

УДК 618.39-07: 618.146-008.64

DOI 10.31684/25418475\_2021\_2\_13

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С.

*Высокая частота преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) оставляет актуальным поиск маркеров прогноза родов до 37 недель при данной патологии.*

**Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование включило 120 женщин: основная группа – 53 женщины с ИЦН и преждевременными родами, группа сравнения – 47 пациенток с ИЦН и своевременными родами, контрольная группа – 20 пациенток без ИЦН с нормальной беременностью. Пациенткам проведено клинико-лабораторное и иммунологическое обследование: общий анализ крови, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, исследование в цервикальной слизи общего количества лейкоцитов, показателей функциональной активности и жизнеспособности нейтрофилов, MIP-1 $\beta$ , HMGB1 и MMP8.

**Результаты исследования и обсуждение.** Прогностической ценностью в отношении преждевременных родов при ИЦН обладают количество палочкоядерных нейтрофилов и уровень С-реактивного белка, количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и HMGB1.

**Заключение.** Выявлены критерии прогноза преждевременных родов у женщин с ИЦН: повышение палочкоядерных нейтрофилов и С-реактивного белка в крови, количество НВЛ >18% и уровень HMGB1 >10 нг/л в цервикальной слизи.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, прогнозирование, преждевременные роды, С-реактивный белок, HMGB1.

## CLINICAL LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR THE PROGNOSIS OF PREMATURE BIRTH IN CERVICAL INSUFFICIENCY

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

V.F. Dolgushina, E.S. Alikhanova

*The high incidence of premature birth in cervical insufficiency (CVI) makes it relevant to search for markers of prognosis of labor up to 37 weeks in this pathology.*

**Materials and methods.** The prospective cohort study included 120 women: the main group – 53 women with CVI and premature birth, the comparison group – 47 patients with CVI and timely birth, the control group – 20 patients without CVI with normal pregnancy. The patients underwent clinical laboratory and immunological examination: general blood test, level of C-reactive protein in blood serum, examination of the total number of leukocytes in cervical mucus, indicators of functional activity and viability of neutrophils, MIP-1 $\beta$ , HMGB1, and MMP8.

**Results and discussion.** The number of stab neutrophils and the level of C-reactive protein, the number of neutrophil extracellular traps (NET) and HMGB1 have predictive value in relation to premature birth in CVI.

**Conclusion.** The criteria for the prognosis of premature birth in women with CVI were identified: an increase in stab neutrophils and C-reactive protein in the blood, the amount of NLV >18%, and the level of HMGB1 >10 ng/L in cervical mucus.

**Keywords:** cervical insufficiency, prognosis, premature birth, C-reactive protein, HMGB1.

Частота преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности достигает 44–57% и по-прежнему не имеет тенденции к снижению [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Одним из ведущих маркеров прогноза спонтанных преждевременных родов является длина шейки матки, однако данный критерий невозможно использовать в отношении женщин с ИЦН, так как данный

диагноз сам по себе подразумевает укорочение шейки матки. Большое количество современных исследований показали связь преждевременных родов и интраамниального воспаления, частота которого при ИЦН, по некоторым данным, составляет 80% [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Известно, что активация сократительной активности миометрия и процессов преждевременного

ремоделирования шейки матки обусловлена повышением продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов. Антенатальная диагностика интраамниального воспаления основывается на определении в околоплодных водах таких биомаркеров, как интерлейкин-6, интерлейкин-8, глюкоза, нейтрофильная эластаза, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , матричная металлопротеиназа-8, макрофагальный белок воспаления-1 $\alpha$  и 1 $\beta$  [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Повышение их концентрации в амниотической жидкости также коррелирует с частотой преждевременных родов [15, 16, 19, 20, 22, 23]. При этом работы, посвященные исследованию подобных иммунологических факторов в цервикальной слизи, малочисленны и представляют научный интерес в качестве потенциальных неинвазивных прогностических тестов преждевременных родов при ИЦН [24, 25, 26].

**Цель исследования:** определить клинико-лабораторные и иммунологические критерии прогноза преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности.

