертывания. После проводилось центрифугирование крови, и

полученную плазму разливали в эппендорфы в объеме 0,7 мл. Плазму и цервикальную жидкость замораживали до проведения исследования.

Для определения концентрации белка ММП-9 был применён иммуноферментный анализ. Для его проведения использовались стандартные наборы для иммуноферментной диагностики фирмы FineTest «Human MMP-9 (Matrix Metalloproteinase 9) ELISA Kit» строго в соответствии с инструкцией к наборам. Концентрации белка оценивались в плазме крови и в смывах из цервикального канала.

2.4 Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Microsoft Office Excel 2016 и программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при количестве исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при количестве исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1;Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при

значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10)

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t- критерия Уэлча.

Оценку корреляционной связи (направления и тесноты) между двумя количественными переменными выполняли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Пороговое значение количественного признака в точке cut-off определялось по максимальному значению индекса Юдена.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности течения настоящей беременности

С целью изучения ММП-9, как возможного маркера преждевременных родов нами нами проведено нерандомизированное проспективное сравнительное когортное исследование в которое включены 239 беременных женщин. Основную группу составили 93 пациентки с признаками угрожающих преждевременных родов на сроках гестации 24 - 31 неделя 6 дней.

Пациентки основной группы получали токолитическую терапию, в связи с чем были разделены на две подгруппы. Первая подгруппа составила 48 беременных женщин, которые получали токолитическую терапию гексопреналином. Вторая подгруппа составила 45 беременных, получавших индометацин.

Контрольную группу составили 146 пациенток с физиологическим течением беременности на тех же гестационных сроках.

Всем исследуемым проводилось исследование концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости и плазмы крови.

При анализе акушерского анамнеза выявлены статистически значимые различия в частоте осложнений при текущей беременности: в основной группе у 37 (40%) беременных, и лишь у 6 (4,1%) беременных контрольной группы ($p=0,001$); (Таблица 6).

Таблица 6 – Осложнения данной беременности

	Основная группа (n=93)	Контрольная группа(n=146)	Статистическая значимость (p)
Осложнения во время беременности, абс. (%)	37 (40%)	6 (4,1%)	$p=0,001$
Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%)	10 (10,75%)	4 (2,7%)	$p=0,01$

Продолжение Таблицы 6

Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	10 (10,75%)	0 (0%)	p=0,001
ОРВИ во время беременности, абс. (%)	24 (25,8%)	5 (3,4%)	p=0,001
Железодефицитная анемия, абс. (%)	23 (24,7%)	8 (5,4%)	p=0,001

Гестационная артериальная гипертензия была выявлена у 10 (10,75 %) беременных основной группы и только у 4 (2,7%) беременной в контрольной группе. В 4,57 раз чаще встречалась железодефицитная анемия (ЖДА) в основной группе, в сравнении с контрольной группой: в основной группе у 23 (24,7%), а в группе контроля у 8 (5,4%) беременных (p=0,001).

Ацетилсалициловую кислоту для профилактики преэклампсии принимали 9 (9,6%) пациенток основной группы и 1 (0,68%) пациентка контрольной группы. Умеренной и тяжелой преэклампсии не было зафиксировано в обеих группах.

У 10 (10,75%) из 93 пациенток основной группы развился гестационный сахарный диабет (ГСД), при этом сахарный диабет I и II типа не встречался в обеих группах. У 8 из 10 беременных с ГСД показатели глюкозы были скорректированы с помощью диетотерапии, а 2 из 10 пациенток получали инсулин для коррекции ГСД (p=0,001)

Острыми респираторными вирусными инфекциями во время беременности чаще болели женщины основной группы 24 (25,8%), в то время в контрольной группе ОРВИ встречались в 7,5 раз реже 5 (3,4%); (p=0,001).

Более чем у половины пациенток с угрожающими ПР (47 (50,5%) обнаружены нарушения микробиоценоза влагалища по данным бактериологического исследования цервикаловгинальной жидкости. В то время как данные нарушения в контрольной группе были обнаружены только у 10 (6,9%) беременных (p=0,001) (Таблица 7).

Таблица 7 – Анализ бактериологического исследования цервикагинальной жидкости

	Основная группа (n=93)	Контрольная группа (n=146)	Статистическая значимость (p)
Нормальная микрофлора, абс. (%)	47 (50,5%)	136 (93,1%)	p=0,001
<i>Enterococcus faecalis</i> , абс. (%)	18 (19,4%)	6 (4,1%)	p=0,001
<i>Escherichia coli</i> , абс. (%)	6 (6,5%)	1 (0,7%)	p=0,015
<i>Staphylococcus coagulase negative</i> , абс. (%)	18 (19,4%)	3 (2,1%)	p=0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , абс. (%)	6 (6,5%)	0 (0%)	p=0,003
<i>Candida albicans</i> , абс. (%)	10 (10,8%)	0 (0%)	p=0,001
<i>Streptococcus agalactiae</i> , абс. (%)	9 (9,7%)	0 (0%)	p=0,001

При бактериологическом исследовании цервикагинальной жидкости в основной группе выявлены условно-патогенные микроорганизмы. Частота обнаружения *Enterococcus faecalis* у беременных основной группы составила 18 (19,4%), что в 3 раза чаще, чем в контрольной группе 6 (4,1%), (p=0,001). *Escherichia coli* также чаще встречалась в основной группе 6 (6,5%), чем в группе контроля 1 (0,7%), (p=0,015). *Staphylococcus coagulase negative* определялся у 18 (19,4%) беременных основной группы, что было в 3 раза чаще, чем у беременных контрольной группы 3 (2,1%), (p=0,001). *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* и грибы рода *Candida* выявлены только у пациенток основной группы.

Таким образом, для пациенток с преждевременными родами была характерна высокая частота таких осложнений беременности, как гестационная артериальная гипертензия, железодефицитная анемия, гестационный сахарный диабет, ОРВИ. При бактериологическом исследовании цервикальной жидкости почти у половины беременных с угрожающими ПР была выявлена условно-патогенная микрофлора, тогда как в контрольной группе только у 6,9%.

3.2 Характеристика акушерских и перинатальных исходов

Медиана сроков обращения в группах практически не отличалась и составила 27 (25;29) недель в основной группе и 26 (25;28) недель в контрольной группе.

При оценке длины шейки матки на момент госпитализации были выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$). Медиана длины шейки матки при поступлении в основной группе составила 20,00 мм ($Q_1 - Q_3$ 19,00 – 23,00), а в контрольной группе 28 мм ($Q_1 - Q_3$ 26,00-32,00).

Медиана сроков родоразрешения в основной и контрольной группе была одинаковой и составила 39 недель (Q_1-Q_3 38 – 40).



Рисунок 7 – Сроки родоразрешения в основной группе

У 15 (16,1%) пациенток основной группы беременность завершилась преждевременными родами (Рисунок 7). В контрольной группе у всех 146 пациенток роды наступили своевременно. При этом роды через естественные

родовые пути произошли у 78 (83,9%) женщин основной группы, а в группе контроля у 133 (91,1%). Оперативные роды в основной группе составили 16,1%, а в группе контроля 8,9%.

Таблица 8 – Анализ показаний для оперативного родоразрешения в основной и контрольной группах

	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость (p)
Общее число оперативных родов	15 (16,1%)	13 (8,9%)	p=0,13
Наличие двух и более рубцов на матке после операции кесарева сечения	6 (40%)	1 (7,6%)	p=0,02
тазовое предлежание плода при его массе менее 2500 г	1 (6,6%)	0 (0%)	p=0,3
Осложненная миопия	4 (26,6%)	5 (38,4%)	p=0,7
дистресс-синдром плода, сопровождающийся сомнительным и\или патологическим типом КТГ	4 (26,6%)	2 (15,3%)	p=0,1
клинически узкий таз	0 (0%)	3 (23%)	p=0,2
некорректируемые нарушения сократительной деятельности матки, не сопровождающиеся дистрессом плода	0 (0%)	2 (15,3%)	p=0,5

Показаниями для оперативного родоразрешения в основной группе являлись: два и более рубцов на матке после операции кесарева сечения в анамнезе (6), тазовое предлежание плода при его массе менее 2500 г (1), осложненная миопия (4), дистресс-синдром плода, сопровождающийся сомнительным и\или патологическим типом КТГ (4). В контрольной группе показаниями для родоразрешения путем операции кесарева сечения были: два и более рубцов на матке после операции кесарева сечения (1), преэклампсия тяжелой степени (2), соматические заболевания, требующие исключения потуг (5), клинически узкий таз (3), некорректируемые нарушения сократительной деятельности матки (2) (Таблица 8).

В основной группе детей мужского пола родилось 48 (51,6%), а девочек несколько меньше 45 (48,4%). В группе контроля девочек было больше на 8%. Девочек родилось 79 (54,1%), а мальчиков 67 (45,9%). Средний вес новорожденных в основной группе составил 3130 г (Q1-Q3 2920 -3550), а в группе контроля средний вес новорожденных был 3400 г (Q1-Q3 3250-3550). Средний рост новорожденных основной и контрольной группы был практически на одинаковом уровне и составил 50 см в основной группе и 51 см в группе контроля.

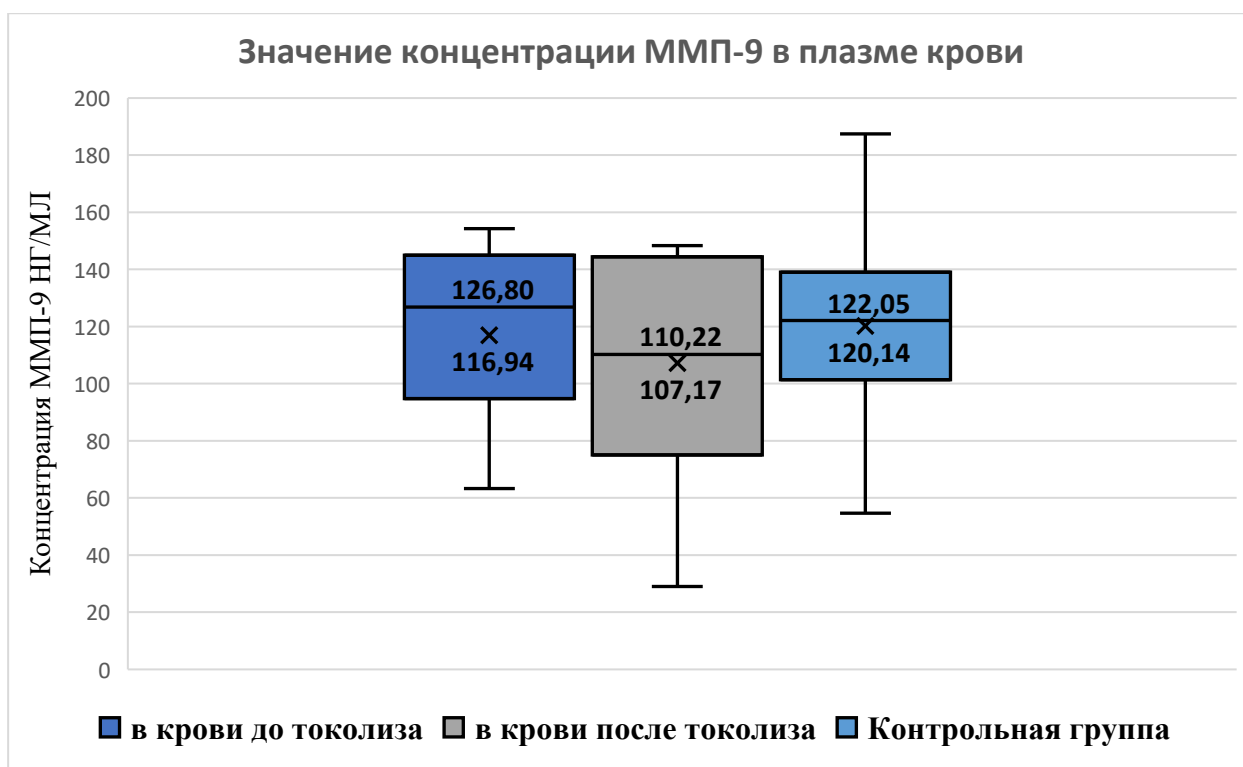
При оценке новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минуте тяжелая гипоксия (0-3 баллов) в основной и контрольной группе не зарегистрирована. Умеренная гипоксия (4-7 баллов) была диагностирована у 7 новорожденных основной группы и была ассоциирована с недоношенностью на сроках 27-30 недель, в то время как в группе контроля случаев гипоксии выявлено не было.

3.3 Результаты исследования концентрации ММП-9 в плазме крови

Для оценки прогностической значимости ММП-9 как маркера преждевременных родов мы определяли концентрацию ММП-9 в плазме крови у беременных с угрожающими преждевременными родами (n=93) и физиологическим течением беременности (n=146) на сроках 24 – 31 неделя и 6 дней.

Забор венозной крови проводился при поступлении пациенток в приемное отделение родильного дома.

В основной группе пациенток с угрожающими ПР медиана концентрации ММП-9 в плазме крови составила 126,8 нг/мл (Q1-Q3 94,79-145) (Рисунок 8). При этом минимальное и максимальное значения концентрации ММП-9 в плазме крови до проведения токолитической терапии были 63,32 нг/мл и 154,23 нг/мл, соответственно.



- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- ⊥ Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 8 – Значение концентрации ММП-9 в плазме крови до токолитической терапии

В группе контроля данные показатели имели следующие значения: медиана концентрации ММП-9 составила 122,05 нг/мл (Q1-Q3 101,4-139), минимальная концентрация - 54,61 нг/мл, максимальная - 187,42 нг/мл (Рисунок 8).

