

---

## РОЛЬ ИНФЕКЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

И.О. Мусалаева, З.А. Махтибекова, А.В. Кострикова,  
Ж.М. Эфендиева

Российский университет дружбы народов  
ул. Миклухо-Макля, 8, Москва, Россия, 117198

В статье представлен литературный обзор источников последних лет по преждевременным родам (ПР). Описаны основные методы дородовой диагностики ПР, методы выявления хориоамнионита на ранних сроках, а также связь ПР с генетическими маркерами, которые также могут использоваться для скрининга высокого риска ПР у женщин на ранних сроках беременности для выделения группы высокого риска и своевременного проведения им профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, инфекция, хориоамнионит, генетические маркеры

К показателям, рекомендованным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), для оценки качества оказания акушерской и неонатальной помощи, относят: перинатальную смертность, мертворождаемость, раннюю неонатальную смертность, ПР.

Несмотря на все усилия практического акушерства, частота ПР за последнее десятилетие не снижается и колеблется от 5% до 18%. По данным ВОЗ от 2014 г., каждый год около 15 миллионов детей рождаются недоношенными. Это больше, чем 1 из 10 младенцев. Почти 1 миллион детей умирают ежегодно из-за осложнений ПР. Недоношенность ухудшает качество жизни в детском и во взрослом возрасте в связи с различными расстройствами здоровья и даже с инвалидностью. В глобальном масштабе недоношенность является ведущей причиной смерти среди детей в возрасте до 5 лет. По данным В.Е. Радзинского (2015 г.), около 40% всех самопроизвольных ПР обусловлено инфекцией. У 80% детей, рожденных до 30-й недели беременности, диагностируют гистологически верифицированный хориоамнионит [15]. Имеются данные, что вагинальная микробиота значительно варьиабельна у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и неосложненной беременностью. Результаты обследования вагинального микробиома у женщин с ПРПО и неосложненной беременностью более варьиабельны, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. На сегодняшний день наблюдается доминирование лактобацилл в нормальной вагинальной микробиоте. Снижение их количества, которое может происходить в результате влияния многих факторов, возможно играет ключевую роль в развитии вагинального микробиома, связанного с ПРПО.

Конечно, есть вероятность, что снижение количества лактобацилл в мазках у женщин с ПРПО обусловлено предшествующим протеканием щелочных околоплодных вод, которые могут скапливаться в незначительном количестве в заднем своде влагалища. И так как количество лактобацилл снижается, оппортунистиче-

ские бактерии могут заполнить ниши их локализации, что может привести к дисбиозу с потенциально негативными последствиями для здоровья [9].

Патофизиология ПР основывается на сложном комплексе известных нам синдромов. Как известно, в механизме ПР участвуют такие факторы, как маточно-плацентарная ишемия, заболевания шейки матки, стрессы, инфекции и воспаление. Инфекционный фактор (с или без гипоксии) является важным компонентом в развитии последующих заболеваний плода. Также, предположительно, он является компонентом комплекса изменений, участвующих в структурных изменениях гестационных тканей, которые могут являться пусковым механизмом в развитии родовой деятельности.

Доказано, что влияние внутриутробной инфекции на плод зависит от времени персистенции ее во время беременности, характера микробного агента (мономикробная или полимикробная инфекция), генетических особенностей организма и специфического ответа тканей на внутриматочное воспаление, ассоциированное с ПР. Более того, известно, что плод обладает способностью узнавать и реагировать на микробные агенты через элементы врожденной иммунной системы относительно с ранних сроков гестации [14].

Внутриутробная инфекция может быть причиной фетальной инфекции и воспаления, которые могут привести к тяжелому воспалительному ответу плода, называемому фетальным воспалительным ответным синдромом. Фетальный воспалительный ответный синдром характеризуется повышением уровня IL-6 в плазме крови плода ( $\geq 11$  пг/мл) и сопровождается воспалением пупочного канатика. Проявляется этот синдром тяжелыми повреждениями плода и новорожденного, хорошо известным респираторным дистресс-синдромом, неонатальным сепсисом, пневмонией, бронхиально-легочной дисплазией, некротическими энтероколитами, внутрижелудочковыми кровотечениями и перивентрикулярной лейкомаляцией.

Внутриматочная инфекция часто хроническая и бессимптомная.

Таким образом, очень важно найти маркеры, помогающие выявить беременных женщин с высоким риском внутриутробной инфекции, прогнозировать возможное развитие плодового воспалительного ответного синдрома и предотвратить развитие осложнений, связанных с лечением. Следовательно, важно определить критический уровень воспалительных маркеров и выявить внутриматочную инфекцию, которая может привести к ПР [3].