#### Материалы и методы

Проспективное когортное исследование включило 120 женщин: 100 беременных с ИЦН, взятых методом сплошной выборки, и 20 пациенток с нормальной беременностью без ИЦН (одноплодная беременность, протекающая без акушерских и перинатальных осложнений и закончившаяся своевременными родами). Диагноз «истмико-цервикальная недостаточность» ставился по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в сроках гестации 14–28 недель. Критериями включения в исследование были диспансерное наблюдение беременной в женской консультации, наличие результатов ультразвуковой цервикометрии и информированного добровольного медицинского согласия пациентки на обследование, одобренное локальным этическим комитетом, критериями исключения являлись многоплодная беременность, индуцированная беременность, пороки развития у плода, инфекционные и аутоиммунные заболевания матери, соматическая патология у беременной в стадии декомпенсации.

Клинико-лабораторное и иммунологическое обследование пациенткам с ИЦН проводилось однократно на сроке манифестации диагноза. Женщины с нормальной беременностью были обследованы в 18–20 недель гестации после скрининговой ультразвуковой цервикометрии. Объем обследования включал: общий (клинический) анализ крови, определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, иммунологическое исследование цервикальной слизи с определением общего количества лейкоцитов, показателей функциональной активности (фагоцитоз, внутриклеточная кисло-

род-зависимая бактерицидность в НСТ-тесте, лизосомальная активность) и жизнеспособности нейтрофилов (живые и мертвые клетки, нейтрофильные внеклеточные ловушки, апоптоз), цитокина МР-1 $\beta$ , алармина HMGB1 и эндопептидазы MMP8.

В зависимости от срока родов пациентки с ИЦН были разделены на 2 группы: основную группу составили 53 женщины с ИЦН, беременность которых закончилась преждевременными родами, группу сравнения – 47 пациенток с ИЦН и своевременными родами. Контрольная группа, в которую вошли 20 женщин с нормальной беременностью, использовалась только для сравнения полученных иммунологических показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS 25.0. Полученные результаты в тексте и таблицах представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей, среднего значения и среднеквадратичной стандартной ошибки среднего. Оценка различий между группами проводилась на основании непараметрических критериев Манна-Уитни и  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считались результаты при значении  $p < 0,05$ . Изучение прогностической ценности отдельных клинико-лабораторных и иммунологических показателей проводилось с помощью ROC-анализа, выполнялся расчет площади под кривой (AUC) и стандартной ошибки площади под кривой методом трапеции. Для установления точки разделения проводился пересмотр всех параметров от максимального до минимального, критерием выбора точки разделения являлось требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности.

#### Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ показателей общего (клинического) анализа крови и уровня сывороточного С-реактивного белка у беременных с ИЦН (таблица 1).

Достаточной прогностической ценностью в отношении преждевременных родов при ИЦН обладают количество палочкоядерных нейтрофилов и уровень С-реактивного белка в периферической крови, для которых была вычислена площадь под ROC-кривой  $>0,7$  (таблица 2).

При расчете чувствительности и специфичности для рассматриваемых показателей были выбраны общепринятые значения:  $>6\%$  – для палочкоядерных нейтрофилов и  $>5$  г/л – для С-реактивного белка. Палочкоядерные нейтрофилы и уровень С-реактивного белка в периферической крови показали достаточную специфичность теста, но данные показатели недостаточно чувствительны, чтобы их можно было использовать как самостоятельные прогностические критерии преждевременных родов при ИЦН (таблица 3).

Таблица 1

Показатели анализов крови обследованных беременных

Показатель		Основная группа	Группа сравнения	p, Mann-Whitney
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л 4,5–11	Me (lq...uq)	10,16 (7,82...12,57)	9,6 (7,6...11,1)	0,137
	M±m	10,55±0,46	9,54±0,36	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л 3,8–5,1	Me (lq...uq)	3,8 (3,57...4,01)	3,8 (3,45...4,13)	0,738
	M±m	3,77±0,05	3,82±0,06	
Гемоглобин, г/л 110–140	Me (lq...uq)	115 (109...121,5)	116 (108...125)	0,351
	M±m	114,15±1,39	116,7±1,64	
Гематокрит, % 35–45	Me (lq...uq)	33,7 (31,65...36,1)	33,8 (31,1...36,1)	0,691
	M±m	33,65±0,41	33,97±0,48	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л 150–400	Me (lq...uq)	223 (198,5...255)	236 (197...266)	0,543
	M±m	228,7±6,19	234,79±7,81	
Сегментоядерные нейтрофилы, % 42–72	Me (lq...uq)	68 (63...71,5)	67 (63...70)	0,592
	M±m	67,79±1,07	66,71±0,9	
Палочкоядерные нейтрофилы, % 1–6	Me (lq...uq)	7 (4...10)	4 (2...5)	<0,001
	M±m	7,13±0,5	4,19±0,35	
Моноциты, % 3–11	Me (lq...uq)	5 (3,2...7,55)	6 (4...8)	0,362
	M±m	5,65±0,39	6,01±0,38	
Лимфоциты, % 19–37	Me (lq...uq)	20 (16,5...22,5)	22 (18...27)	0,010
	M±m	19,4±0,87	22,96±9,91	
СОЭ, мм/ч менее 45 (по Вестергрену)	Me (lq...uq)	33 (20,5...44,5)	28 (20...35)	0,306
	M±m	32,17±1,93	29,36±1,82	
СРБ, г/л <6	Me (lq...uq)	8 (0...17)	0 (0...5,4)	<0,001
	M±m	11,84±1,69	3,44±0,76	