Таблица 9 – Значение концентрации ММП-9 в плазме крови основной и контрольной групп

	n	Концентрация ММП-9	Статистическая значимость (p)
Основная группа до токолитической терапии, нг/мл (Q1-Q3)	93	126,8 (94,79-145)	p=0,62
Контрольная группа, нг/мл (Q1-Q3)	146	122,05 (101,4-139)	

До начала токолитической терапии нами не было выявлено статистически значимых различий между значениями концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных женщин с признаками угрозы преждевременных родов и беременными с физиологическим течением беременности (Таблица 9). После проведения токолитической терапии в основной группе у беременных с признаками угрожающих преждевременных родов, значения концентрации ММП-9 в плазме крови также не имели динамики: значение медианы концентрации было 110,22 нг/мл (Q1-Q3 75,09-144,41), а минимальные и максимальные значения составили 28,96 нг/мл и 148,3 нг/мл, соответственно.

Таблица 10 – Значение концентрации ММП-9 в плазме крови основной и контрольной группы до и после проведения токолиза

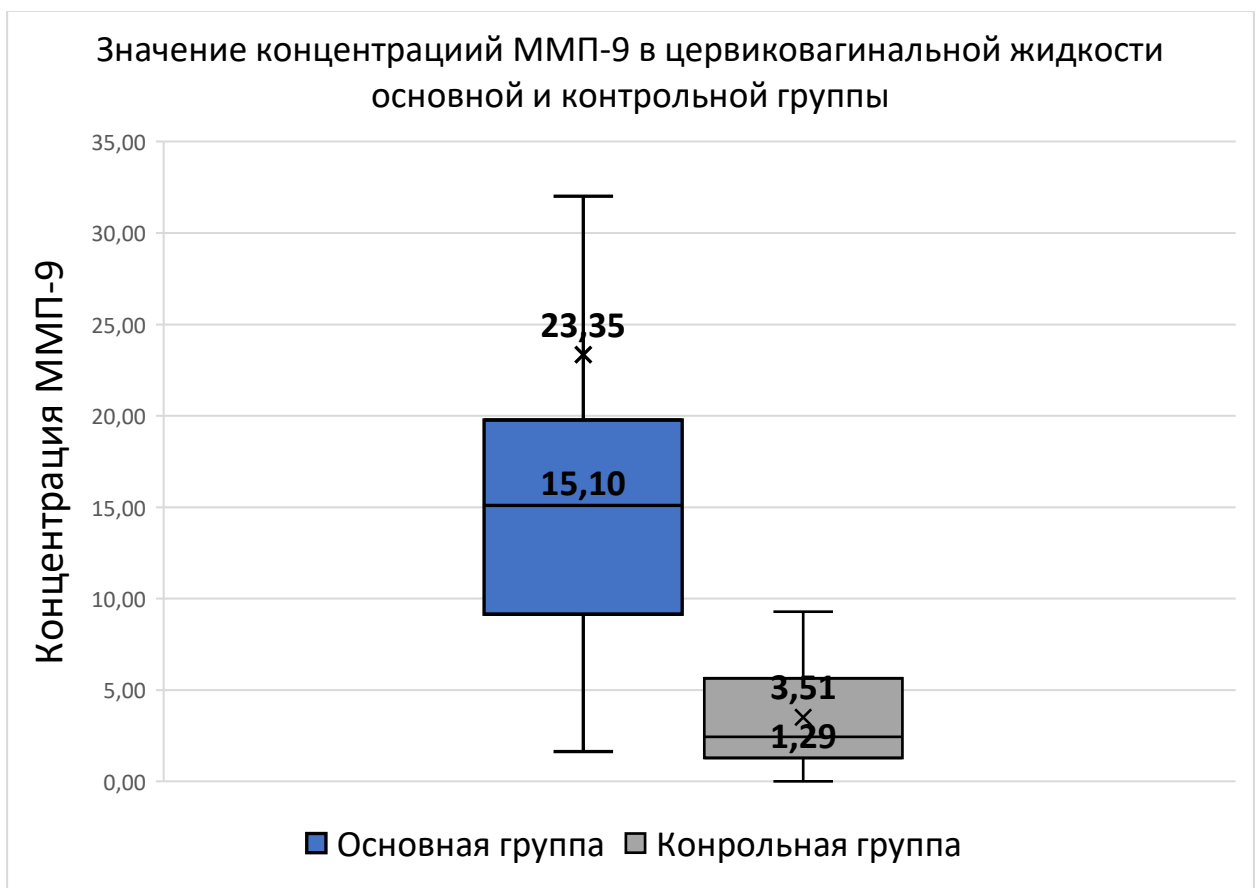
	n	Концентрация ММП-9	Статистическая значимость (p)
Основная группа До токолитической терапии нг/мл (Q1-Q3)	93	126,8 (94,79-145)	p=0,18
Основная группа После токолитической терапии нг/мл (Q1-Q3)	93	110,22 (75,09-144,41)	

Данное снижение концентрации ММП-9 в плазме крови после проведенной токолитической терапии было статистически не значимо (Таблица 10).

Таким образом, нами не было обнаружено различий концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных женщин с признаками угрозы преждевременных родов и беременными с физиологическим течением беременности, а также не было динамики данного показателя после проведенной токолитической терапии.

3.4 Результаты исследования концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости в основной и контрольной группе

С целью изучения концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости как возможного маркера преждевременных родов, мы провели анализ полученных значений концентрации ММП-9 у беременных с признаками угрожающих преждевременных родов и беременных с физиологическим течением беременности.



- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- I Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 9 – Сравнение концентрации ММП-9 в основной и контрольной группах до начала терапии

Значение медианы концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с признаками угрожающих преждевременных родов составило 15,1 пг/г (Q1-Q3 9,14 - 19,77), а у беременных с физиологически протекающей беременностью 1,29 пг/г (Q1-Q3 1,29 - 3,51) (Рисунок 9).

Минимальные и максимальные значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими преждевременными родами составили 1,63 пг/г и 32,01 пг/г. У беременных с физиологическим течением беременности данные показатели были ниже и составили 0,001 пг/г и 9,291 пг/г, соответственно.

Таблица 11 – Сравнение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости

	n	Концентрация ММП-9	Статистическая значимость (p)
Основная группа, пг/г (Q1-Q3)	93	15,1 (9,14 - 19,77)	p=0,001
Контрольная группа, пг/г (Q1-Q3)	146	1,29 (1,29 - 3,51)	

Поскольку концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости у пациенток с угрожающими ПР была в 11,7 раз выше и полученные данные являются статистически значимыми (Таблица 11), это позволяет сделать вывод, что определение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости может быть рассмотрено в качестве потенциального маркера преждевременных родов.

3.5 Результаты исследования значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в зависимости от длины шейки матки

С целью изучения взаимосвязи между укорочением шейки матки и концентрацией ММП-9 в цервикагинальной жидкости мы проанализировали данные концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в зависимости от длины шейки матки.

Всех беременных с признаками угрожающих преждевременных родов мы разделили на 4 подгруппы в зависимости от длины шейки матки. У первой подгруппы длина шейки матки была более 25 мм, во второй подгруппе - от 24 до 20 мм, в третьей - от 19 до 15 мм и в четвертой - менее 15 мм. В каждой подгруппе оценивали медиану концентрации ММП-9 (Рисунок 10).

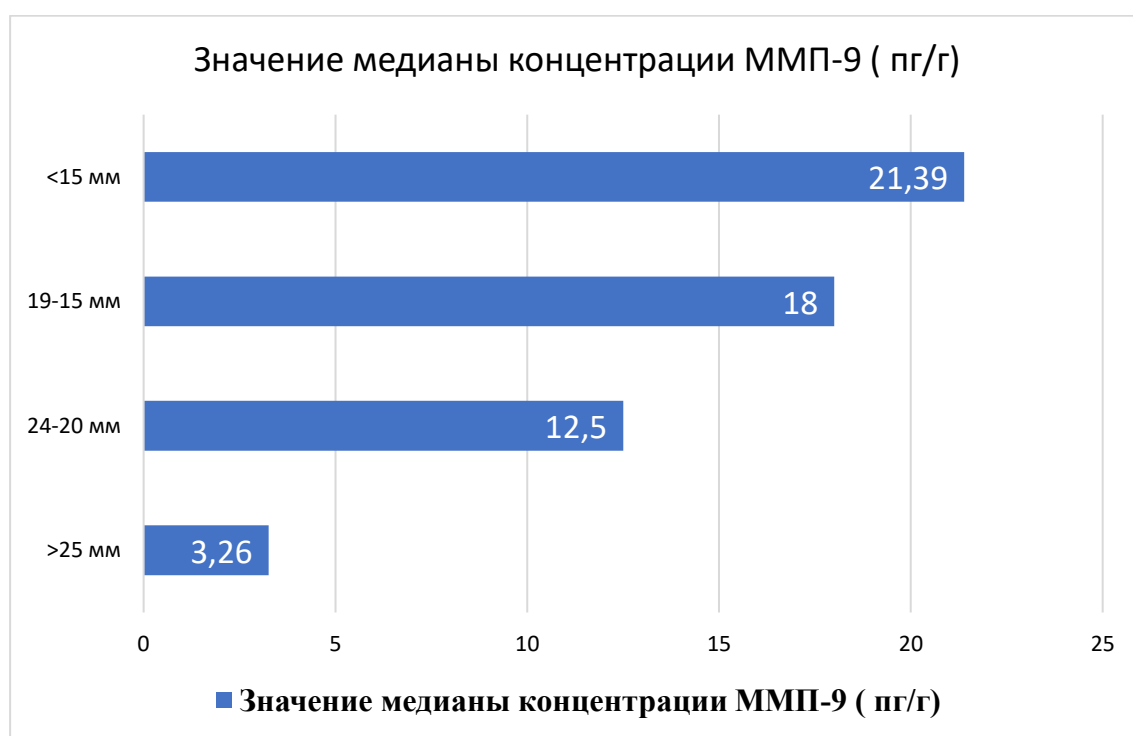


Рисунок 10 – Сравнение значения концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости в зависимости от длины шейки матки

У женщин с клиническими симптомами угрожающих ПР при длине шейки матки более 25 мм значение медианы концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости составило 3,26 пг/г (Q1-Q3 1,32-6,161). Данные значения были в 2,53 раза выше, чем у беременных с физиологически протекающей беременностью (1,29 пг/г (Q1-Q3 1,29-3,51); ($p < 0,05$)).

В диапазоне длины шейки матки от 24 до 20 мм медиана концентрации ММП-9 была 12,5 пг/г (Q1-Q3 6,18-16,7). Таким образом, при укорочении шейки матки с 24 до 20 мм мы наблюдали повышение концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости в 3,8 раз: с 3,26 пг/г до 12,5 пг/г ($p < 0,05$).

При длине шейки матки от 19 до 15 мм значение медианы концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости составило 18 пг/г (Q1-Q3 13,6-36,6). Это значение было в 5,5 раз выше, чем в группе с длиной шейки матки 25 мм и более (3,26 и 18 пг/г) и в 1,44 раза выше, чем при длине шейки матки 24-20 мм (12,5 и 18 пг/г) ($p < 0,05$).

При длине шейки матки менее 15 мм медиана концентрации была самая высокая и составила 21,39 пг/г (Q1-Q3 15,1-37,02), что было в 6,5 раз выше, чем при длине шейки матки 25 и более мм ($p < 0,05$).

Таблица 12 – Сравнение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости при различной длине шейки матки и в группе контроля

Длина шейки матки, мм	n	Значения концентрации ММП-9, (Me (Q1-Q3) пг/г)	Статистическая значимость (p)
Контрольная группа, более 25 мм	146	1,29 (1,29-3,51)	-
Основная группа, более 25 мм	13	3,26 (1,32-6,161)	p=0,003
Основная группа, 24-20 мм	36	12,55 (6,18-16,7)	p=0,001
Основная группа, 19-15 мм	26	18,07 (13,6-36,6)	p=0,001
Основная группа, менее 15 мм	18	21,39 (15,1-37,02)	p=0,001

Полученные нами данные показывают, что при укорочении шейки матки концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости достоверно повышается (Таблица 12).

В связи с полученными данными мы провели корреляционный анализ взаимосвязи длины шейки матки в зависимости от концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в основной группе (Таблица 13).

Таблица 13 – Корреляционный анализ взаимосвязи концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости и длины шейки матки

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ММП-9 в цервикальной жидкости до токолиза – длина шейки матки	-0,569	Заметная	< 0,001*

При оценке связи между длиной шейки матки и концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости до токолитической терапии была установлена заметной тесноты обратная связь, которая была статистически значима ($p < 0,001$).

Наблюдаемая зависимость длины шейки матки от концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости до токолитической терапии описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{длина шейки матки}} = -0,228 \times X_{\text{ММП-9 в цервикальной жидкости до токолиза}} + 28,717$$

При увеличении концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости на 1 пг/г следует ожидать уменьшение длины шейки матки на 0,228 мм. Полученная модель объясняет 28,7% наблюдаемой дисперсии длины шейки матки (Рисунок 11).

