

DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-8

УДК [618.2/3:618.39]:616-07

Мультифакториальность причин преждевременных родов

Л.Ю. Карахалис , Н.В. Ли 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет», ул. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Российская Федерация
Автор для переписки: Л.Ю. Карахалис (lomela@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Высокая распространенность преждевременных родов является серьезной клинической проблемой, влекущей за собой значительные социально-экономические и медицинские последствия, ставящей перед акушерами-гинекологами задачу поиска новых их предикторов. **Цель исследования:** Определить значимые маркеры преждевременной родовой деятельности и оценить возможность их использования в создании математической модели прогнозирования преждевременных родов. **Материалы и методы:** В проспективное сравнительное исследование включено 85 беременных, которые составили две группы: 1 группа (n=42), родившие преждевременно и 2 группа (n=43), родившие в срок. В обеих группах проведено изучение соматического и репродуктивного анамнеза, оценен возраст и индекс массы тела. У всех пациенток проводилось определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, а также концентрации ферритина, ИЛ-6, пролактина и релаксина. **Результаты:** В однородных по возрасту группах (p=0,476) ИМТ в 1 и 2 группах был 25,08±2,96 и 23,0±1,88, соответственно (p=0,001); возраст наступления менархе в 1 и 2 группах составил 11,45±0,99 и 12,28±1,20, соответственно (p=0,003); длительность менструации в 1 группе 4,00±0,77 была значимо меньше, чем во 2 группе 4,81±1,37 (p=0,008). Заболевания ЖКТ в 1 и 2 группах регистрировались у 61,9% и 30,23% женщин, соответственно (p=0,003). Различные эндокринопатии в 1 и 2 группах регистрировались у 38,1% и 16,28% женщин, соответственно (p=0,024). Частота инфекций мочевыводящих путей в 1-й и во 2-ой группе составила 54,76% и 25,58%, соответственно (p=0,006). Уровень гемоглобина у рожениц с преждевременными родами составлял 114,12±12,22 г/л и был значимо ниже, чем у родивших в срок 121,95±10,36 г/л (p=0,002); количество эритроцитов 3,73±0,38 и 3,94±0,41, соответственно (p=0,018). Уровень ферритина в 1 и 2 группах составлял 21,81±9,69 мкг/л и 78,84±17,86 мкг/л, соответственно (p=0,001). В 1 и 2 группах показатели ИЛ-6 124,78±10,88 пг/мл и 80,96±5,07 пг/мл (p=0,001), лейкоцитов 14,4±4,66 10⁹/л и 11,97±2,38 10⁹/л (p=0,021) и нейтрофилов 81,46±7,85% и 72,24±7,16% (p=0,002). Установлены умеренные ранговые корреляции Спирмена (R) между пролактином и релаксином в группе преждевременных родов (R=0,515) и в группе срочных родов (R=0,454). Выявленные факторы риска были использованы в построении прогностической модели методом опорных векторов и автоматических нейронных сетей. **Заключение:** Возраст менархе, длительность менструации, заболевания ЖКТ, инфекции урогенитального тракта и эндокринная

патология, а также уровни нейтрофилов, лейкоцитов, ИЛ-6, ферритина, пролактина и релаксина коррелируют с риском развития преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды; факторы риска; маркеры воспаления; ферритин; пролактин; релаксин

Для цитирования: Карахалис ЛЮ, Ли НВ. Мультифакториальность причин преждевременных родов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 421-432. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-8

Multifactoriality of causes of preterm birth

Lyudmila Yu. Karakhalis , Natalia V. Li 

Kuban State Medical University,
4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia
Corresponding author: Lyudmila Yu. Karakhalis (lomela@mail.ru)