Таблица 2

Прогностическая ценность количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и уровня С-реактивного белка для преждевременных родов у женщин с ИЦН

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка площади под кривой	p
Палочкоядерные нейтрофилы >6	0,747	0,048	<0,001
С-реактивный белок >5	0,726	0,051	<0,001

Таблица 3

Чувствительность и специфичность уровня палочкоядерных нейтрофилов и С-реактивного белка периферической крови для прогноза преждевременных родов при ИЦН

Показатель	Критерий	Чувствительность	Специфичность
Палочкоядерные нейтрофилы, %	>6	50,9%	85,1%
С-реактивный белок, г/л	>5	64,2%	74,5%

В то же время, по данным зарубежных авторов, для диагностики интраамниального воспаления С-реактивный белок, напротив, показал достаточную чувствительность, но низкую специ-

фичность [17]. Следовательно, С-реактивный белок сыворотки крови указывает на наличие воспаления, но не определяет его локализацию в плаценте и плодных оболочках, имеет

прямую корреляцию с преждевременными родами, но отсутствие повышения данного протеина в половине случаев может наблюдаться у женщин, родивших раньше срока.

Поиск прогностических маркеров преждевременных родов был продолжен среди иммунологических показателей врожденного иммунитета в цервикальной слизи у беременных с ИЦН (таблица 4).

Таблица 4

Показатели функциональной активности и жизнеспособности нейтрофилов цервикальной слизи у обследованных беременных