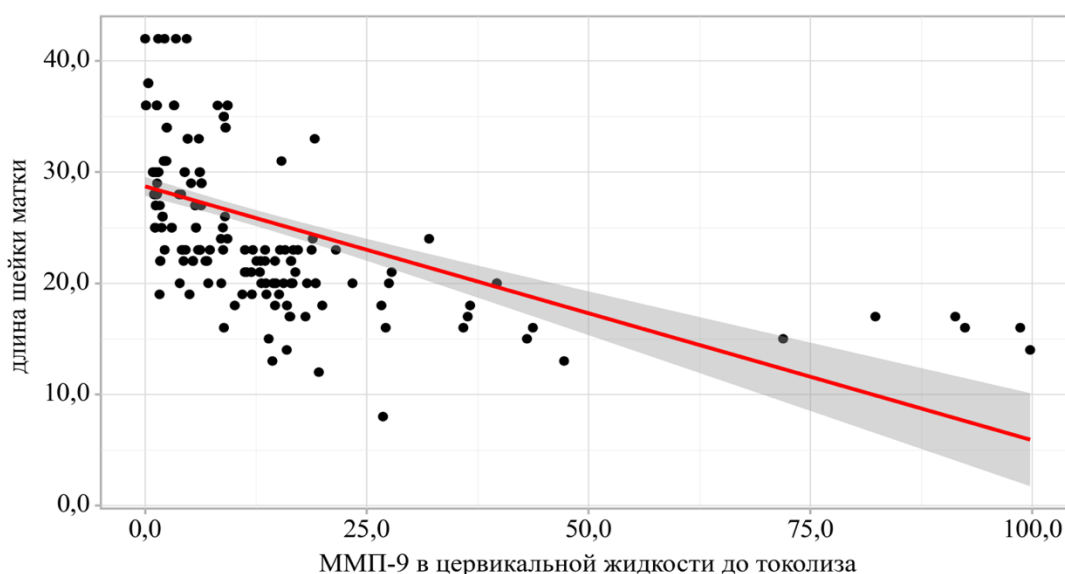


Рисунок 11 – Корреляционный анализ зависимости длины шейки матки от значений концентрации ММП-9

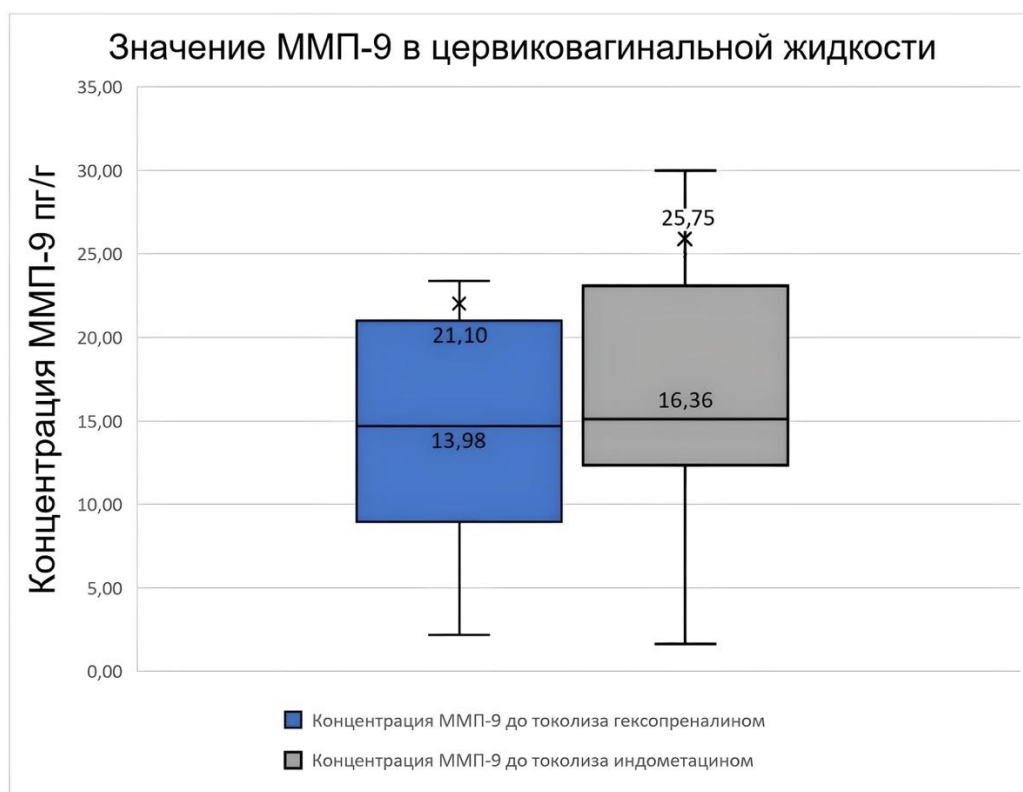
Полученные данные показали, что при появлении клинических признаков угрожающих ПР, а также при укорочении шейки матки по данным УЗИ-цервикометрии происходит статистически значимое повышение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости.

3.6 Оценка эффективности токолитической терапии на основании значений концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости

С целью оценки эффективности токолитической терапии мы оценили значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до и через 48 часов после проведения токолитической терапии в обеих подгруппах.

Для решения данной задачи мы разделили пациенток с угрожающими ПР на 2 подгруппы в зависимости от полученной токолитической терапии: 48 беременных получили токолитическую терапию гексопреналином и 45 беременных - индометацин.

Для того чтобы оценить эффективность токолитической терапии, мы сравнили каждую подгруппу до и после проведенного токолиза. Также мы сравнили значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до токолитической терапии в двух подгруппах. Медиана концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в обеих группах была сопоставима и составила в первой подгруппе беременных с угрожающими ПР 16,36 пг/г, а медиана концентрации ММП-9 во второй подгруппе была 13,98 пг/г (Рисунок 12).

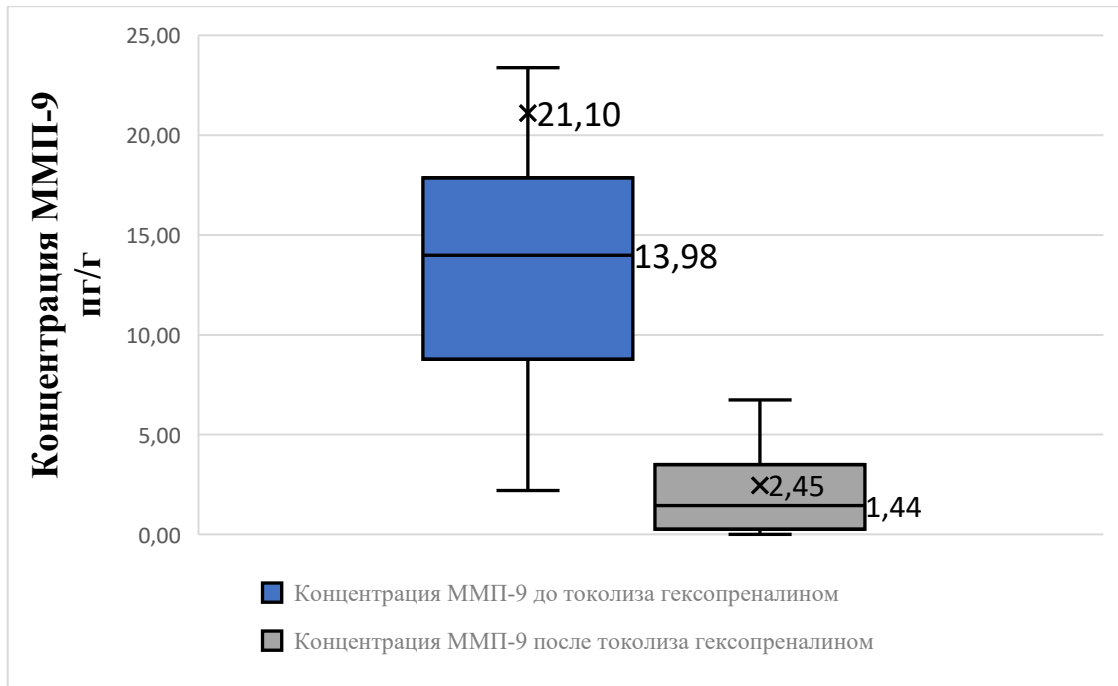


- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- ┌─┐ Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 12 – Сравнение концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости до токолитической терапии в обеих подгруппах

Полученные данные показали, что концентрация ММП-9 в цервикагоинальной жидкости в обеих подгруппах была практически на одинаковом уровне, что позволяет сравнить данные подгруппы после проведения токолиза.

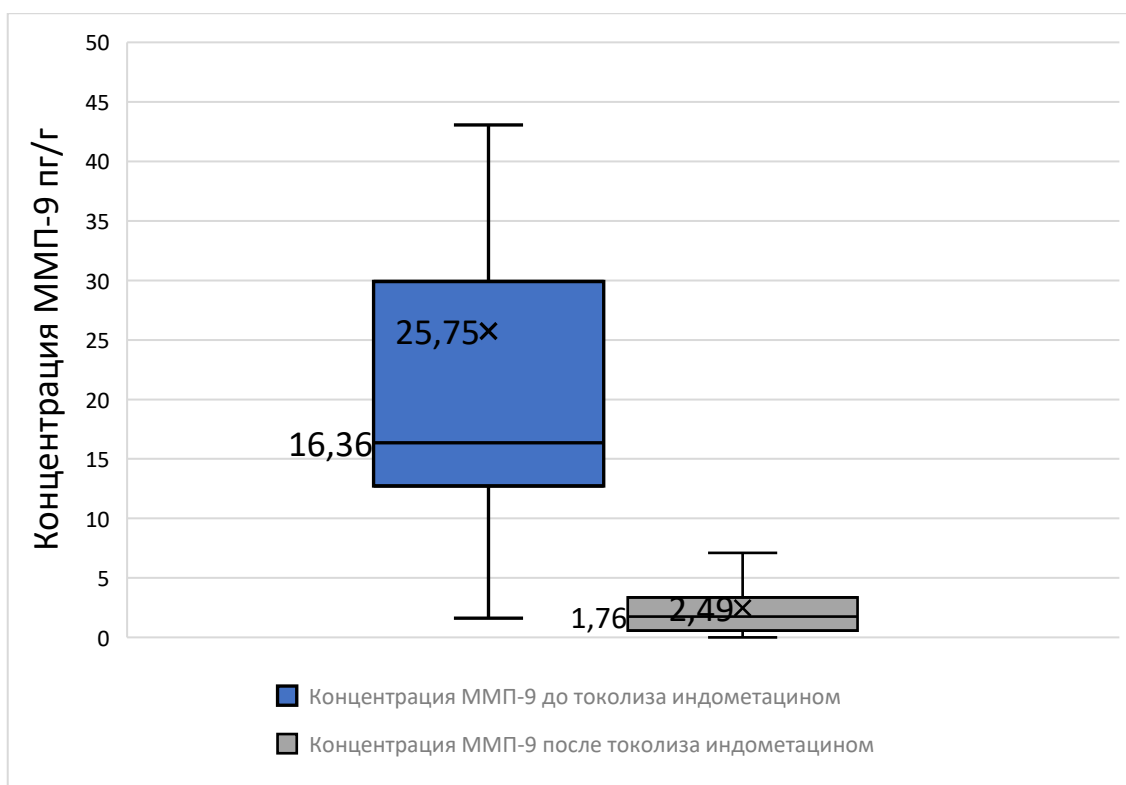
В подгруппе, где беременные получали терапию гексопреналином, медиана концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости до токолиза составила 13,98 пг/г (Q1-Q3 8,77-17,86), при этом минимальные и максимальные значения концентрации ММП-9 были 2,20 пг/г и 23,37 пг/г. После проведения токолиза нами отмечено снижение медианы концентрации ММП-9 в 9,7 раз до 1,44 пг/г (Q1-Q3 0,3-3,39). При этом минимальные и максимальные значения равнялись 0,001 пг/г и 6,73 пг/г соответственно (Рисунок 13).



- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- ┌─┐ Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 13 – Динамика концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до и после токолитической терапии гексопреналином

Во второй подгруппе с токолитической терапией индометацином медиана концентрации ММП-9 до терапии составила 16,36 пг/г (Q1-Q3 12,93-27,79). Минимальные и максимальные значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных до проведения токолитической терапии были 1,626 пг/г и 43 пг/г. После терапии отмечено снижение медианы концентрации ММП-9 в 9,3 раз, что составило 1,76 пг/г (Q1-Q3 0,57-3,33), а минимальные и максимальные значения равнялись 0,001 и 7,12 соответственно (Рисунок 14). Полученная концентрация ММП-9 после токолиза была сопоставима с концентрацией ММП-9 у пациенток с физиологическим течением беременности, у которых данное значение было 1,76 пг/г.



- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- I Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 14 – Динамика концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до и после токолитической терапии индометацином

По данным полученным в результате исследования мы установили, что концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости статистически значимо снижается после токолитической терапии (Таблица 14).

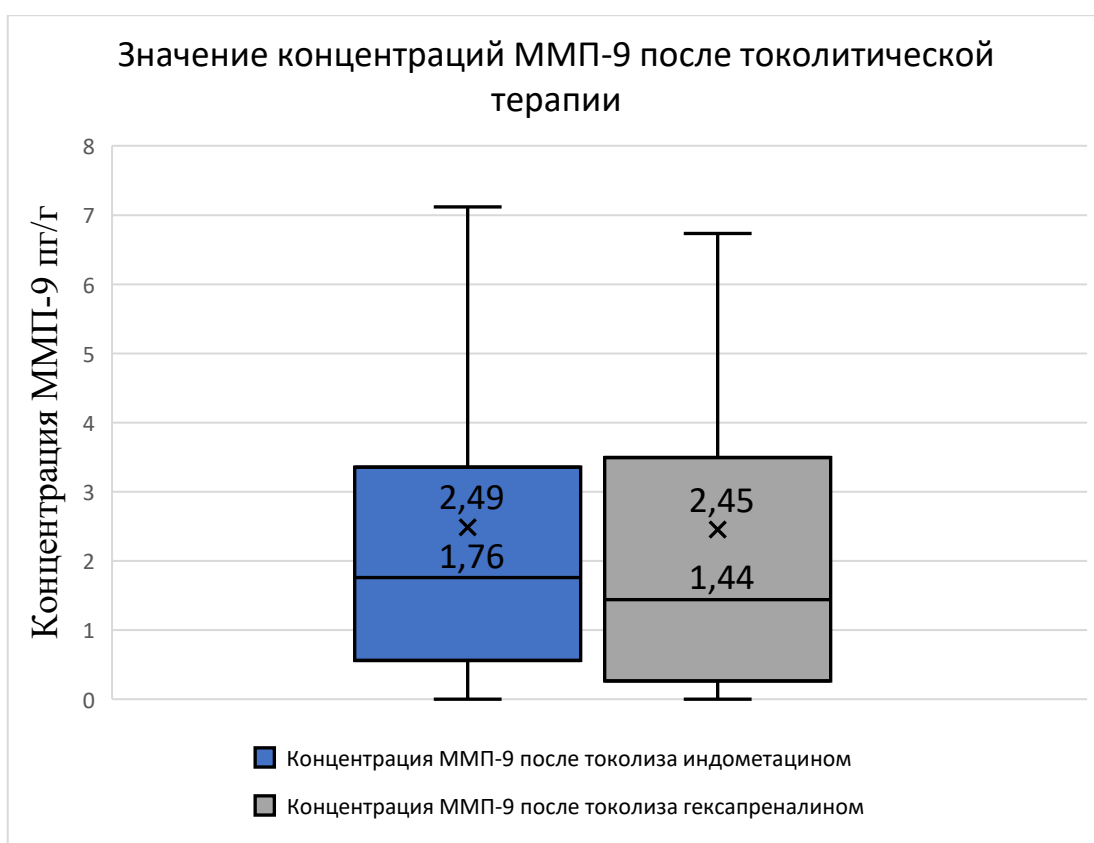
Таблица 14 – Значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до и после проведения токолитической терапии гексопреналином и индометацином

	N (количество пациенток)	Значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости, пг/г (Q1-Q3)	Статистическая значимость (p)
до токолитической терапии гексопреналином	48	13,98 (8,77-17,86)	p=0,001
после токолитической терапии гексопреналином	48	1,44 (0,26-3,49)	

Продолжение Таблицы 14

до токолитической терапии индометацином	45	16,36 (12,93-27,79)	p=0,001
после токолитической терапии индометацином	45	1,76 (0,56-3,35)	

После проведения токолитической терапии гексопреналином у пациенток с угрожающими преждевременными родами медиана концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости снизилась до 1,44 пг/г (Q1-Q3 3,49-0,26). На фоне применения индометацина аналогичный показатель концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости также снизился практически до такого же уровня и составил 1,76 пг/г (Q1-Q3 0,56-3,35) (Рисунок 15).