Abstract

Background: The high prevalence of preterm births is a serious clinical problem with significant socio-economic and medical consequences, challenging obstetricians and gynecologists to find new predictors for them. **The aim of the study:** To identify significant markers of preterm labor and evaluate the possibility of using them to create a mathematical model for predicting preterm birth. **Materials and methods:** The prospective comparative study included 85 pregnant women who formed two groups: group 1 (n=42) who gave birth prematurely and group 2 (n=43) who carried their babies to term. In both groups, somatic and reproductive history was examined, age and body mass index were assessed. The levels of hemoglobin, leukocyte and neutrophils count, as well as concentration of ferritin, IL-6, and relaxin were determined in all patients. **Results:** In age-homogeneous groups (p=0.476), the body mass indexes in groups 1 and 2 were 25.08±2.96 and 23.0±1.88, respectively (p=0.001); the menarche's age in the group 1 and 2 was 11.45±0.99yy and 12.28±1.20yy, respectively (p=0.003); the duration of menstruation in the group 1 (4.00±0.77dd) was less than in group 2 (4.81±1.37dd) (p=0.008). Gastrointestinal diseases in group 1 and group 2 were recorded in 61.9% and 30.23% of women, respectively (p=0.003). Various endocrinopathies in group 1 and group 2 were recorded in 38.1% and 16.28% of women, respectively (p=0.024). The frequency of urinary tract infection in group 1 and group 2 was 54.76% and 25.58%, respectively (p=0.006). Hemoglobin levels in women with preterm birth (114.12±12.22 g/l) were lower than in women who carried their babies to term (121.95±10.36 g/l) (p=0.002); the count of RBC in the 1st and 2nd group was 3.73±0.38 10¹²/l and 3.94±0.41 10¹²/l, respectively (p=0.018). The levels of ferritin in the 1st and 2nd group were 21.81±9.69 µg/l and 78.84±17.86 µg/l, respectively (p=0.001). The levels of IL-6 in the 1st and 2nd group were 124.78±10.88 pg/ml and 80.96±5.07 pg/ml, respectively (p=0.001); the count of WBC in the 1st and 2nd group was 14.4±4.66 10⁹/l and 11.97±2.38 10⁹/l, respectively (p=0.021), and neutrophils in the 1st and 2nd group were 81.46±7.85% and 72.24±7.16%, respectively (p=0.002). Moderate Spearman's rank correlation between prolactin and relaxin in the 1st (R=0.515) and 2nd (R=0.454) group has been established. The identified risk factors were used to create a predictive mathematical model by reference vectors and automatic neural networks. **Conclusion:** The age menarche, duration of menstruation, gastrointestinal diseases, urogenital infections,

and endocrine disorders, as well as neutrophils levels, WBC, IL-6, ferritin, prolactin, and relaxin levels correlate with the risk of preterm birth.

Keywords: preterm birth; risk factors; inflammation markers; ferritin; prolactin; relaxin

For citation: Karakhalis LYu, Li NV. Multifactoriality of causes the preterm birth. Research Results in Biomedicine. 2021;7(4): 421-432. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-8

Введение. Преждевременные роды (ПР) до сегодняшнего дня остаются весьма актуальной медицинской проблемой, как в силу мультифакториальности вызывающих их причин [1], так и значимых социально-экономических последствий связанных с ними, составляя при этом около 11% от общего количества родов [2, 3].

Известно, что организм матери, помимо генетического детерминирования, подвержен влиянию со стороны факторов окружающей среды, гормональных изменений, что способствует повышению риска развития преждевременных родов. Открытие последовательности генов, которые влияют на развитие преждевременной родовой деятельности, может послужить стимулом к развитию персонализированной терапии [3, 4]. Несомненно, разработка эффективных методов предупреждения ПР, позволит снизить частоту неблагоприятных репродуктивных исходов. Усилия многих исследований направлены на идентификацию на уровне генома возможных причин развития преждевременной родовой деятельности и вероятного повышения восприимчивости к гормональному воздействию, в том числе и к прогестерону. Наиболее широко изучен и представлен обширной доказательной базой, в аспекте развития преждевременной родовой деятельности, воспаление-связанный генный полиморфизм. Вовлеченные в воспалительный ответ и полиморфизм интерлейкины (ИЛ), в особенности ИЛ-6, ассоциируются с повышенным риском ПР. В реализации механизмов преждевременных родов, в том числе повышенной сократительной активности миометрия, задействованы иммунные механизмы [4, 5]. Ряд научных работ посвящены оценке влияния нарушений сна и связи его с воспалитель-

ным ответом [6, 7]. Невзирая на полученные научные результаты, роль интерлейкинов на сегодняшний день до конца не ясна [8-10]. Наряду с уже изученными факторами, такими как С-реактивный белок, ИЛ-6 [11] и ферритин [12], релаксин также был включен в перечень биологических маркеров, как гормон, имеющий высокий прогностический потенциал в отношении преждевременных родов [13]. Релаксин циркулирует в сыворотке крови на протяжении всей беременности от лютеиновой фазы менструального цикла, в котором произошло зачатие, до родоразрешения, выполняя регуляторную эндокринную функцию. Наивысшая концентрация релаксина регистрируется в первом триместре беременности с постепенным снижением ее ко второму триместру. Есть указания о влиянии релаксина на молочные железы [14, 15], что ставит перед нами задачу по изучению уровня пролактина и его роли, как при преждевременных, так и срочных родах.

Проведенный анализ научной литературы показал, что исследований, посвященных совокупному влиянию релаксина и пролактина на развитие преждевременной родовой деятельности, нет. В этой связи, актуальным видится изучение общего и репродуктивного анамнеза у пациенток с преждевременными и срочными родами, анализ возможной связи наследственных факторов с уровнем пролактина и релаксина, а также с наличием экстрагенитальной и гинекологической патологии.