Показатель		Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	p, Mann-Whitney
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Me (lq...uq)	26,76 (14,96...38,81)	14,3 (4,9...30,97)	8,85 (5,54...12,4)	<b>P<sub>1-2</sub>=0,030</b> <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> P <sub>2-3</sub> =0,106
	M±m	29,77±4,24	19,48±3,03	9,58±1,4	
Лизосомальная активность, у.е.	Me (lq...uq)	149 (49...172)	65 (32...120)	42 (10,25...136)	P <sub>1-2</sub> =0,034 <b>P<sub>1-3</sub>=0,005</b> P <sub>2-3</sub> =0,175
	M±m	130,61±14,62	90,89±14,69	66,6±15,01	
Активность фагоцитоза, %	Me (lq...uq)	45 (35...58)	43 (36...54)	46 (35...70,5)	P <sub>1-2</sub> =0,930 P <sub>1-3</sub> =0,670 P <sub>2-3</sub> =0,643
	M±m	46,26±3,81	47,51±2,74	50,65±4,45	
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	Me (lq...uq)	0,7 (0,52...1,66)	0,72 (0,55...1,38)	0,82 (0,54...1,95)	P <sub>1-2</sub> =0,842 P <sub>1-3</sub> =0,798 P <sub>2-3</sub> =0,668
	M±m	1,13±0,17	1,03±0,11	1,18±0,19	
НСТ-спонтанная активность, %	Me (lq...uq)	32 (11...76)	37 (19...58)	17 (8...28,75)	P <sub>1-2</sub> =0,732 <b>P<sub>1-3</sub>=0,032</b> <b>P<sub>2-3</sub>=0,001</b>
	M±m	40,48±6,25	40,57±4,46	19±2,58	
НСТ-индуцированная активность, %	Me (lq...uq)	33 (10...77)	43 (25...60)	44 (23,75...55,5)	P <sub>1-2</sub> =0,445 P <sub>1-3</sub> =0,913 P <sub>2-3</sub> =0,575
	M±m	44,39±7,08	47,29±4,43	41,95±3,91	
Живые клетки, %	Me (lq...uq)	35 (15...59,3)	38,7 (14...61)	23,5 (18,25...27,75)	P <sub>1-2</sub> =0,899 P <sub>1-3</sub> =0,095 <b>P<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>
	M±m	37,3±4,98	38,7±4,15	23,03±1,54	
Мертвые клетки, %	Me (lq...uq)	22 (6...30)	15 (6...36)	30 (24...33,75)	P <sub>1-2</sub> =0,918 <b>P<sub>1-3</sub>=0,044</b> <b>P<sub>2-3</sub>=0,041</b>
	M±m	20,75±3,21	21,62±2,91	28,28±1,78	
НВЛ, %	Me (lq...uq)	17 (8...30)	6 (4...12)	4,5 (2,25...8,75)	<b>P<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> P <sub>2-3</sub> =0,222
	M±m	19,57±2,53	10,54±1,92	6,2±1,16	
Апоптоз, %	Me (lq...uq)	19 (13...30)	27 (13...44)	43,5 (34,75...47,75)	P <sub>1-2</sub> =0,155 <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub>=0,004</b>
	M±m	22,39±2,74	29,14±2,74	42,5±1,99	
ММР8, нг/мл	Me (lq...uq)	40,13 (26,77...45,24)	34,97 (23,66...40,33)	43,5 (34,75...47,75)	P <sub>1-2</sub> =0,097 <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>
	M±m	36,77±2,14	33,29±1,51	42,5±1,99	
MIP1β, пг/мл	Me (lq...uq)	22,13 (13,58...29,62)	7,15 (2,71...15,97)	13,09 (0,64...15,9)	P <sub>1-2</sub> =0,002 <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> P <sub>2-3</sub> <0,363
	M±m	22,84±3,44	12±2,14	9,87±1,65	
HMGB1, нг/мл	Me (lq...uq)	22,26 (10,76...63,68)	4,15 (2,15...8,08)	6,42 (4,05...7,73)	<b>P<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> P <sub>2-3</sub> =0,916
	M±m	33,44±5,7	6,65±1,47	5,83±0,51	

Достаточная прогностическая значимость обнаружена по лизосомальной активности нейтрофилов, общему количеству лейкоцитов,

нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и уровню HMGB1 (таблица 5).

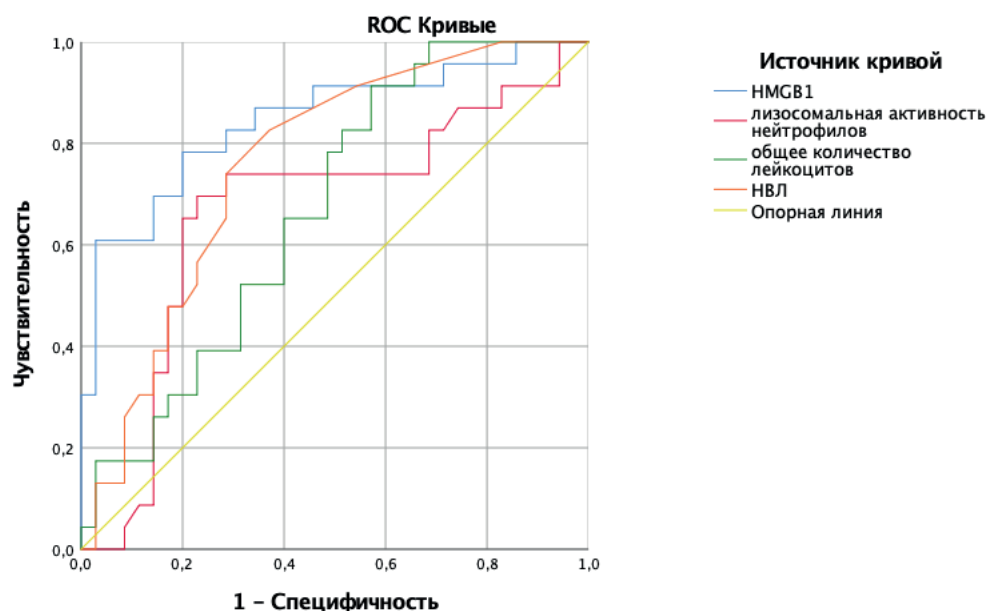
Таблица 5

Прогностическая ценность показателей лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов, НВЛ и уровня HMGB1 в цервикальной слизи для определения риска преждевременных родов у женщин с ИЦН