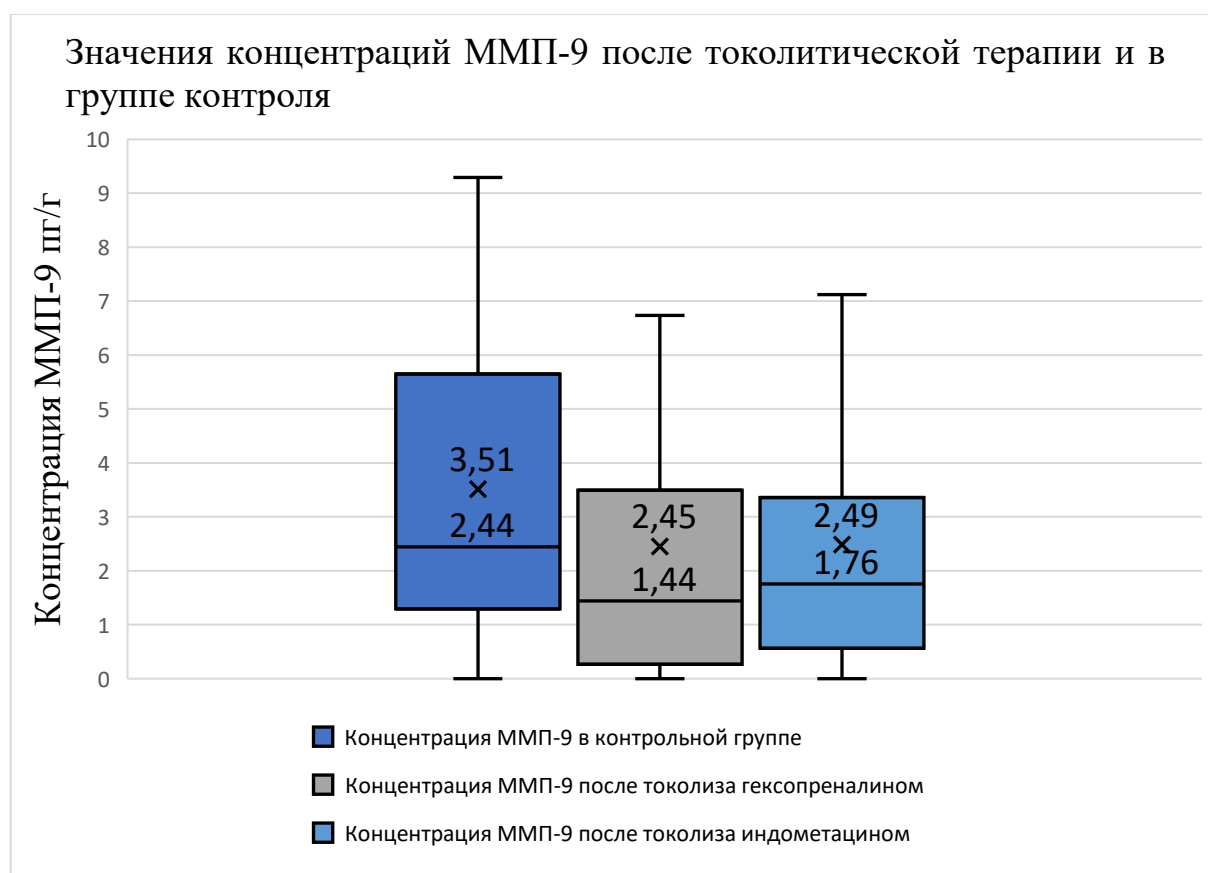


- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- I Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 15 – Сравнение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости после токолитической терапии индометацином и гексопреналином

При сравнении полученных значений концентрации ММП-9 в зависимости от проведенной токолитической терапии, мы не выявили статистически значимых различий. Концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости снижалась после токолитической терапии независимо от выбранного нами препарата.

Также мы сравнили полученные данные значений концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими ПР после токолитической терапии в обеих подгруппах с значениями концентрации ММП-9 у беременных с физиологическим течением беременности (Рисунок 16).



- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- I Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 16 – Сравнение концентраций ММП-9 после токолитической терапии с группой контроля

В группе контроля медиана концентрации ММП-9 была 2,44 пг/г (Q1-Q3 1,29-5,65), а минимальные и максимальные значения концентрации ММП-9 равнялись

0,001 пг/г и 9,29 пг/г соответственно. В подгруппе после терапии гексопреналином медиана концентрации ММП-9 была 1,44 пг/г (Q1-Q3 0,26-3,49). Минимальные и максимальные значения концентрации ММП-9 после токолитической терапии гексопреналином равнялись 0,001 пг/г и 6,73 пг/г.

После токолитической терапии индометацином концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости была практически на одинаковом уровне с значениями концентрации в группе контроля и равнялась 1,76 пг/г (Q1-Q3 0,56-3,35). Минимальные и максимальные значения концентрации ММП-9 после токолитической терапии индометацином равнялись 0,001 пг/г и 7,12 пг/г.

Таким образом, мы обнаружили, что медианы концентрации ММП-9 после проведенной токолитической терапии практически не различались и были статистически не значимыми. Концентрация ММП-9 после токолиза снижалась до «нормы» в обеих подгруппах.

Полученные данные показали, что независимо от выбранного токолитического препарата (гексопреналин или индометацин) происходит снижение концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости до значений, характерных для физиологического течения беременности.

3.7 Определение пороговой величины концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у групп высокого риска развития преждевременных родов

Для определения пороговой величины концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у группы высокого риска ПР построена прогностическая ROC-кривая (Рисунок 17).

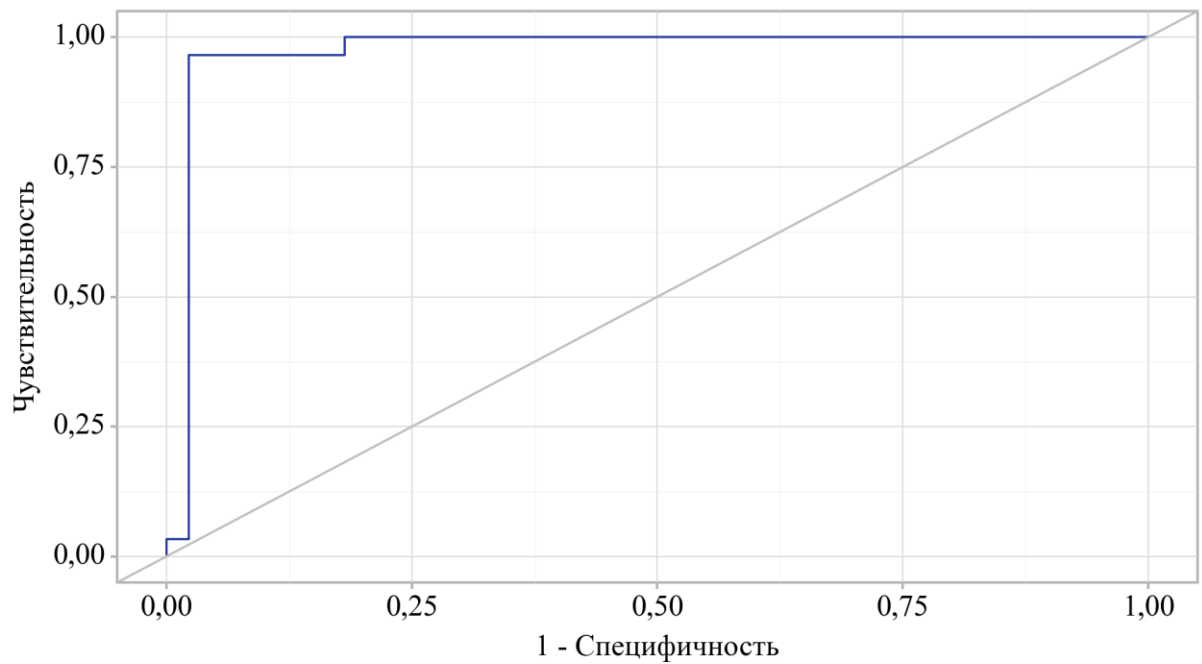


Рисунок 17 – ROC-кривая, отражающая зависимость развития преждевременных родов от значений концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости

Площадь под ROC-кривой, составила $AUC = 0,973$ (95% ДИ: 0,942 – 1,000), что статистически значимо ($p < 0,001$).

Пороговая концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости в точке cut-off для группы высокого риска определена как 12,156 пг/г. Превышение данного уровня концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у пациенток с угрожающими ПР с высокой вероятностью указывало на развитие преждевременных родов, тогда как при значениях концентрации ММП-9 ниже данной пороговой величины риск развития ПР был низкий.

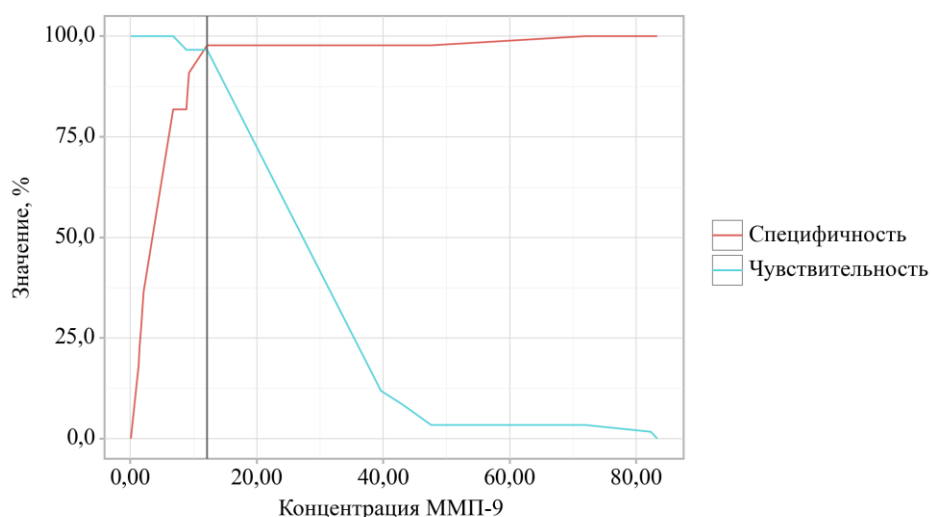


Рисунок 18 – Анализ чувствительности и специфичности определения концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости у беременных высокого риска

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) при полученном пороговом значении концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости у беременных с угрожающими ПР составили 96,6% и 97,7%, соответственно (Рисунок 18).

Определенные пороговые значения концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости позволят выявлять пациенток с высоким риском развития преждевременных родов.

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают информативность определения концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости у пациенток с угрожающими ПР, позволяя осуществлять раннее выявление беременных, нуждающихся в более тщательном наблюдении для пролонгирования беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенные дети являются одной из самых значимых медико-социальных проблем. Несмотря на значительные достижения медицины в области охраны материнства и детства уровень ПР остается высоким, что подтверждает необходимость поиска новых методов для прогнозирования и профилактики ПР. Для решения этой задачи необходим комплексный подход, который включает в себя своевременное выявление и лечение инфекции, профилактику хронических заболеваний, своевременную диагностику укорочения шейки матки, а также развитие новых методов прогнозирования преждевременных родов.

Важным моментом в прогнозировании ПР является выявление факторов риска ПР у беременных женщин. Согласно данным литературы основными факторами риска преждевременного прерывания беременности являются инфекции мочеполовой системы, недостаток прогестерона, перерастяжение матки и аномалии ее развития, преждевременные роды в анамнезе, патологии шейки матки, беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), поздний репродуктивный возраст и высокий паритет родов, стресс, депрессия, тяжелые условия труда. При наличии хронических заболеваний чаще развиваются осложнения беременности, которые влекут за собой необходимость досрочного ее прерывания. К таким осложнениям относятся преэклампсия и ее осложнения - плацентарная недостаточность, сопровождающаяся задержкой внутриутробного роста плода и/или гипоксией плода и другие [26, 112].

В проведенном нами исследовании мы проанализировали анамнез пациенток с ПР и сравнили его с анамнезом женщин контрольной группы. Осложненный соматический анамнез (ОСА) у беременных с угрожающими преждевременными родами отмечался в 9,3 раза чаще, чем при физиологическом течении беременности (78 (83%) против 13 (8,9%); $p=0,001$). Достоверно чаще у беременных с угрожающими ПР встречалась железодефицитная анемия (24,7% против 5,4%; $p=0,001$), нарушения жирового обмена (17 (18,2%) против 4 (2,7%); $p=0,001$),

хроническая артериальная гипертензия (5 (5,3%) против 1 (0,68%); $p=0,03$). Такие патологии как генетическая тромбофилия, хронический гастрит, хронический пиелонефрит и/или цистит также были чаще у беременных с угрожающими преждевременными родами. Полученные нами данные согласуются с данными литературы: хронические заболевания матери влияют на течение беременности и связаны с ее преждевременным прерыванием.