Цель исследования. Определить значимые маркеры преждевременной родовой деятельности и оценить возможность их использования в создании математической модели прогнозирования преждевременных родов.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное сравнительное исследование 97 беременных, которые в дальнейшем родили в срок или преждевременно.

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет с одноплодной самопроизвольной беременностью, закончившейся спонтанными преждевременными родами с интактным плодным пузырем в сроке беременности 22-36⁺⁶ недель или срочными родами, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения: возраст до 18 лет или старше 45 лет, многоплодная беременность, беременность, наступившая после процедуры вспомогательных репродуктивных технологий, наличие пороков развития у матери и плода, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, вируса иммунодефицита, онкологических и аутоиммунных заболеваний у матери.

В соответствии с критериями включения и исключения отобрано 85 беременных, которые составили две группы: 1 группа (n=42), родившие преждевременно и 2 группа (n=43), родившие в срок (рисунок).

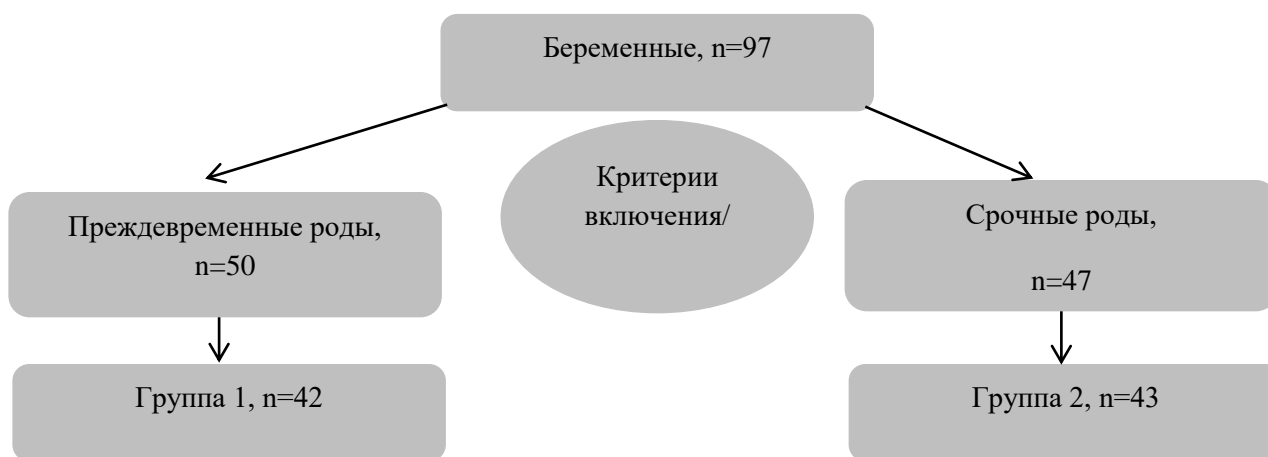


Рис. Дизайн исследования
Fig. Study design

Дизайн исследования был утвержден на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 57 от 29 ноября 2017 года. Участвующие в исследовании пациентки давали добровольное информированное согласие на проводимое обследование. Вся работа была проведена в соответствии с соблюдением этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.).

Поступившие в клинику Перинатального Центра ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края беременные, родившие в срок или прежде-

временно, были обследованы в соответствии, с используемым на тот момент, приказом Минздрава России №572 от 12 ноября 2012 года.

В обеих группах изучали общий, соматический и гинекологический анамнез, а также становление и функционирование менструального цикла. Методом опроса дополнительно нами были изучены ростовые показатели, репродуктивный анамнез беременных.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось определение количества лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов (%), эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$), уровня гемоглобина (г/л) (гематологический анализатор SYSMEX XN-1000), ферритина (мкг/л) (анализатор IMMULITE 2000 XPi,

Siemens) после забора крови утром натощак, через 12-14 часов после последнего приема пищи; пролактин (мЕд/л) (ADVIA Centaur XP Immunoassay system); релаксин (пг/мл), методом иммуноферментного количественного анализа (ИФА) (Immundiagnostik Relaxin ELISA Kit); ИЛ-6 (пг/л) (Caltag Laboratories, USA).

Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 13 (Tibco, USA). Вместе со средним арифметическим (М) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные также были охарактеризованы медианой (Me), нижним и верхним квартилями [25%; 75%]. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Оценку взаимосвязи между показателями, характеризующими анализируемые группы, осуществляли при помощи коэффициента ранговой корреляции

Спирмена (R). Считали, что если $|R| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |R| \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $|R| > 0,75$ – корреляция сильная. Частота встречаемости показателей анализировалась сравнением относительных частот представленных в виде %. Во всех критериях был использован общепринятый уровень статистической значимости $p < 0,05$ [16].