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка площади под кривой	Р
Лизосомальная активность нейтрофилов	0,666	0,077	0,034
Общее количество лейкоцитов	0,670	0,070	0,030
НВЛ	0,759	0,063	0,001
HMGB1	0,846	0,055	<0,001

С целью установления количественных критериев для интерпретации данного теста у женщин с ИЦН и преждевременными родами, нами была построена характеристическая кривая (receiver-operator curve, ROC). На рисунке 1

показаны ROC-кривые для показателей лизосомальной активности нейтрофилов, общего количества лейкоцитов, НВЛ и уровня HMGB1 в цервикальной слизи.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 1 – ROC-кривые прогностической ценности лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов, НВЛ и уровня HMGB1 в цервикальной слизи для преждевременных родов у женщин с ИЦН.

Для исследуемых показателей были выбраны точки разделения с максимальными пока-

зателями чувствительности и специфичности (таблица 6).

Таблица 6

Чувствительность и специфичность лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов, НВЛ и уровня HMGB1 в цервикальной слизи для прогноза преждевременных родов при ИЦН

Показатель	Критерий	Чувствительность	Специфичность
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	>136,5	65,2%	80%
Общее количество лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	>31,7	30,4%	80%
НВЛ, %	>18%	47,8%	80%
HMGB1, нг/мл	>10	78,3%	80%

При поиске точки разделения мы в большей степени ориентировались на показатель специфичности теста. Специфичность более 70% указывает на возможность использования теста в клинической практике. Мы сопоставили выбранные прогностические показатели лизосо-

мальной активности, количества нейтрофилов, НВЛ и НМGB1 в цервикальной слизи с диапазоном значений данных тестов, полученных у 20 женщин с нормальной беременностью (таблица 7).

Таблица 7

*Диапазон значений лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов, НВЛ и уровня НМGB1 у женщин с нормальной беременностью*

Показатель	Критерий	Диапазон у женщин с нормальной беременностью	
		25% – 75%	2,5% – 97,5%
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	>136,5	10,25–136	3–198
Общее количество нейтрофилов, 10 <sup>9</sup> /л	>31,7	5,5–12,4	2,3–30,9
НВЛ, %	>18	2,25–8,75	0–16
НМGB1, нг/мл	>10	3,1–6,1	1,3–8,5

Найденный критический уровень лизосомальной активности нейтрофилов в цервикальной слизи для диагностики риска преждевременных родов у женщин с ИЦН находился за пределами интерквартильного диапазона, но оставался в пределах 95% диапазона для пациенток с нормальной беременностью, что несколько снижает его диагностическую значимость. Критические уровни общего количества нейтрофилов, НВЛ и НМGB1 в цервикальной слизи выходили как за пределы интерквартильного диапазона, так и 95% диапазона показателей при физиологической беременности. Однако площадь под кривой >0,7 была только у НМGB1, что подтверждает высокую специфичность данного теста как прогностического маркера преждевременных родов.

В качестве наиболее значимых иммунологических тестов для определения риска преждевременных родов у женщин с ИЦН могут быть использованы следующие показатели в цервикальной слизи: НВЛ >18%, НМGB1 >10 нг/л; при этом НМGB1 является высокочувствительным и высокоспецифичным тестом, а НВЛ – высокоспецифичным, но низкочувствительным. Учитывая отсутствие единых референтных интервалов для изученных иммунологических показателей, можно использовать данные количественные критерии не как точный диагностический тест, а как существенный прогностический признак преждевременных родов. Данные признаки необходимо интерпретировать только с учетом клинической картины и других видов исследования в совокупности. Впервые было произведено определение данных биомаркеров в цервикальной слизи у беременных с ИЦН с целью прогноза

преждевременных родов, при этом прототипом послужила работа R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa, et al., в которой они показали связь концентрации НМGB1 в амниотической жидкости с преждевременными родами и интраамниальным воспалением, а установленный авторами прогностический титр данного алармина (>8,55 нг/мл) не противоречит результатам нашего исследования [12].