По данным систематического обзора E. Wang и соавт. (2024) существует взаимосвязь развития ПР с наличием инфекции мочевыводящих путей. Это обусловлено несколькими механизмами. Бактериальная колонизация вызывает локальную воспалительную реакцию с высвобождением цитокинов, простагландинов и хемокинов, что усиливает сократительную активность матки и способствует размягчению шейки матки. Кроме того микроорганизмы могут повреждать плодные оболочки, приводя к преждевременному излитию околоплодных вод [135].

A.E. Venson и соавт. (2022) в своем обзоре рассматривают проблему дефицита железа у беременных. Дефицит данного микроэлемента у беременных встречается довольно часто, так как потребность в железе в период беременности возрастает для обеспечения потребностей как матери, так и плода. Дефицит железа часто может приводить к серьезным последствиям, таким как хроническая гипоксия плода из-за снижения транспорта кислорода тканям и нарушению нормального функционирования плаценты. А данные осложнения в свою очередь повышают риск развития ПР [121].

Тромбофилии также могут быть причиной осложнений беременности, включающие ранние потери плода, преэклампсию и ПР. В 2016 году в метаанализе, проведенном методом случай-контроль E.M. Hemsworth и соавт. обнаружили высокий риск развития ПР у беременных с мутацией фактора V Лейдена, дефицитом протеина C и S и антитромбина III и мутацией гена протромбина. Такие мутации чаще других могут приводить к развитию преждевременных родов из-за гиперкоагуляции, которая приводит к образованию микротромбов в спиральных артериях, что влечет за собой развитие плацентарной недостаточности [86]. В

анамнезе наших пациенток наследственные тромбофилии встречались только у 5 беременных с угрожающими преждевременными родами (5,3%), что согласуется с данными мировой литературы.

Одним из важнейших факторов риска преждевременного прерывания беременности является отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Наличие в анамнезе искусственного прерывания беременности, а также операций, при которых происходит механическое расширение шейки матки (например, выскабливание полости матки), приводит к истмико-цервикальной недостаточности, что влечет за собой высокий риск преждевременного прерывания последующей беременности. Н. Li и соавт. (2024) в проведенном метаанализе, включающем 24 исследования, проанализировали влияние миомы матки на исходы беременности. Они обнаружили, что при наличии миомы матки у беременной повышается риск развития ПР. Миоматозные узлы большого размера могут деформировать полость матки и мешать нормальному растяжению матки, вызывая повышение ее тонуса. Кроме того, локализация плаценты в области миоматозного узла может приводить к нарушению кровоснабжения в плаценте и к хронической гипоксии плода, способствовать развитию задержки роста плода, а также повышать риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [122, 35].

Согласно полученным нами данным осложненный гинекологический анамнез в 8,6 раз чаще был выявлен у беременных основной группы (49 (52,8%) против 9 (6,1%); $p=0,001$). Чаще всего это были заболевания шейки матки (27 (29%) против 6 (4,1%); $p=0,001$), операции по удалению полипов цервикального канала и эндометрия (8 (8,6%) против 4 (2,7%); $p=0,06$) миома матки (8 (8,6%) против 0 (0%) $p=0,001$) и доброкачественные новообразования яичников (7 (7,5%) против 0 (0%) $p=0,006$). Также в основной группе случаи искусственного прерывания беременности в анамнезе отмечены чаще, чем у пациенток с физиологическим течением беременности (14 (15%) против 8(5,4%); $p=0,01$).

Одним из ведущих факторов риска преждевременных родов является наличие ПР в анамнезе. Исследования показали, что предыдущие преждевременные роды повышают вероятность их повторения в последующую

беременность. Кроме того, наличие в семье самой пациентки преждевременно рожденных братьев или сестер или рождение ее самой преждевременно, также увеличивает шанс наступления у нее ПР в будущем. Вероятно, данная предрасположенность имеет генетическую природу. Так, в ряде хромосом обнаружены гены, наличие которых ассоциируется с преждевременным прерыванием беременности [125].

Мы также обнаружили, что только у беременных основной группы предыдущие беременности заканчивалась преждевременными родами (8 (8,6% против 0 (0%); $p=0,001$).

Инфекция является одной из ведущих причин преждевременного прерывания беременности на любых ее сроках. Многочисленные исследования подтверждают, что воспалительные процессы, вызванные различными патогенами, провоцируют развитие ПР. G.I. Rours и соавт. (2011) в когортном исследовании о влиянии *Chlamydia trachomatis* на исходы беременности пришли к заключению, что наличие данного возбудителя у женщины во время беременности увеличивает риск развития экстремально ранних и ранних ПР [54]. В систематическом обзоре и метаанализе J. Kenfack-Zanguim и соавт. (2023), включающем 26 статей, изучали исходы беременностей у женщин с бактериальным вагинозом. Было установлено, что одним из самых распространенным осложнением беременности оказались преждевременные роды [118]. Также, при исследовании влияния *Ureaplasma urealyticum* на беременность у 1301 женщины на разных сроках гестации было обнаружено, что у тех пациенток, у которых обнаруживалась данная инфекция в цервикальном канале, чаще всего развивались преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек [72]. В исследовании 2022 года 160 пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) было выявлено, что наиболее распространенными возбудителями были *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* [92].

При исследовании результатов бактериологического исследования цервикагоинальной жидкости у наших пациенток мы обнаружили, что у 93,1% женщин с физиологическим течением беременности определялась нормальная

флора влагалища, тогда как в группе угрожающих ПР таких пациенток было только 50,5% ($p=0,001$). Из условно-патогенных микроорганизмов достоверно чаще у беременных с угрожающими ПР встречались *Enterococcus faecalis* (18 (19,4 %) против 6 (4,1%); $p=0,001$), а также *Staphylococcus coagulase negative* (18 (19,4 %) против 3 (2,1%); $p=0,001$). Только у 9 беременных основной группы определялся *Streptococcus agalactiae* (9,7%). Грибы рода *Candida* были выявлены только у 10 беременных основной группы (10,8%). Полученные нами данные согласуются с данными многочисленных мировых исследований, о том, что избыточный рост условно-патогенной флоры влагалища (более 10^5 КОЕ) может провоцировать начало ПР.

Одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Для беременных ОРВИ представляют особую опасность, так как характерная для беременности иммуносупрессия делает пациенток уязвимыми перед вирусами. Вирусы проникают через плаценту и могут провоцировать развитие фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной задержки роста плода, а также инфицировать плод. Также при ОРВИ происходит выброс провоспалительных цитокинов, которые могут повышать сократительную активность миометрия и провоцировать развитие ПР [62].

В нашем исследовании во время беременности острые респираторные заболевания у беременных с угрожающими ПР встречались в 7,5 раз чаще, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью (24 (25,8%) против 5 (3,4%); $p=0,001$).

Таким образом, факторами риска экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов по результатам нашего исследования мы считаем хроническую артериальную гипертензию, железодефицитную анемию, наследственные тромбофилии высокого риска, преждевременные роды и самопроизвольные прерывания беременности в анамнезе, наличие рубца на матке и миомы матки, а также наличие патологической микрофлоры в мочеполовой системе.

Несмотря на значительные успехи в области медицины по ведению женщин с преждевременными родами, механизмы наступления ПР до сих пор недостаточно изучены, поэтому проблема является крайне важной и актуальной. С целью прогнозирования ПР идет поиск новых биохимических маркеров. Ранняя диагностика риска развития ПР позволит вовремя начать профилактику и снизить их число, уменьшить частоту неблагоприятных исходов для новорожденных [20].

Современные подходы к прогнозированию ПР включают диагностику укорочения шейки матки менее 25 мм по данным цервикометрии, анализ биохимических маркеров в цервикагинальной жидкости, крови и амниотической жидкости. На данный момент для прогнозирования преждевременных родов используют определение следующих маркеров:

- фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста-связывающего белка-1 (ПСИФР-1), общий и нативный,
- плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1),
- ИЛ-6.

При использовании существующих маркеров в качестве тестов для диагностики ПР высока частота как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Точность результатов таких тестов снижают множество факторов: кровянистые выделения из половых путей, применение различных препаратов вагинально и другие. Поэтому поиск новых маркеров и создание комбинированных тест-систем для прогнозирования ПР является одной из приоритетных задач [59].

Как своевременные, так и преждевременные роды начинаются с ремоделирования шейки матки. В этом процессе важное участие принимают матриксные металлопротеиназы [134]. Наш выбор остановился на ММП-9, поскольку ранее проведенные немногочисленные исследования по поводу участия ММП-9 в генезе ПР противоречивы. Целью нашего исследования было изучить ММП-9 для использования его в дальнейшем в качестве маркера для прогнозирования наступления ПР.

В большинстве исследований концентрацию ММП-9 изучали в амниотической жидкости, что возможно либо при преждевременном излитии околоплодных вод, либо забор материала производился при инвазивной процедуре амниоцентеза. А. Di Ferdinando и соавт. (2010) в своем исследовании с участием беременных женщин с одноплодной беременностью определяли уровень ММП-9 в амниотической жидкости. Результаты данного исследования показали, что ММП-9 повышается в амниотической жидкости при ПР [68]. G.J. Locksmith и соавт. (1999) также определяли концентрацию ММП-9 у беременных с признаками ПР в амниотической жидкости при выполнении амниоцентеза. Авторы обнаружили, что повышение ММП-9 в амниотической жидкости способствовало развитию ПР [40]. Однако проведение амниоцентеза может спровоцировать развитие таких осложнений, как преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, инфекции и другие. Мы решили использовать неинвазивные методы, которые можно было бы применять при рутинных процедурах обследования беременных и минимизировать побочные эффекты при заборе материала. В нашем исследовании мы оценивали значение концентрации ММП-9 как возможного маркера ПР, выбрав в качестве материала для изучения плазму крови и цервикально-вагинальную жидкость. Найти маркер, повышение или понижение которого в плазме крови при угрожающих ПР, было бы невероятной удачей, поскольку тогда не было бы необходимости в проведении внутреннего исследования.

Данные литературы относительно концентрации ММП-9 в плазме крови при ПР противоречивы. Так, J. Duran-Chavez и соавт. (2021) показали, что ММП-9 повышается в плазме крови у женщин с угрожающими ПР в сравнении с пациентками с физиологически протекающей беременностью [111]. В тоже время Н. Park и соавт. (2018) при изучении иммунных белков в плазме крови у беременных с преждевременными родами пришли к выводу, что определение концентрации ММП-9 в плазме крови не имеет значимой связи с наступлением преждевременных родов [102].

В нашем исследовании мы, к сожалению, не выявили никакой разницы в концентрации ММП-9 в плазме крови у пациенток с угрожающими ПР и с физиологическим течением беременности. При сравнительном исследовании средние значения концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных с угрожающими ПР и при нормальном течении беременности были одинаковы: 126,80 нг/мл против 122,05 нг/мл ($p=0,8$). Также мы не увидели никакой динамики концентрации ММП-9 у беременных с угрожающими ПР до и после проведенной токолитической терапии: 126,80 нг/мл против 110,22 нг/мл; ($p=0,9$). После оценки полученных данных мы пришли к выводу, что определение концентрации ММП-9 в плазме крови в дальнейшем не может быть использовано в качестве маркера для прогнозирования ПР.

Поскольку ММП-9 участвует в деградации внеклеточного матрикса и разрушает коллагеновые и эластические волокна шейки матки, что приводит к ее ремоделированию, то представляет интерес изучение ее концентрации непосредственно в цервикагинальной жидкости. В мире было проведено несколько подобных исследований. В исследовании E. Amabebe и соавт. (2024) оценили концентрацию 10 различных провоспалительных цитокинов и ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с преждевременными родами в анамнезе. Забор цервикагинальной жидкости проводили трижды на сроках 20-22, 26-28 и 34-36 недель беременности и пришли к выводу, что концентрация ММП-9 повышается у женщин с преждевременными родами на сроках 26-36 недель беременности [73]. H. N. Yoo и соавт. (2017) изучали влияние ММП-9 на преждевременные роды. Они не получили статистически значимого повышения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и пришли к выводу, что нет взаимосвязи между повышением концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости с преждевременными родами [97].

Принимая во внимание противоречивость данных мировой литературы, мы решили оценить значение концентрации ММП-9 у беременных с угрожающими экстремально ранними и очень ранними ПР в цервикагинальной жидкости и сравнить со значениями концентрации у беременных с физиологическим течением

беременности. Полученные нами данные оказались статистически значимыми. Так, у беременных при угрожающих ПР концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости была в 11,7 раз выше, чем у беременных с физиологическим течением беременности (15,1 пг/г и 1,29 пг/г, соответственно; $p=0,001$). На основании полученных данных можно утверждать, что концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости достоверно повышается при угрожающих преждевременных родах, и ее можно рассматривать в качестве маркера при прогнозировании преждевременных родов.

Также для нас представляла интерес зависимость концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости от длины шейки матки. При анализе литературы нами не было найдено исследований, в которых бы оценивалась корреляция между уровнем ММП и динамикой укорочения шейки матки у беременных с угрожающими ПР. Поэтому мы решили сравнить концентрацию ММП-9 в цервикагинальной жидкости в зависимости от длины шейки матки с целью оценки взаимосвязи между укорочением шейки матки и значением концентрации ММП-9.

Так, даже при длине шейки матки более 25 мм у женщин с клиникой угрожающих ПР медиана концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости составила 3,26 пг/г, что было 2,53 раза выше, чем у беременных с физиологически протекающей беременностью (1,29 пг/г). Полученные результаты позволяют говорить о том, что, несмотря на еще сохраняющуюся нормальную длину шейки матки по данным цервикометрии, в ее тканях начинается процесс деградации внеклеточного каркаса металлопротеиназами и запускается ремоделирование шейки матки. Именно поэтому проведение тестов на выявление биохимических маркеров ПР позволит на более ранних этапах диагностировать угрожающие преждевременные роды и своевременно проводить токолиз.