Для построения прогностических моделей использовались методы опорных векторов и автоматических нейронных сетей на языке C# (C Sharp).

Результаты и их обсуждение. Сравнимые клинические группы были однородными по возрасту, $p=0,476$ (таблица 1). Индекс массы тела (ИМТ) в группе преждевременных родов ($25,08 \pm 2,96$ кг/м²) был значимо выше, чем у женщин, родивших в срок ($23,0 \pm 1,88$ кг/м²), $p=0,002$ (таблица 1).

Таблица 1

Сравнение возраста и ИМТ между клиническими группами

Table 1

Comparison of age and BMI between clinical groups

Показатель	1 группа, n=42 M±m, Me, [25%;75%]	2 группа, n=43 M±m, Me, [25%;75%]	p
Возраст, лет	29,6±6,33 29,0 [26,0;34,0]	28,79±4,97 28,0 [25,0;33,0]	0,476
ИМТ, кг/м ²	25,08±2,96 24,5 [22,8;27,6]	23,0±1,88 22,8 [21,4;24,0]	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Note: ИМТ – body mass index

Методом опроса проведен анализ становления и функционирования менструального цикла. Было установлено значимое отличие между показателями возраста начала первой менструации (менархе), которое в 1 группе составляло $11,45 \pm 0,99$ лет и $12,28 \pm 1,20$ лет во 2 группе ($p=0,003$) и длительностью менструации в

1 и 2 группах $4,0 \pm 0,77$ дня и $4,81 \pm 1,37$ дня соответственно ($p=0,008$) (таблица 2). При этом длительность менструального цикла (МЦ) достоверно не отличалась, составляя $28,76 \pm 2,30$ дней и $29,54 \pm 2,19$ дня в 1 и 2 группах соответственно ($p=0,093$) (таблица 2).

Таблица 2

Показатели менструальной функции в группах 1 и 2

Table 2

Menstrual function indicators in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n=42		2 группа, n=43		p
	M±m, Me, [25%;75%]	M±m, Me, [25%;75%]	M±m, Me, [25%;75%]	M±m, Me, [25%;75%]	
Менархе, лет	11,45±0,99 12,0 [11,0;12,0]	12,28±1,20 12,0 [11,0;13,0]			0,003
Длительность менструации, дни	4,0±0,77 4,0 [3,0;4,0]	4,81±1,37 4,0 [4,0;6,0]			0,008
Длительность МЦ, дни	28,76±2,30 28,5 [27,0;30,0]	29,54±2,19 29,0 [28,0;30,0]			0,093

Примечание: МЦ – менструальный цикл
Note: МЦ – menstrual cycle

Таким образом, более раннее начало менструаций в возрасте 11,45±0,99 лет и короткая длительность менструации (4,0±0,77 дня), характеризуют беременных, родивших преждевременно, что диктует необходимость учета этих показателей при постановке на учет по беременности и включение их в группу риска по профилактике невынашивания и недонашивания.

Проведенная оценка качественных характеристик менструации показала, что чаще болезненные менструации были у пациенток, родивших преждевременно (47,62%). И хотя значимого отличия в наличии болей в дни менструации между группами нами не выявлено (p=0,751), болезненные менструации, согласно проведенного опроса, чаще были у рожениц в сроке 22-27⁺⁶ недель беременности

(65,38%) и значимо ниже в более поздние сроки беременности – 28-33⁺⁶ недель (47,73%), p=0,002.

Проведенный анализ частоты соматической патологии в группах показал, что статистически значимо чаще в 1 группе (преждевременные роды), чем во 2-ой (срочные роды) в анамнезе были заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), p=0,003; инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), p=0,006. Также найдено значимое отличие между обеими группами в частоте заболеваний эндокринной системы, p=0,022. Частота встречаемости патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) достоверно не отличалась в сравниваемых группах (p=0,961). Распределение частот встречаемости экстрагенитальной патологии представлены в таблице 3.

Таблица 3

Экстрагенитальная патология в группах исследования

Table 3

Extragenital pathology in the study groups

Заболевания	Группа 1, n=42		Группа 2, n=43		p
	абс	%	абс	%	
ЖКТ	26	61,90	13	30,23	0,003
Эндокринопатии	16	38,10	7	16,28	0,024
ССС	7	16,67	7	16,28	0,962
Нервной системы	7	16,67	3	6,98	0,166
ИМВП	23	54,76	11	25,58	0,006

Необходимо отметить, что среди пациенток с экстремально ранними прежде-

временными родами в сроке 22-27⁺⁶ недель частота заболеваний желудочно-

кишечного тракта, инфекций мочевыводящих путей, эндокринной патологии была выше, чем в сроке беременности от 28 до 37 недель.