По данным Bartkeviciene D. et al. (2013), лейкоциты в крови матери в группе новорожденных с фетальным воспалительным ответом были значительно повышены по сравнению с контрольной группой до и в течении родов. Согласно их данным, они являются возможным индикатором внутриматочной инфекции [3]. Патофизиологически имеется общая связь между ПР и инвазией бактерий, колонизирующих во влагалище и в полости матки. Общие вагинальные организмы, включающие генитальные уреаплазмы и микоплазмы, грампозитивные и грамотрицательные бактерии обнаруживаются в амниотической жидкости у пациентов с ПР.

Вдобавок инфекция при ПР связана с сильной воспалительной реакцией амниотической жидкости и цервикальной слизи. Доказано, что у женщин с высоким

риском ПР цервикальная слизь более проницаема по сравнению с женщинами с низким риском. Повышение проницаемости коррелирует с изменением реологических и вязкостно-эластических свойств слизи.

В то время как не было определено, связаны ли эти изменения с частотой ПР, была определена связь изменений свойств цервикальной слизи с повышенными инцидентами микробной инвазии в полость матки, которая ведет к ПР [8]. Измерение растяжимости внутреннего маточного зева при ультразвуковой эластографии показало, что низкая растяжимость внутреннего маточного зева связана с низким риском спонтанных ПР, в то время как измерение эластичности наружного маточного зева прогностического значения не имеет [10].

На сегодняшний день есть данные, что половые пути большинства (69,1%) беременных с угрожающими ПР характеризуются дисбиозом (при нормоценозе 12,9%). Развитие хориоамнионита зависит от состояния биоценоза половых путей (развивается у беременных с бактериальным вагинозом (58,3%) и вагинитом (46,7%)). В структуре патогенетически значимых инфектов в реализации хориоамнионита пальму первенства разделяют микст-инфекция (68,7%), а также *E. Coli* и *Ur. urealyticum*. И восстановление биоценоза половых путей беременных с угрожающими преждевременными родами в гестационные сроки свыше 22—25 недель не оказывает достоверного влияния на снижение частоты недонашивания [2].

По данным профессора Буштырева И.О. (2015 г.), основными возбудителями хориоамнионита являются *U. urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Bacteroides spp.* [13]. Allen-Daniels M.J. и соавторы (2015 г.) предположили, что инвазивность *Mycoplasma hominis* может варьировать в зависимости от ее генетического потенциала и выделили гены в *Mycoplasma hominis*, которые являются поверхностно-локализованными мембранными протеинами и имеют значительное влияние на колонизацию этого микробного агента в верхних отделах репродуктивного тракта в течение беременности и при ПР [1].

Несмотря на наличие большого количества работ, подтверждающих этиологию инфекционного фактора как основного, оказывающего влияние на реализацию ПР, есть работы, в которых не выявлена клиническая значимость патогенной флоры мочеполовой системы как предиктора ПР. Рост патогенной флоры на питательных средах имел место: при посеве мочи — у 23,4%, и влагалищного отделяемого — 22,1% [5]. Choi et al. (2012 г.) провели сравнение биоценоза половых путей у беременных с индуцированными и спонтанными ПР. Было установлено отсутствие статистически значимой разницы по частоте выявления таких инфектов, как: уреамикоплазменная инфекция, хламидийная инфекция, стрептококков группы В, вируса простого герпеса, что позволило авторам исключить значимость этих микроорганизмов в этиологии развития ПР [6].

Повышенная экспрессия воспалительных цитокинов и хемокинов, повышение активности протеаз, растворение коллагеновых комплексов, таких как фибронектин, также вовлечены в процесс ПР, в том числе с разрывом плодных оболочек [17].

В последнее время авторы описывают генетические причины ПР, которые реализуются как через материнский организм, так и через ребенка (Bream E.N.,

Leppeller R. (2013 г.) [16; 4; 11]. В то же время есть данные, что в зависимости от этнической принадлежности и различного влияния экологии генетические проявления могут различаться (York T.P., Eaves L. (2014 г.) [19]. Например, Landmia I.M. (2015 г.) установил, что генетический полиморфизм рецепторов прогестерона был в два раза чаще выявлен у малайских женщин с ПР по сравнению с малайскими женщинами, у которых наблюдались роды в срок, в то время как не было выявлено значительной связи полиморфизма гена рецепторов прогестерона с ПР у китайских и индийских женщин [12]. В 2015 г. в Канаде было проведено исследование, которое доказало связь полиморфизма генов минералокортикоидных рецепторов с ПР и подтвердило генетическую связь между хроническим материнским стрессом и ПР [7].

Yan W. и соавторы (2013 г.) установили, что SEPS1 (участвующий в воспалительной реакции) и его полиморфизм G-105A имеют связь с повышенным риском ПР у китайских женщин [18].