При динамическом укорочении шейки матки мы выявляли значительное повышение концентрации ММП-9. Так, при длине шейки матки от 24 до 20 мм медиана концентрации увеличилась еще 3,8 раза и была 12,5 пг/г ($p<0,05$). При дальнейшем укорочении шейки матки от 19 до 15 мм медиана концентрации была

18 пг/г, что оказалось в 5,5 раз выше, чем при длиной шейки матки 25 мм и более (3,26 и 18 пг/г; $p < 0,05$) и в 1,44 раза выше, чем при длине шейки матки 24-20 мм (12,5 и 18 пг/г; ($p < 0,05$). У беременных с длиной шейки матки менее 15 мм медиана концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости увеличилась до 21,39 пг/г, что было в 6,5 раз выше, чем при длине 25 и более мм.

Результаты, которые мы получили, показывают, что укорочение шейки матки сопровождается значительным увеличением концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости. Это доказывает участие ММП-9 в ремоделировании шейки матки, которое происходит путем деградации внеклеточного матрикса. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что даже при сохранении оптимальной длины шейки матки (более 25 мм) у пациенток с клиническими симптомами угрожающих ПР уже происходит повышение концентрации ММП-9 в шейке матки. Это позволяет утверждать, что именно определение биохимических маркеров в цервикагинальной жидкости является крайне важным этапом прогнозирования ПР, по сравнению с цервикометрией.

Следующим этапом нашего исследования стало изучение динамики концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости после проведения токолитической терапии. В доступной литературе нами также не обнаружено работ, посвященных сравнению уровня концентрации биохимических маркеров ПР до и после токолитической терапии. В связи с этим мы решили оценить изменение концентрации ММП-9 на фоне проведенной токолитической терапии у беременных с угрожающими преждевременными родами. Забор цервикагинальной жидкости у беременной выполняли при поступлении в стационар и через 48 часов проведения токолитической терапии гексопреналином или индометацином.

Результаты проведенного исследования показали, что концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости после токолиза гексопреналином снижалась в 9,7 раза: с 13,98 пг/г и 1,44 пг/г соответственно ($p = 0,038$). И полученные значения концентрации ММП-9 после токолиза были сопоставимы со значениями ММП-9 у

пациенток с физиологически протекающей беременностью: 1,44 (Q1-Q3 0,3-3,39) и 1,29 пг/г, (Q1-Q3 1,29-3,51), соответственно.

Такую же динамику снижения концентрации ММП-9 мы наблюдали после токолиза индометацином: концентрация ММП-9 снизилась в 9,3 раза по сравнению с значениями ММП-9 у тех же беременных при поступлении в стационар: 16,36 пг/г и 1,76 пг/г, соответственно ($p = 0,001$). И также концентрации ММП-9 после токолиза была сопоставима со значениями ММП-9 у пациенток с физиологически протекающей беременностью: 1,76 пг/г (Q1-Q3 0,57-3,33) и 1,29 пг/г, (Q1-Q3 1,29-3,51), соответственно.

На основании полученных результатов нами был сделан вывод, что концентрация ММП-9 повышается в цервикагинальной жидкости при угрожающих ПР и достоверно снижается после токолитической терапии выбранными нами препаратами. При сравнении эффекта от двух токолитических препаратов мы увидели, что снижение концентрации ММП-9 происходит независимо от выбранного нами токолитического препарата. Это подтверждает эффективность как гексопреналина, так и индометацина в качестве препаратов для проведения токолиза [11].

В качестве заключительного этапа работы было выполнено определение пороговой концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с признаками угрожающих преждевременных родов. Мы обнаружили, что при повышении концентрации ММП-9 выше значения 12,156 пг/г была высокая вероятность развития преждевременных родов. При значениях концентрации ММП-9 $>3,56$ но $<12,156$ пг/г риск развития ПР расценивался как умеренный и при значениях концентрации ММП-9 $< 3,56$ пг/г - низкая вероятность развития ПР.

Разработанные пороговые значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости позволят использовать эти данные в создании тест-систем с ММП-9, выявлять беременных высокого риска, своевременно начинать терапию ПР, снизить частоту экстремально ранних и очень ранних ПР и улучшить перинатальные исходы ПР.

После полученных данных ROC-анализа нами предложено следующее распределение беременных по уровню риска ПР на основании пороговых величин концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости (Рисунок 19).



Рисунок 19 – Оценка риска развития ПР на основании концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости

Согласно полученным результатам нашего исследования, при выявлении концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости выше порогового значения 12,156 пг/г для беременных с признаками угрожающих преждевременных родов характерен высокий риск развития активных преждевременных родов. Поэтому независимо от длины шейки матки, таким пациенткам рекомендована госпитализация для проведения токолитической терапией.

При уровне ММП-9 в цервикагинальной жидкости $\leq 3,56$ пг/г риск развития преждевременных родов оценивается как низкий, что позволяет продолжить консервативное ведение беременности.

В случаях, когда концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости находится в диапазоне от 3,56 пг/г до 12,156 пг/г риск развития ПР следует считать умеренным. Таким пациенткам рекомендован динамический контроль длины шейки матки и повторное определение уровня ММП-9.

Полученные нами результаты изучения ММП-9 позволяют говорить о том, что ММП-9 в цервикагинальной жидкости может быть маркером угрожающих преждевременных родов, поскольку при данном осложнении беременности нами выявлено многократное повышение ММП-9 в шейке матки. Кроме того, обнаружена достоверная корреляция между степенью укорочения шейки матки и концентрацией ММП-9: при прогрессировании укорочения шейки матки происходит значительно повышение ММП-9 в цервикагинальной жидкости. При этом после проведения токолитической терапии отмечается значительно снижение концентрации ММП-9 до значений сопоставимых со значениями при неосложненной беременности. Также нами установлены пороговые значения концентрации ММП-9, которые позволяют осуществлять дифференцированный подход ведения беременности у пациенток высокого риска развития ПР. Поэтому определение концентрации ММП-9 для прогнозирования и\или ранней диагностики ПР позволит своевременно проводить их профилактику и\или лечение, что позволит снизить частоту преждевременного прерывания беременности и улучшить перинатальные и отдалённые исходы.

ВЫВОДЫ

1. Для снижения частоты преждевременных родов, которая остается высокой (5-18% в мире), необходим поиск новых маркеров для своевременного их прогнозирования, диагностики и лечения с целью снижения неблагоприятных перинатальных и отдаленных их исходов.

2. При исследовании концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных с угрожающими преждевременными родами мы не обнаружили статистически значимого отличия от значений концентрации ММП-9 у беременных с физиологическим течением беременности (126,8 нг/мл и 122,05; $p=0,8$), поэтому определение концентрации ММП-9 в плазме крови неинформативно в качестве прогностического маркера экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов.

3. Значение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у пациенток с угрожающими экстремально ранними и очень ранними преждевременными родами было в 11,7 раз выше, чем при физиологическом течении беременности (15,1 пг/г и 1,29 пг/г, соответственно; $p=0,001$), поэтому определение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости может быть использовано в качестве маркера для прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов.

4. В результате проведения корреляционного анализа была установлена статистически значимая обратная зависимость между укорочением шейки матки и увеличением концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости. Так, при длине шейки матки более 25 мм значение медианы концентрации составило 3,26 пг/г, а при длине менее 15 мм в 6,5 раз выше и составило 21,39 пг/г. Полученные данные говорят о том, что ММП-9 играет важную роль в процессе ремоделирования шейки матки при преждевременных родах.

5. При сравнении концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими преждевременными родами до и после проведения токолитической терапии гексопреналином и индометацином, было выявлено

статистически значимое снижение концентрации ММП-9 после проведенной терапии (13,98 пг/г и 1,44 пг/г; $p=0,038$; 16,36 пг/г и 1,76 пг/г; $p= 0,001$) и концентрация ММП-9 после токолиза была сопоставима со значениями концентрации при физиологическом течении беременности (1,44 пг/г ;1,76 пг/г и 2,44 пг/г соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что оба вида токолитических препаратов одинаково эффективны в терапии угрожающих ПР.

6. Учитывая статистически значимую корреляцию концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости с укорочением шейки матки и ее значительное повышение у беременных с угрожающими преждевременными родами, данный биохимический маркер может быть использован для прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов в качестве моно-теста или компонента комбинированных тест-систем в сочетании с ультразвуковой цервикометрией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременным группы риска по развитию преждевременных родов, а также беременным с наличием симптомов угрожающих преждевременных родов (тянущие боли в нижних отделах живота и/или укорочение сомкнутой части шейки матки менее 25 мм) рекомендовано определение концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости с целью прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов.

2. При значениях концентрации $\geq 12,156$ пг/г – крайне высокий риск экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов, и пациенткам должна быть рекомендована госпитализация для проведения токолитической терапии. При значениях ММП-9 $\leq 3,26$ пг/г риск развития ПР низкий и возможно продолжить консервативное ведение беременности.

3. Определение концентрации ММП-9 в плазме крови беременным группы риска по развитию преждевременных родов, а также беременным с наличием симптомов угрожающих преждевременных родов (тянущие боли в нижних отделах живота и/или укорочение сомкнутой части шейки матки менее 25 мм) неинформативно.

4. Определение концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости до и после проведения токолитической терапии возможно использовать в качестве одного из ведущих критериев эффективности последней вне зависимости от сроков беременности и выбранного препарата.

5. Для прогнозирования преждевременных родов, в том числе с наиболее неблагоприятным перинатальным прогнозом (экстремально ранних и очень ранних) рекомендовано разработать тест-систему с использованием ММП-9 в качестве биохимического маркера.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПР – преждевременные роды

ПС – перинатальная смертность

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ДЦП – детский церебральный паралич

ОНМТ – очень низкая масса тела

ММП – матриксная металлопротеиназа

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа -9

МТ-ММП – матриксная металлопротеиназа мембранного типа

TIMPs – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

TGF – трансформирующий фактор роста

TNF α – фактор некроза опухоли

PDGF – фактор роста тромбоцитов

bFGF – основной фактор роста фибробластов

ПСИФР-1 – фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста-связывающего белка-1

ПАМГ-1 – плацентарный альфа-микроглобулин-1

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ФНО – фактор некроза опухоли

fFN – фетальный фибронектин

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ПЭ – преэклампсия

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

РДС – респираторный дистресс плода

Q1-Q3 – интерквартильный размах

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атозибан: теперь и в России / В. Е. Радзинский, А. В. Галина, Н. П. Кирбасова, А. С. Гондаренко // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2014. – № 6(23). – С. 23–28.
2. Беглов, Д. Е. Возможности прогнозирования преждевременных родов / Д. Е. Беглов, О. Н. Новикова, Н. В. Артымук // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2024. – № 1(96). – С. 4–9.
3. Белоусова, В. С. Преждевременные роды: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Белоусова Вера Сергеевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2021. – 236 с.
4. Беспалова, О. Н. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О. Н. Беспалова, Г. С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 157–168. – DOI: 10.17816/JOWD663157-168.
5. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова, Н. А. Шешукова, И. М. Боровков // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 64–69. – DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069.
6. Гистологические особенности плаценты у женщин с преждевременными родами / Я. А. Парфенова, Д. А. Артымук, Т. Ю. Марочко [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8. – № 2. – С. 33–41. – DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-33-41.
7. Григоркевич, О. С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы / О. С. Григоркевич, Г. В. Мокров, Л. Ю. Косова // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 3–16. – DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
8. Диагностика и терапия инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком у беременных женщин и рожениц / С. А. Леваков, Н. А. Габитова,

Е. И. Боровкова, М. А. Габитова // Лечение и профилактика. – 2016. – № 2(18). – С. 28–37.

9. Ещенко, А. В. Роль матричных металлопротеиназ в подготовке шейки матки к родам / А. В. Ещенко, О. С. Сушкова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2018. – № 11. – С. 50–54.

10. Здоровоохранение в России. 2023: статистический сборник / Росстат. – Москва, 2023. – 171 с.

11. Изменение концентрации ММП-9 на фоне токолиза индометацином и гексопреналином / О. В. Скоробогатова, В. С. Белоусова, И. М. Богомазова [и др.] // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине : Материалы конгресса, Москва, 21–24 января 2025 года. – Москва: ООО «МЕДИ Экспо», 2025. – С. 138-140.

12. Клинические рекомендации. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2016. – 32 с.

13. Клинические рекомендации. Здоровый новорожденный, рожденный в условиях стационара / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2025. – 45 с.

14. Клинические рекомендации. Истмико-цервикальная недостаточность / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 56 с.

15. Клинические рекомендации. Преждевременные роды / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 89 с.

16. Клинические рекомендации. Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 167 с.

17. Кривицкая, Л. В. Недоношенные дети: факторы риска, отдаленные последствия / Л. В. Кривицкая // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 2(56). – С. 15–19.

18. Лапароскопический серкляж при истмико-цервикальной недостаточности, вызванной ранее перенесенными операциями на шейке матки / М. А. Курцер, О. В. Азиев, А. В. Панин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 5. – С. 58–62. – DOI: 10.18565/aig.2017.5.58-62.
19. Матриксная металлопротеиназа-9 как потенциальный маркер преждевременных родов / О. В. Скоробогатова, В. С. Белоусова, И. В. Игнатко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2024. – №. 7. – С. 74-80.
20. Обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи недоношенным детям после выписки из стационара / А. Л. Караваева, Л. А. Тимофеева, В. В. Зубков [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2022. – Т. 10. – № 3(37). – С. 55–62. – DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-55-62.
21. Особенности эмоционального состояния матерей в аспекте их раннего взаимодействия с недоношенными детьми / Н. В. Андрущенко, Р. Ж. Мухамедрахимов, Е. Ю. Крюков [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – № 5. – С. 148–153. – DOI: 10.17116/jnevro2019119051148.
22. Отдельнова, К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях // *Сборник трудов 2-го ММИ*. – 1980. – Т. 150, № 6. – С. 18–22
23. Патент № 2682713 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, C12Q 1/68. Способ прогнозирования преждевременных родов путем совместного определения внеклеточной ДНК и интерлейкина-8 в плазме периферической крови: № 2018108827 заявл. 13.03.2018: опубл. 21.03.2019 / В. Л. Тютюнник, А. М. Красный, Н. Е. Кан [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
24. Песегова, С. В. Персонифицированный подход к тактике ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Песегова Светлана

Вячеславовна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 133 с.