Изучение течения настоящей беременности с точки зрения поиска факторов риска преждевременных родов, показало, что осложняет беременность при преждевременных родах анемия (у 42,86%) и бактериальный вагиноз (42,86%). Однако зна-

чимого отличия в величине этих показателей между группами не выявлено. Анемия чаще была у беременных с экстремально ранними преждевременными родами в 22-27⁺⁶ недель (40,91%), чаще у них был и бактериальный вагиноз (50,0%).

Проведен анализ количества эритроцитов, уровня гемоглобина и ферритина в сравниваемых группах (таблица 4).

Таблица 4

Показатели анализа крови в 1 и 2 группах

Table 4

Blood test rates in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n=42 M±m, Me, [25%;75%]	2 группа, n=43 M±m, Me, [25%;75%]	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,73±0,38 3,78 [3,4;3,93]	3,94±0,41 3,93 [3,59;4,18]	0,018
Гемоглобин, г/л	114,12±12,22 114,5 [106,0;124,0]	121,95±10,36 123,0 [115,0;128,0]	0,002
Ферритин, мкг/л	21,81±9,69 21,0 [15,0;29,0]	78,84±17,86 85,0 [67,0;93,0]	0,001

Уровень гемоглобина в 1 группе (преждевременные роды) 114,12±12,22 г/л, был достоверно ниже, чем во 2 группе (срочные роды) – 121,95±10,36 г/л (p=0,002). Количество эритроцитов также было достоверно ниже в группе преждевременных родов (p=0,018), как и уровень ферритина (p=0,001). Столь достоверное отличие уровня ферритина в сравниваемых группах оправдывает необходимость определения этого показателя при постановке беременной на учет. Некоторые авторы относят ферритин к маркерам преждевременных родов [12].

Анализ уровней провоспалительных маркеров в сравниваемых группах продемонстрировал значимые различия как общего количества лейкоцитов, так и нейтрофилов, а также в уровне ИЛ-6 (таблица 5).

Общее количество лейкоцитов в 1 группе (преждевременных родов) составило 14,40±4,66 $\times 10^9/л$, что достоверно выше, чем во 2 группе – 11,97±2,38

$\times 10^9/л$ (p=0,021). Как известно, повышение уровня лейкоцитов во время беременности за счет нейтрофилов по мнению ряда авторов [17], ассоциировано с возрастающей частотой преждевременных родов [18, 19]. Анализ приведенных в таблице 5 данных продемонстрировал, что уровень нейтрофилов в группе преждевременных родов составил 81,46±7,85% и был достоверно выше, чем в группе срочных родов 72,24±7,16% (p=0,003).

Концентрации ИЛ-6 в 1 (преждевременные роды) и 2 (срочные роды) группах достоверно отличаются, составляя 124,78±10,88 пг/мл и 80,96±5,07 пг/мл, соответственно (p=0,002), что подтверждается данными научной литературы [20]. Нами также выявлено, что наиболее высокими были показатели концентрации ИЛ-6 у родильниц в сроке 22-27⁺⁶ недель. Следовательно, имеющиеся данные о том, что повышение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с развитием преждевременной родовой деятельности, подтверждены также и в нашем

исследовании. Возможные корреляции между выявленными показателями будут направлены на создание прогностической

математической модели по развитию преждевременной родовой деятельности.

Таблица 5

Уровень провоспалительных маркеров в 1 и 2 группах

Table 5

Pro-inflammatory markers in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n=42 M±m, Me, [25%;75%]	2 группа, n=43 M±m, Me, [25%;75%]	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	14,40±4,66 13,0 [10,83;17,42]	11,97±2,38 11,45 [10,26;13,51]	0,021
Нейтрофилы, %	81,46±7,85 79,0 [74,8;87,9]	72,24±7,16 71,9 [65,9;78,12]	0,002
ИЛ-6, пг/мл	124,78±10,88 126,4 [117,4;133,0]	80,96±5,07 80,1 [77,3;84,2]	0,001

В литературе есть указания о влиянии прогестерона на функциональную активность нейтрофилов [21], на поверхности и в ядерных структурах которых идентифицированы рецепторы к прогестерону. Релаксин, как и прогестерон, является гормоном желтого тела и относится исследователями к маркерам преждевременных родов [13].