Представленный выше обзор литературы показывает пробелы в знаниях природы ПР. До конца не ясна роль инфекционного фактора в этиологии недонашивания. При достаточно большом количестве генов, исследованных в связи с этиологией ПР, вопрос генетической теории также остается открытым, так как гены в различной экологической ситуации и окружающей среде проявляют себя по-разному. Необходимы попытки ответов на вышеперечисленные вопросы для разработки оптимальных профилактических мер в отношении женщин группы риска по недонашиванию беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [1] Allen-Daniels M.J., Serrano M.G., Pflugner L.P. et al. Identification of a gene in *Mycoplasma hominis* associated with preterm birth and microbial burden in intraamniotic infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212. Iss. 6. P. 779.
- [2] Arakelyan V.F. Features of vaginal biocenosis with threatening preterm labor: dissertation of the PhD. 2015. P. 21.
- [3] Bartkeviciene D., Pilypiene I., Drasutiene G. Leukocytosis as a prognostic marker in the development of fetal inflammatory response syndrome. *Libyan J. Med.* 2013. Vol. 8.
- [4] Bream E.N., Leppellere C.R., Cooper M.E. et al. Candidate gene linkage approach to identify DNA variants that predispose to preterm birth. *Pediatr. Res.* 2013. Vol. 73. Iss. 2. P. 135—41.
- [5] Chalermchokchareonkit A., Phoethong S., Ruangvutilert P. et al. Prevalence of positive culture of genitourinary tract microorganisms in pregnant women with presumptive preterm labor. *J. Med. Assoc. Thai.* 2013. Vol. 96. Iss. 9. P. 1111—1118.
- [6] Choi S.J., Park S.D., Jang I.H. et al. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth. *Ann. Lab. Med.* 2012. Vol. 32. Iss. 3. P. 194—200.
- [7] Christiaens I., Ang Q.W., Gordon L.N. et al. Two novel genetic variants in the mineralocorticoid receptor gene associated with spontaneous preterm birth. *BMC Med. Genet.* 2015. Vol. 16. P. 59.
- [8] Critchfield A.S., Yao G., Jaishankar A., Friedlander R.S. et al. Cervical mucus properties stratify risk for preterm birth. *PLoS One.* 2013 Vol. 8. Iss. 8.
- [9] Baldwin Elizabeth A., Walther-Antonio Marina et al Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery. *Peer. J.* 2015. Vol. 3.
- [10] Hernandez-Andrade E., Romero R., Korzeniewski S.J. et al. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery. *J. Perinat. Med.* 2014. Vol. 42. Iss. 2. P. 159—69.

- [11] Krupitzki H.B., Gadow E.C., Gili J.A. et al. Environmental risk factors and perinatal outcomes in preterm newborns, according to family recurrence of prematurity. *Am. J. Perinatol.* 2013. Vol. 30. Iss. 6. P. 451—461.
- [12] Langmia I.M., Apalatomy Y.D., Omar S.Z. et al. Progesterone Receptor (PGR) gene polymorphism is associated with susceptibility to preterm birth. *BMC Med. Genet.* 2015. Vol. 16. P. 63.
- [13] Materials of the scientific program “IV of the conference” Infections and infection control in obstetrics and gynecology (Moscow, 19 November 2015 — 21 November 2015).
- [14] Matthew W. Kemp. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *PubMed.* 2014. Vol. 5. P. 574.
- [15] Radsinskiy V.E. *Obstetrics.* 2015. P. 728.
- [16] Rocha F.G., Slavin T.P., Li D. et al. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 209. Iss. 3. P. 258.e1-8.
- [17] Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014. Vol. 15. Iss. 345(6198). P. 760—765.
- [18] Wang Y., Yang X., Zheng Y. et al. The SEPS1 G-105A polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. *PLoS One.* 2013. Vol. 11. Iss. 8(6).
- [19] York T.P., Eaves L.J., Neale M.C. et al. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 210. Iss. 5. P. 398—405.

## **INFLAMMATION AND GENETIC PART IN PRETERM BIRTH REALIZATION**

**I.O. Musalaeva, Z.A. Makhtibekova,  
A.V. Kostrikova, Zh.M. Efendieva**

Peoples' Friendship University of Russia  
*Miklukho-Maklay str., 6, Moscow, Russia, 117198*

This article about actual problem preterm birth, witch unknown to date. In this described main methods determination previous preterm birth, methods revealing chorioamnionitis on early age pregnancy. And also described link preterm birth with genetic markers witch may can using for screening preterm birth at women on early age pregnancy. That perhaps using to highlight the high-risk groups and timely conduct of their preventive measures.

**Key words:** preterm birth, infection, chorioamnionitis, genetic markers