25. Поздние недоношенные новорожденные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 1. Дискуссии по поводу пролонгирования беременности и целесообразности антенатальной профилактики дистресс-синдрома на поздних сроках беременности // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10. – № 3(37). – С. 44–54. – DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-44-54.

26. Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, М. А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8-2. – С. 4–10.

27. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов — современное состояние проблемы / И. Б. Манухин, С. В. Фириченко, Л. У. Микаилова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 3. – С. 9–15.

28. Регистр лекарственных средств России : энциклопедия лекарств. – 2025. – URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 15.03.2025).

29. Роль дисбиоза влагалища и локального воспаления в реализации преждевременных родов / М. К. Меджидова, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // Медицинский оппонент. – 2024. – № 2(26). – С. 48–52.

30. Сахарова, Е. С. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1 / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 3. – С. 15–19. – DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19.

31. Сравнение токолиза атозибаном и гексопреналином при преждевременных родах до 32 и после 32 недель беременности / О. Р. Баев, О. Н. Васильченко, А. О. Карапетян, М. О. Баева // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 80–84. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-80-84.

32. Тетруашвили, Н. К. Экстренный серкляж: показания, противопоказания, возможности медикаментозного лечения / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова, А. К. Милушева // Доктор.Ру. – 2019. – № 11(166). – С. 11–13. – DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-11-13.

33. Туркина, А. А. Влияние альбумина на долгосрочный жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Туркина Анастасия Андреевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 134 с.
34. Факторы риска преждевременных родов / Д. Е. Беглов, Н. В. Артымук, О. Н. Новикова [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2022. – Т. 7. – № 4. – С. 8–17. – DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-4-8-17.
35. Якубова, Д. И. Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Якубова Диана Ифраимовна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 153 с.
36. A historical narrative review through the field of tocolysis in threatened preterm birth / T. van Winden, C. Roos, B.W. Mol [et al.] // *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. – 2024. – Vol. 22. doi:10.1016/j.eurox.2024.100313.
37. A randomized clinical trial of Premaquick biomarkers versus transvaginal cervical length for pre-induction cervical assessment at term among pregnant women / C.G. Okafor, G.U. Eleje, J.I. Adinma [et al.] // *SAGE open medical*. – 2023. – Vol. 11. doi: 10.1177/20503121231158220.
38. Alves, A.C. Resilience and Stress during Pregnancy: A Comprehensive Multidimensional Approach in Maternal and Perinatal Health / A.C. Alves, J.G. Cecatti, R.T. Souza // *Scientific World Journal*. – 2021. – doi:10.1155/2021/9512854.
39. Amabebe, E. Matrix metalloproteinase-induced cervical extracellular matrix remodelling in pregnancy and cervical cancer / E. Amabebe, H. Ogidi, D. O. Anumba // *Reproduction and fertility*. – 2022. – Vol. 3. № 3. – P. 177–191. – doi: 10.1530/RAF-22-0015.
40. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 levels in women with preterm labor and suspected intra-amniotic infection / G.J. Locksmith, P. Clark, P. Duff, G.S. Schultz //

Obstetrics and gynecology. – 1999. – Vol. 94. – № 1. – P. 1-6. – doi: 10.1016/s0029-7844(99)00011-3.

41. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation / K. Wynne, C. Rowe, M. Delbridge [et al.] // F1000 research. – 2020. – Vol. 9. – doi: 10.12688/f1000research.20550.1.

42. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / E. McGoldrick, F. Stewart, R. Parker, S.R. Dalziel // Cochrane database of systematik reviews. – 2020. – Vol. 12. – № 12. – doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub4.

43. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth/ D. Roberts, J. Brown, N. Medley, S.R. Dalziel // Cochrane database of systematik reviews. – 2017. – Vol. 3. – № 3. – doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.

44. Assessment of the tocolytic nifedipine in preclinical primary models of preterm birth / B.M. Arman, N.K. Binder, N. de Alwis [et al.] // Scientific reports. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – doi: 10.1038/s41598-023-31077-x.

45. Association between maternal multimorbidity and preterm birth, low birth weight and small for gestational age: a prospective birth cohort study from the Japan Environment and Children's Study / K. Nakanishi, Y. Saijo, E. Yoshioka [et al.] // BMJ Open. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – doi: 10.1136/bmjopen-2022-069281.

46. Association of Temporal Changes in Gestational Age With Perinatal Mortality in the United States 2007-2015 / C.V. Ananth, R.L. Goldenberg, A.M. Friedman, A.M. Vintzileos // JAMA Pediatrics. – 2018. – Vol. 172. – № 7. – P. 627-634. – doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0249.

47. Associations between pregnancy glucose measurements and risk of preterm birth: a retrospective cohort study of commercially insured women in the United States from 2003 to 2021 / R. Liang, D.M. Panelli, D.K. Stevenson [et al.] // Annals of epidemiology. – 2023. – Vol. 81. – P. 31-39. – doi:10.1016/j.annepidem.2023.03.002.

48. Berghella, V. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth/ V. Berghella, G. Saccone // Cochrane database of systematik reviews. – 2019. – Vol. 7. – № 7. – doi: 10.1002/14651858.CD006843.pub3.

49. Betamimetics for inhibiting preterm labour / S. Anotayanonth, N.V. Subhedar, P. Garner [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2004. – doi: 10.1002/14651858.CD004352.
50. Caspase-3, Caspase-8 and XIAP Gene Expression in the Placenta: Exploring the Causes of Spontaneous Preterm Labour / V. Belousova, O. Svitich, E. Timokhina [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences : electronic journal*. – 2023. – Vol. 24. – № 2. – P. 1692. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/1692>. – Published: 15 January 2023.
51. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies / H. Abdel-Aleem, O.M. Shaaban, M.A. Abdel-Aleem, A. Aboelfadle Mohamed // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2022. – Vol. 12. – № 12. – doi: 10.1002/14651858.CD014508.
52. Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination / D. Schlembach, L. Mackay, L. Shi [et al.] // *European journal obstetrics gynecology, and reproductive biology*. – 2009. – Vol. 144. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.02.036.
53. Chawanpaiboon, S. Placental α -microglobulin-1 in cervicovaginal fluid and cervical length to predict preterm birth by Thai women with symptoms of labor / S. Chawanpaiboon, V. Titapant, J. Pooliam // *Asian biomedicine research, reviews and news*. – 2021. – Vol. 15. – № 3. – P. 119-127. – doi: 10.2478/abm-2021-0015.
54. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study / G.I. Rours, L. Duijts, H.A. Moll [et al.] // *European journal of epidemiology*. – 2011. – Vol. 26. – № 6. – P. 493-502. – doi: 10.1007/s10654-011-9586-1.
55. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Al Khalaf, E. Bodunde, G.M. Maher [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – № 5. – P. 656-670. – doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.037.
56. Clinical and biochemical markers of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies / S.V. Barinov, G.C. Di Renzo, A.A. Belinina [et al.] // *The journal*

of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. – 2022. – Vol. 35. – № 25. – P. 5724-5729. – doi:10.1080/14767058.2021.1892064.

57. Combined First-Trimester PAPP-A and Free β -hCG Levels for the Early Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum and Placenta Previa: A Case-Control Study / V. Belousova, I. Ignatko, I. Bogomazova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences : electronic journal. – 2025. – Vol. 26. – № 13. – P. 6187. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/13/6187>. Published: 27 June 2025.

58. Complement activation triggers metalloproteinases release inducing cervical remodeling and preterm birth in mice / J.M. Gonzalez, C.W. Franzke, F. Yang [et al.] // The American journal of pathology. – 2011. – Vol. 179. – № 2. – P. 838-849. – doi: 10.1016/j.ajpath.2011.04.024.

59. Conde-Agudelo, A. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // American journal of obstetrics and gynecology. – 2016. – Vol. 214. – № 1. – P. 57-73. – doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.060.

60. Conde-Agudelo, A. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests / A. Conde-Agudelo, R. Romero // American journal of obstetrics and gynecology. – 2014. – Vol. 211. – № 6. – P. 583-595. – doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.047.

61. Correlation of Qualitative Alpha1-microglobulin, Values of Interleukin 6, Cervicometry and Cervical Infection in Pregnant Women with Symptoms of Preterm Birth / A.C. Banicevic, A. Ceric, M. Popovic, R.Z. Micic // Materia socio-medica. – 2023. – Vol. 35. – № 2. – P. 118-122. – doi: 10.5455/msm.2023.35.118-122.

62. Creisher, P.S. Pathogenesis of viral infections during pregnancy / P.S. Creisher, S.L. Klein // Clinical microbiology reviews. – 2024. – Vol. 37. – № 2. – doi: 10.1128/cmr.00073-23.

63. Cui, N. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R.A. Khalil. Progress in molecular biology translational science. – 2017. – Vol. 147. – P. 1-73. – doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
64. Dufour, A. Missing the target: matrix metalloproteinase antitargets in inflammation and cancer / A. Dufour, C.M. Overall // Trends and pharmacological sciences – 2013. – Vol. 34. – № 4. – P. 233-242. – doi: 10.1016/j.tips.2013.02.004.
65. Effectiveness and pregnancy outcomes of ultrasound-indicated and physical examination-indicated cervical cerclage: a retrospective study from a single centre / L. Huang, W. Wang, Y. Wang [et al.] // BMC Pregnancy and childbirth. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 467. – doi: 10.1186/s12884-024-06659-w.
66. Elastography and Metalloproteinases in Patients at High Risk of Preterm Labor / I. Dymanowska-Dyjak, A. Stupak, A. Kondracka [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2021. – Vol. 10. – № 17. – doi: 10.3390/jcm10173886.
67. Emerging roles of MT-MMPs in embryonic development / N. Moracho, A.I.R. Learte, E. Muñoz-Sáez [et al.] // Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists. – 2022. – Vol. 251. – № 2. – P. 240-275. – doi: 10.1002/dvdy.398.
68. Expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human midpregnancy amniotic fluid and risk of preterm labor / A. Di Ferdinando, F. Patacchiola, M.G. Perilli [et al.] // Clinical and experimental obstetrics and gynecology. – 2010. – Vol. 37. – № 3. – P. 193-196. – PMID: 21077523.
69. Flis, W. The Role of the NLRP3 Inflammasome in the Molecular and Biochemical Mechanisms of Cervical Ripening: A Comprehensive Review / W. Flis, M.W. Socha // Cells. – 2024. – Vol. 13. – № 7. – P. 600. – doi:10.3390/cells13070600.
70. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth / G. Zhang, B. Feenstra, J. Bacelis [et al.] // The new England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377. – № 12. – P. 1156-1167. – doi: 10.1056/NEJMoa1612665.
71. Genetic landscape of preterm birth due to cervical insufficiency: Comprehensive gene analysis and patient next-generation sequencing data interpretation / L. Volozonoka,

D. Rots, I. Kempa [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15. – № 3. – doi: 10.1371/journal.pone.0230771.

72. Genital infection with *Ureaplasma urealyticum* and its effect on pregnancy / D.R. Matasariu, A. Ursache, A. Agache [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 89. – doi: 10.3892/etm.2021.11012.

73. Gestation-dependent increase in cervicovaginal pro-inflammatory cytokines and cervical extracellular matrix proteins is associated with spontaneous preterm delivery within 2 weeks of index assessment in South African women / E. Amabebe, N. Ikumi, A. Oosthuizen [et al.] // Frontiers in immunology. – 2024. – Vol. 15. – doi: 10.3389/fimmu.2024.1377500.

74. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis / S. Chawanpaiboon, J.P. Vogel, A.B. Moller [et al.] // Lancet. Global Health. – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 37-46. – doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.

75. Green, E.S. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus / E.S. Green, P.C. Arck // Seminars in immunopathology. – 2020. – Vol. 42. – № 4. – P. 413-429. – doi: 10.1007/s00281-020-00807-y.

76. Health-related quality of life of children born very preterm: a multinational European cohort study / S.W. Kim, L. Andronis, A.V. Seppanen [et al.] // Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation – 2023. – Vol. 32. – № 1. – P. 47-58. – doi:10.1007/s11136-022-03217-9.

77. Hubinont, C. Prevention of preterm labour: 2011 update on tocolysis / C. Hubinont, F. Debieve // Journal of pregnancy. – 2011. – doi: 10.1155/2011/941057.

78. Hulboy, D.L. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function / D.L. Hulboy, L.A. Rudolph, L.M. Matrisian // Molecular human reproduction. – 1997. – Vol. 3. – № 1. – P. 27-45. – PMID: 9239706.

79. Iatrogenic and spontaneous preterm birth in England: A population-based cohort study / H. Aughey, J. Jardine, H. Knight [et al.] // BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. – 2023 – Vol. 130. – № 1. – P. 33-41. – doi:10.1111/1471-0528.17291.