Известно, что релаксин оказывает влияние на сосудистый тонус и пролиферативные свойства миометрия и соедини-

тельной ткани, а также на молочные железы и потому изучение пролактина, с нашей точки зрения, также является актуальным. Кроме того, есть указания на экспериментальные исследования, продемонстрировавшие потенциальное функциональное взаимоотношение между релаксином и пролактином в отношении регуляции синтеза прогестерона [22]. В этой связи, мы изучили изменение уровней релаксина и пролактина в сравниваемых группах (таблица 6).

Таблица 6

Уровни пролактина и релаксина в 1 и 2 группах

Table 6

Prolactin and relaxin levels in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n=42 M±m, Me, [25%;75%]	2 группа, n=43 M±m, Me, [25%;75%]	p
Релаксин, пг/мл	30,13±15,12 30,21 [19,37;37,59]	26,66±12,81 29,74 [13,95;36,45]	0,072
Пролактин, мЕд/л	4331,07±1336,18 4346,5 [3460,0;5236,0]	3691,77±1535,33 3245,0 [2289,0;4980,0]	0,019

Обращает на себя внимание, что в 1 группе регистрируемый уровень пролактина был достоверно выше 4331,07±1336,18 мЕд/л, чем в группе срочных родов – 3691,77±1535,33 мЕд/л

($p=0,019$). А уровень релаксина в исследуемых группах не отличался ($p=0,072$). Однако корреляционная связь между показателями пролактина и релаксина в 1 (преждевременные роды) и

2 (срочные роды) группах, измеренная коэффициентом ранговой корреляции Спирмена (R) составила 0,506. Для преждевременных родов умеренная корреляция между пролактином и релаксином составила – $R = 0,515$ и для срочных родов – $R = 0,454$. Пролактин и релаксин, по всей видимости, стимулируют выработку друг друга с первого триместра беременности, что клинически возможно проявляется стимуляцией преждевременной родовой деятельности, особенно среди беременных до 34 недели гестации.

Проведено исследование корреляционных связей между рядом показателей и возможностью преждевременных родов. Далее нами описаны статистически значимые корреляционные связи между сроком беременности и наиболее значимыми показателями: сильная корреляционная связь с концентрацией ИЛ-6 ($R = -0,865$) и уровнем ферритина ($R = 0,866$); умеренная корреляция с наличием в анамнезе инфекций мочевыводящих путей ($R = 0,525$) и заболеваний желудочно-кишечного тракта ($R = 0,553$), высоким уровнем нейтрофилов при ПР ($R = -0,519$), снижающимся по мере прогрессирования беременности, с возрастом наступления менархе ($R = 0,338$), длительностью самой менструации ($R=0,304$), слабые корреляции с эндокринной патологией ($R = -0,246$), уровнем лейкоцитов, снижающимся по мере увеличения срока беременности, ($R = -0,253$), показателями пролактина ($R = -0,257$) и релаксина ($R = -0,196$) – более высокими при ПР.

Согласно проведенным нами исследованиям выявлены наиболее значимые факторы риска наступления преждевременных родов, а именно: ИМТ, возраст наступления менархе, длительность менструации, уровень релаксина и пролактина, уровни лейкоцитов, нейтрофилов, эритроцитов, гемоглобина, ИЛ-6, ферритина, а также сопутствующая соматическая патология (заболевания ЖКТ, эндокринная патология, ИМВП, воспалительные заболевания органов малого таза в

анамнезе). При помощи средств машинного обучения - методом опорных векторов и автоматических нейронных сетей, построены прогностические модели, предикторами которых являются выявленные факторы. Разработанные программы, не требуют специального обучения и имеют простой и удобный интерфейс. Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021618837 «Прогнозирование срока родов (преждевременные или срочные) методом опорных векторов» и №2021618838 «Прогнозирование срока родов (преждевременные или срочные) методом нейронных сетей» [23, 24].

Заключение. Наиболее значимыми факторами риска развития преждевременной родовой деятельности, согласно проведенных исследований, являются данные анамнеза (возраст менархе, длительность менструации, имеющиеся заболевания ЖКТ, ИМВП и эндокринная патология), определяемые на фоне беременности уровни нейтрофилов, лейкоцитов, ИЛ-6 и ферритина, а также показатели пролактина и релаксина. Обозначенные факторы коррелируют с развитием преждевременных родов. Их использование для построения прогностической модели при помощи опорных векторов и нейронных сетей позволяет своевременно провести профилактические мероприятия по снижению частоты невынашивания и недонашивания и тем самым снизить число преждевременных родов и повысить качество жизни как матерей, так и рожденных ими детей.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Kenner C, Ashford K, Badr LK, et al. American Academy of Nursing on Policy: reducing preterm births in the United States: maternal infants health, child, adolescent and family, and women's health expert panels. *Nursing Outlook*. 2018;66(5):499-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2018.08.007>
2. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020;150(1):31-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.1319>
3. Malley CS, Kuynlenstierna JC, Vallack HW, et al. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: a Global, regional and national assessment. *Environment International*. 2017;101:173-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.023>
4. Sayaril NA, Bhat RS, Warsy AS, et al. Polymorphisms in proinflammatory cytokine genes, effect on gene expression and association with preterm delivery in Saudi females. *Cellular and Molecular Biology*. 2018;64(10):55-60. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.10.9>
5. Kiriakopoulos N, Grigoriadis S, Maziotis E, et al. Investigating stress response during vaginal delivery and elective cesarean section through assessment of levels of cortisol, interleukin 6 (IL-6), growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(8):1112. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8081112>
6. Zhang H, Li P, Fan D, et al. Prevalence of and risk factors for poor sleep during different trimester of pregnancy among women in China: a cross-sectional study. *Nature and Science of Sleep*. 2021;13:811-820. DOI: <https://doi.org/10.2147/NSS.S303763>
7. Карахалис ЛЮ, Иванцев НС, Ли НВ. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):21-25. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25>
8. Hong X, Sherwood B, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide DNA methylation associations with spontaneous preterm birth in US Blacks: findings in maternal and cord blood samples. *Epigenetics*. 2018;13(2):163-172. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1287654>
9. Uzun A, Shuster J, McGonnigal B, et al. Targeted sequencing and meta-analysis of preterm birth. *PLoS ONE*. 2016;11:e0155021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155021>
10. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1156-67. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>
11. Guerra DD, Hurt KJ. Gasotransmitters in pregnancy: from conception to uterine involution. *Biology of Reproduction*. 2019;101(1):4-25. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz038>
12. Abdel-Malek K, El-Halwagi MA, Hammad BE, et al. Role of maternal serum ferritin in prediction of preterm labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(2):222-225. DOI: <https://doi.org/10.1080/014433615.2017.1347915>
13. Косякова ОВ, Беспалова ОН. Прогностические возможности релаксина как маркера преждевременных родов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):16-25. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD67216-25>
14. Thanasupawat T, Glogowska A, Nivedita-Krishnan S, et al. Emerging roles for the relaxin/RXFP1 system in cancer therapy. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019;487:85-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.02.001>
15. Hou Q, Jiang C, Huang Y, et al. Is maternal serum relaxin associated with preterm delivery in Chinese pregnant women? A meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(20):3357-3366. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1463983>
16. Халафян АА. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином; 2010.
17. Sancı M, Töz E, Ince O, et al. Reference values for maternal total and differential leukocytes counts in different trimesters of pregnancy and the initial postpartum period in western Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(5):571-575. DOI: <https://doi.org/10.1080/014433615.2016.1268575>
18. Tolunay HE, Elci E. Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(4):300060520918432. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060520918432>
19. Ozel A, Davutoglu EA, Yurtkal A, et al. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(2):195-199. DOI: <https://doi.org/10.1080/014433615.2019.1621807>

20. Belousova VS, Svitich OA, Timokhina EV, et al. Polymorphism of the IL-1 β , TNF, IL-1RA, and IL-4 cytokine genes significantly increases the risk of preterm birth // *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(9):1040-46. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297919090062>

21. Патурова ИГ, Полежаева ТВ, Худяков АН, и др. Негеномное влияние прогестерона на радикальную активность нейтрофилов женщин при беременности, в родах и с угрозой преждевременных родов. *Медицинский Альманах*. 2016;45(5):51-54. DOI: <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2016-5-51-54>

22. Nowak M, Boos A, Kowalewski MP. Luteal and hypophyseal expression of the canine relaxin (RLN) system during pregnancy: Implications for luteotropic function. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191374. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191374>

23. Прогнозирование срока родов (преждевременные или срочные) методом опорных векторов. Акиншина ВА, Ли НВ, Карахалис ЛЮ, Халафян АА. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021618837, 01.06.2021. Заявка № 2021618006 от 26.05.2021.

24. Прогнозирование срока родов (преждевременные или срочные) методом нейронных сетей. Акиншина ВА, Ли НВ, Карахалис ЛЮ, Халафян АА. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021618838, 01.06.2021. Заявка № 2021617997 от 26.05.2021.