80. IL-1 and TNF mediates IL-6 signaling at the maternal-fetal interface during intrauterine inflammation / P. Presicce, C. Roland, P. Senthamaraikannan [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2024. – Vol. 15. – doi: 10.3389/fimmu.2024.1416162.
81. Inflammatory Amplification: A Central Tenet of Uterine Transition for Labor / K.B. Leimert, W. Xu, M.M. Princ [et al.] // *Frontiers of Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – doi: 10.3389/fcimb.2021.660983.
82. Inflammatory mechanisms of preterm labor and emerging anti-inflammatory interventions / T. Habelrih, T.L. Augustin, F. Mauffette-Whyte [et al.] // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2024. – Vol. 78. – P. 50-63. – doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.07.007.
83. Insights into the distinct roles of MMP-11 in tumor biology and future therapeutics (Review) / X. Zhang, S. Huang, J. Guo [et al.] // *International journal of oncology*. – 2016. – Vol. 48. – № 5. – P. 1783-1793. – doi: 10.3892/ijo.2016.3400.
84. Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial / G. Saccone, G.M. Maruotti, A. Giudicepietro, P. Martinelli // *JAMA*. – 2017 – Vol. 318. – № 23. – P. 2317-2324. – doi: 10.1001/jama.2017.18956.
85. Kim, M.A. Reproductive, Obstetric and Neonatal Outcomes in Women with Congenital Uterine Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.A. Kim, H.S. Kim, Y.H. Kim // *Journal clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – doi: 10.3390/jcm10214797.
86. Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Association Between Factor V Leiden Mutation, Small for Gestational Age, and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.M. Hemsworth, A.M. O'Reilly, V.M. Allen [et al.] // *journal of obstetrics and gynecology Canada*. – 2016. – Vol. 38. – № 10. – P. 897-908. – doi: 10.1016/j.jogc.2016.08.001.
87. Liu, Y Preterm Labor, a Syndrome Attributed to the Combination of External and Internal Factors / Y. Liu, L. Gao // *Maternal-fetal medicine (Wolters Kluwer Health, Inc.)*. – 2021. – Vol. 4. – № 1. – P. 61-71. – doi: 10.1097/FM9.000000000000136.

88. Liu, Y. Group B Streptococcus: Virulence Factors and Pathogenic Mechanism / Y. Liu, J. Liu // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – № 12. – doi: 10.3390/microorganisms10122483.
89. Lopez-Otín, C. Emerging roles of proteases in tumour suppression / C. Lopez-Otín, L.M. Matrisian // *Nature reviews. Cancer*. – 2007. – Vol. 7. – № 10. – P. 800-808. – doi: 10.1038/nrc2228.
90. Maternal age and risk of low birth weight and premature birth in children conceived through medically assisted reproduction. Evidence from Finnish population registers / A. Barbuscia, P. Martikainen, M. Myrskylä [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2020. – Vol. 35. – № 1. – P. 212-220. – doi: 10.1093/humrep/dez275.
91. Matrix metalloproteases: degradation of the inhibitory environment of the transected optic nerve and the scar by regenerating axons / Z. Ahmed, R.G. Dent W.E. Leadbeater [et al.] // *Molecular and cellular neurosciences*. – 2005. – Vol. 28. – № 1. – P. 64-78. – doi: 10.1016/j.mcn.2004.08.013.
92. Microbiome Diversity in Vaginal Fluid and Sensitivity Patterns in Preterm Premature Rupture of Membrane Cases / P.A. Ambalpaday, S. Samantroy, A. Mishram [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 1. – doi: 10.7759/cureus.20999.
93. Nakaya, Y. EMT in developmental morphogenesis / Y. Nakaya, G. Sheng // *Cancer letters*. – 2013. – Vol. 341. – № 1. – P. 9-15. – doi: 10.1016/j.canlet.2013.02.037.
94. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study / V. Pierrat, L. Marchand-Martin, S. Marret [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 373. – № 741. – doi:10.1136/bmj.n741.
95. Nissi, R. The serum levels of circulating matrix metalloproteinase MMP-9, MMP-2/TIMP-2 complex and TIMP-1 do not change significantly during normal pregnancy: a pilot study. R. Nissi, M. Santala, A. Talvensaaari-Mattila // *BMC Research notes*. – 2021. – Vol. 14. – № 1. – P. 31. – doi: 10.1186/s13104-021-05442-w.
96. Nissinen, L. Matrix metalloproteinases in inflammation / L. Nissinen, V.M. Kahari // *Biochimica et biophysica acta*. – 2014. – Vol. 1840. – № 8. – P. 2571-2580. – doi: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007.

97. Non-invasive prediction of preterm birth in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 25 mm) by measurement of biomarkers in the cervicovaginal fluid / H.N. Yoo, K.H. Park, E.Y. Jung [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 7. – doi: 10.1371/journal.pone.0180878.
98. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement From the American Heart Association / S.S. Khan, L.C. Brewer, M.M. Canobbio [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147. – № 7. – P. 76-91. – doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
99. Perinatal risk factors for mortality in very preterm infants-A nationwide, population-based discriminant analysis / M. Norman, D. Nilsson, J. Trygg, S. Hakansson // *Acta Paediatrica*. – 2022. – Vol. 111. – № 8. – P. 1526-1535. – doi: 10.1111/apa.16356.
100. Piccolo, B Intraventricular hemorrhage in preterm newborn: Predictors of mortality / B. Piccolo, M. Marchignoli, F. Pisani // *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. – 2022. – Vol. 93. – № 2. – doi:10.23750/abm.v93i2.11187.
101. Ping, Xu. Expression of Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in Human Placenta and Fetal Membranes in Relation to Preterm and Term Labor / Xu. Ping, A. Nadia, R. G. John Challis // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2002. – Vol. 87. – № 3. – P. 1353–1361. – doi:10.1210/jcem.87.3.8320.
102. Potential of plasma inflammatory and angiogenic mediators for predicting spontaneous preterm delivery, intraamniotic infection/inflammation, and composite neonatal morbidity/mortality in women with early preterm premature rupture of membranes / H.J. Kim, K.H. Park, E. Joo [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2024. – Vol. 91. – № 1. – doi: 10.1111/aji.13809.
103. Pravia, C.I. Long-term consequences of prematurity / C.I. Pravia, M. Benny // *Cleveland Clinic journal of medicine*. – 2020. – Vol. 87. – № 12. – P. 759-767. – doi: 10.3949/ccjm.87a.19108.
104. Prematurity and Low Birth Weight and Their Impact on Childhood Growth Patterns and the Risk of Long-Term Cardiovascular Sequelae / I. Jańczewska, J. Wierzba, A. Jańczewska [et al.] // *Children (Basel Switzerland)*. – 2023. – Vol. 10. – № 10. – P. 1599. – doi: 10.3390/children10101599.

105. Preterm Birth in Assisted Reproductive Technology: An Analysis of More Than 20,000 Singleton Newborns / Z. Bu, J. Zhang, L. Hu, Y. Sun // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – doi: 10.3389/fendo.2020.558819.
106. Preterm birth. – World Health Organization. – 2023. – 10 May. URL – <https://www.who.int> (дата обращения: 25.04.2025).
107. Prevention of Preterm Birth with Progesterone/ G.C. Di Renzo, V. Tosto, V. Tsibizova, E. Fonseca // *Journal clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 19. – doi: 10.3390/jcm10194511.
108. PROMPT: Prospective Meta-analysis for Pessary Trials Collaboration. Prospective Meta-analysis for Pessary Trials Study Protocol / E.A. Thom, G.R. Saade, L.M. Askie [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2024. – Vol. 41. – № 01. – P. 2230-2237. – doi: 10.1055/s-0043-1771018.
109. Rebecca Coyle, C. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase regulates cell migration during zebrafish gastrulation: Evidence for an interaction with non-canonical Wnt signaling / C. Rebecca Coyle, A. Latimer, R. Jason Jessen // *Experimental cell research*. – 2008. – Vol. 314. – № 10. – P. 2150-2162. – doi:10.1016/j.yexcr.2008.03.010.
110. Recent Advances and Challenges in the Early Diagnosis and Treatment of Preterm Labor / P. Gondane, S. Kumbhakarn, P. Maity, K. Kapat // *Bioengineering Basel, Switzerland*. – 2024. – Vol. 11. – № 2. – P. 161. – doi: 10.3390/bioengineering11020161.
111. Relationship between metalloproteinase-2 and -9 levels in plasma and vaginal secretion with preterm birth / J. Duran-Chávez, C. Grandi, S. Dos // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2021. – Vol. 261. – P. 217-221. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.026.
112. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes/ R. Romero, S.K. Dey, S.J. Fisher // *Science (New York, N.Y.)*. – 2014. – Vol. 345. – № 6198. – P. 760-765. – doi: 10.1126/science.1251816.
113. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study / P. Kuusela, B. Jacobsson, H. Hagberg [et al.] // *BJOG: : an international journal of*

- obstetrics and gynecology. – 2021. – Vol. 128. – № 2. – P. 195-206. – doi: 10.1111/1471-0528.16519.
114. Shin, J. Risk factors for refractory respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants / J. Shin, C.W. Choi, B.K. Lee // *BMC Pediatrics*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 677. – doi: 10.1186/s12887-024-05138-7.
115. Signaling Pathways Regulating Human Cervical Ripening in Preterm and Term Delivery / M.W. Socha, W. Flis, M. Pietrus [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – № 22. – doi:10.3390/cells11223690.
116. Singer D, Adults Born Preterm–Long-Term Health Risks of Former Very Low Birth Weight Infants / D. Singer, L.P. Thiede, A. Perez // *Dtsch Arztebl Int*. – 2021. – Vol. 118. – P. 521-527. – doi:10.3238/arztebl.m2021.0164.
117. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study / P. Y. Ancel, F. Goffinet, P. Kuhn [et al.] // *JAMA pediatrics*. – 2015. – Vol. 169. – № 3. – P. 230-238. – doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351.
118. Systematic review and meta-analysis of maternal and fetal outcomes among pregnant women with bacterial vaginosis / J. Kenfack-Zanguim, S. Kenmoe, A. Bowo-Ngandji [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. – 2023. – Vol. 289. – P. 9-18. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.013.
119. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor / A.A. Ali, A.K. Sayed, L. El Sherif [et al.] // *International journal of gynecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynecology and Obstetrics*. – 2019. – Vol. 145. – № 2. – P. 139-148. – doi: 10.1002/ijgo.12793.
120. The bidirectional relationship between periodontal disease and pregnancy via the interaction of oral microorganisms, hormone and immune response / X. Wen, X. Fu, C. Zhao [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2023. – Vol. 26. – doi: 10.3389/fmicb.2023.1070917.

121. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. A.E. Benson, J.J. Shatzel, K.S. Ryan [et al.] // *European journal haematology*. – 2022. – Vol. 109. – № 6. – P. 633-642. – doi: 10.1111/ejh.13870.
122. The influence of uterine fibroids on adverse outcomes in pregnant women: a meta-analysis / H. Li, Z. Hu, Y. Fan, Y. Hao // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 345. – doi: 10.1186/s12884-024-06545-5.
123. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study / European Atosiban Study Group // *Acta obstetrica gynecologica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 80. – № 5. – P. 413-422. – PMID: 11328217.
124. The preterm parturition syndrome / R. Romero, J. Espinoza, J.P. Kusanovic [et al.] // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology*. – 2006. – Vol. 113. – P. 17-42. – doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
125. The role of family history of preterm delivery in the individual risk of spontaneous preterm delivery: a case-control study / M. Huri, N. Strambi, M. Finazzi [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2024. – Vol. 309. – № 6. – P. 2515-2519. – doi: 10.1007/s00404-023-07144-z.
126. The Role of Genetics in Preterm Birth / E.C. Mead, C.A. Wang, J. Phung [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2023. – Vol. 30. – № 12. – P. 3410-3427. – doi:10.1007/s43032-023-01287-9.
127. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G.A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa [et al.] // *International journal molecular science*. – 2020. – Vol. 21. – № 24. – doi: 10.3390/ijms21249739.
128. Tiki proteins are substrates of membrane-type matrix metalloproteinases / Li. Mingyi, Zheng. Jing, Luo. Dong [et al.] // *FEBS Letters*. – 2022. – Vol. 596. – № 14. – P. 1851-1859. – doi: 10.1002/1873-3468.14423.
129. Tocolysis with nifedipine versus atosiban and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis / T.M.S. van Winden, T.A.J. Nijman, C.E. Kleinrouweler [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 567. – doi: 10.1186/s12884-022-04854-1.

130. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924) / A. Wilson, V.A. Hodgetts-Morton, E.J. Marson, Markland AD [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2022. – Vol. 8. – № 8. – doi: 10.1002/14651858.CD014978.pub2.
131. Trophoblast invasion: the role of intracellular cytokine signalling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) / J.S. Fitzgerald, T.G. Poehlmann, E. Schleussner, U.R. Markert // *Human reproduction update*. – 2008. – Vol. 14. – № 4. – P. 335-344. – doi: 10.1093/humupd/dmn010.
132. Tu, P. Prior surgical uterine evacuation of pregnancy and infertility: protocol for systematic review and meta-analysis / P. Tu, K. Pei // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – № 7. – doi:10.1136/bmjopen-2019-034837.
133. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates / K.M. Adams Waldorf, N. Singh, A.R. Mohan [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Vol. 213. – № 6. – P. 830 – doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.028.
134. Vaginal matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a potential early predictor of preterm birth / J.A. Davis, D. Baker, T. Peresleni [et al.] // *Journal of perinatal medicine*. – 2024. – Vol. 52. – № 6. – P. 591-596. – doi: 10.1515/jpm-2023-0429.
135. Wang, E. Urinary tract infections and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis / E. Wang, P. Tang, C. Chen // *Revista do Instituto de medicina tropical de Sao Paulo*. – 2024. – Vol. 66. – P. 54. – doi: 10.1590/S1678-9946202466054.
136. Willson, J.A. Spatial analysis of RECK, MT1-MMP, and TIMP-2 proteins during early *Xenopus laevis* development / J.A. Willson, S. Damjanovski // *Gene expression patterns*. – 2019. – Vol. 34. – doi: 10.1016/j.gep.2019.119066.
137. Xiong, Z. Four kinds of tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis / Z. Xiong, S. Pei, Z. Zhu // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2022 – Vol. 47. – № 7. – P. 1036-1048. – doi:10.1111/jcpt.13641.
138. Zhu, J.Y. Regulation of trophoblast invasion: the role of matrix metalloproteinases / J.Y. Zhu, Z.J. Pang, Y.H. Yu // *Reviews in obstetrics and gynecology*. – 2012. – Vol. 5. – № 3-4. – P. 137-143. – PMID: 23483768.