References

1. Kenner C, Ashford K, Badr LK, et al. American Academy of Nursing on Policy: reducing preterm births in the United States: maternal infants health, child, adolescent and family, and women's health expert panels. *Nursing Outlook*. 2018;66(5):499-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2018.08.007>

2. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020;150(1):31-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.1319>

3. Malley CS, Kuylenstierna JC, Vallack HW, et al. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: a Global, regional and national assessment. *Environment International*. 2017;101:173-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.023>

4. Sayaril NA, Bhat RS, Warsy AS, et al. Polymorphisms in proinflammatory cytokine

genes, effect on gene expression and association with preterm delivery in Saudi females. *Cellular and Molecular Biology*. 2018;64(10):55-60. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.10.9>

5. Kiriakopoulos N, Grigoriadis S, Maziotis E, et al. Investigating stress response during vaginal delivery and elective cesarean section through assessment of levels of cortisol, interleukin 6 (IL-6), growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(8):1112. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8081112>

6. Zhang H, Li P, Fan D, et al. Prevalence of and risk factors for poor sleep during different trimester of pregnancy among women in China: a cross-sectional study. *Nature and Science of Sleep*. 2021;13:811-820. DOI: <https://doi.org/10.2147/NSS.S303763>

7. Karakhalis LYu, Ivantsiv NS, Li NV. Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes. *Doctor.Ru*. 2021;20(1):21-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25>

8. Hong X, Sherwood B, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide DNA methylation associations with spontaneous preterm birth in US Blacks: findings in maternal and cord blood samples. *Epigenetics*. 2018;13(2):163-172. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1287654>

9. Uzun A, Shuster J, McGonnigal B, et al. Targeted sequencing and meta-analysis of preterm birth. *PLoS ONE*. 2016;11:e0155021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155021>

10. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1156-67. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>

11. Guerra DD, Hurt KJ. Gasotransmitters in pregnancy: from conception to uterine involution. *Biology of Reproduction*. 2019;101(1):4-25. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz038>

12. Abdel-Malek K, El-Halwagi MA, Hammad BE, et al. Role of maternal serum ferritin in prediction of preterm labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(2):222-225. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1347915>

13. Kosyakova OV, Bepalova ON. Prognostic possibilities of relaxin as a marker of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;676(2):16-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD67216-25>

14. Thanasupawat T, Glogowska A, Nivedita-Krishnan S, et al. Emerging roles for the relaxin/RXFP1 system in cancer therapy. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019;487:85-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.02.001>

15. Hou Q, Jiang C, Huang Y, et al. Is maternal serum relaxin associated with preterm delivery in Chinese pregnant women? A meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(20):3357-3366. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1463983>

16. Khalafyan AA. *STATISTICA 6: Mathematical Statistics with elements of probability theory*. Moscow: Binom; 2010. Russian.

17. Sancı M, Töz E, Ince O, et al. Reference values for maternal total and differential leukocytes counts in different trimesters of pregnancy and the initial postpartum period in western Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(5):571-575. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1268575>

18. Tolunay HE, Elci E. Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(4):300060520918432. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060520918432>

19. Ozel A, Davutoglu EA, Yurtkal A, et al. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(2):195-199. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1621807>

20. Belousova VS, Svitich OA, Timokhina EV, et al. Polymorphism of the IL-1 β , TNF, IL-1RA, and IL-4 cytokine genes significantly increases the risk of preterm birth // *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(9):1040-46. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297919090062>

21. Paturova IG, Polezhaeva TV, Khudyakov AN, et al. Non-genomic influence of progesterone on radical activity of neutrophils in the case of women in the course of pregnancy, childbirth and under threat of preliminary childbirth. *Medical Almanac*. 2016;45(5):51-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2016-5-51-54>

22. Nowak M, Boos A, Kowalewski MP. Luteal and hypophyseal expression of the canine relaxin (RLN) system during pregnancy: Implications for luteotropic function. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191374. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191374>

23. Prediction of delivery time (preterm or term) by reference vectors. Akinshina VA, Li NV, Karakhalis LYU, Khalafyan AA. Certificate of State registration of software #2021618837, 01/06/2021. Appl. # 2021618006 from 26/05/2021. Russian.

24. Prediction of delivery time (preterm or term) by automatic neural networks. Akinshina VA, Li NV, Karakhalis LYU, Khalafyan AA. Certificate of State registration of software #2021618838, 01/06/2021. Appl. # 2021617997 from 26.05.2021. Russian.

Статья поступила в редакцию 16 июня 2021 г.
Поступила после доработки 4 октября 2021 г.
Принята к печати 16 октября 2021 г.

Received 16 June 2021

Revised 4 October 2021

Accepted 16 October 2021

Информация об авторах

Людмила Юрьевна Карахалис, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, Российская Федерация, E-mail: lome-la@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>.

Наталья Викторовна Ли, аспирант по научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, Российская Федерация, E-mail: selinanv@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0368-9750>.

Information about the authors

Lyudmila Yu. Karakhalis, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, E-mail: lome-la@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>.

Natalia V. Li, Post-graduate Student in Scientific Specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, E-mail: selinanv@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0368-9750>.