#### Заключение

На основании проведенного исследования установлено, что критериями прогноза преждевременных родов у женщин с ИЦН являются: повышение палочкоядерных нейтрофилов и С-реактивного белка в крови, количество НВЛ >18% и НМGB1 >10 нг/л в цервикальной слизи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы:

1. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Иванников С.Е., Мирзоева Г.Т. Возможности ранней диагностики цервикальной недостаточности для профилактики сверхранных преждевременных родов. *Вестник НовГУ*. 2015; 2: 85.
2. Черняева В.И. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016; 2: 70-74.
3. Ananth CV et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 643-50. <https://doi:10.1016/j.ajog.2006.05.022>.
4. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Joo JK, Park JW. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency

using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 132(2): 165-169. <https://doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.011>

5. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(4): 859-866. <https://doi:10.1007/s00404-017-4315-y>

6. Wang SW, Ma LL, Huang S, Liang L, Zhang JR. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history. *Chin Med J (Engl).* 2016; 129(22): 2670-2675. <https://doi:10.4103/0366-6999.193451>

7. Рибони Ф., Витуло А., Дельаванцо М., Плебани М., Баттаджиарин Дж., Патерно-стер Д. Биохимические маркеры при прогнозировании преждевременных родов: фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста и фетальный фибронектин. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2013; 5 (29): 30-37.

8. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(6): 633.e1-8. <https://doi:10.1016/j.ajog.2007.11.047>

9. Plazyo O, Romero R, Unkel R, et al. HMGB1 induces an inflammatory response in the chorioamniotic membranes that is partially mediated by the inflammasome. *Biol Reprod.* 2016; 95(6): 130. <https://doi:10.1095/biolreprod.116.144139>

10. Romero R, Chaiworapongsa T, Savasan ZA, et al. Clinical chorioamnionitis is characterized by changes in the expression of the alarmin HMGB1 and one of its receptors, sRAGE. *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.* 2012; 25(6): 558-567. <https://doi:10.3109/14767058.2011.599083>

11. Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion – a molecular microbiological study. *J Perinat Med.* 2019; 47(9): 915-931. <https://doi:10.1515/jpm-2019-0297>

12. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *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.* 2015; 28(11): 1343-1359. <https://doi:10.3109/14767058.2014.954243>

13. Son GH, You YA, Kwon EJ, Lee KY, Kim YJ. Comparative analysis of midtrimester amniotic fluid cytokine levels to predict spontaneous very pre-term birth in patients with cervical insufficiency. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75(2): 155-161. <https://doi:10.1111/aji.12451>

14. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection. *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.* 2016; 29(3): 360-367. <https://doi:10.3109/14767058.2015.1006621>

15. Hatakeyama Y, Miura H, Sato A, et al. Neutrophil elastase in amniotic fluid as a predictor of preterm birth after emergent cervical cerclage. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2016; 95(10): 1136-1142. <https://doi:10.1111/aogs.12928>

16. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Joo JK, Park JW. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 132(2): 165-169. <https://doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.011>

17. Шадеева Ю.А., Гурьева В.А., Николаева М.Г., Евтушенко Н.В. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020; 14(4): 490-501. <https://doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110>

18. Kunze M, Klar M, Morfeld CA, et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016; 215(1): 96.e1-8. <https://doi:10.1016/j.ajog.2016.01.181>

19. Park H, Hong S, Yoo HN, Kim YM, Lee SJ, Park KH. The Identification of Immune-Related Plasma Proteins Associated with Spontaneous Preterm Delivery and Intra-Amniotic Infection in Women with Premature Cervical Dilatation or an Asymptomatic Short Cervix. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(7): e26. <https://doi:10.3346/jkms.2020.35.e26>

20. Lee SM, Park KH, Jung EY, Cho SH, Ryu A. Prediction of spontaneous preterm birth in women with cervical insufficiency: Comprehensive analysis of multiple proteins in amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016; 42(7): 776-783. <https://doi:10.1111/jog.12976>

21. Romero R., Jimenez C., Lohda A.K. et al. Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intraamniotic

infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 968-974.

22. Son GH, You YA, Kwon EJ, Lee KY, Kim YJ. Comparative analysis of midtrimester amniotic fluid cytokine levels to predict spontaneous very preterm birth in patients with cervical insufficiency. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75(2): 155-161. <https://doi:10.1111/aji.12451>

23. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Долгушин И.И., Лебедева Ю.В. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции. *Акушерство и гинекология.* 2017; 1: 40-45.

24. Becher N, Hein M, Danielsen CC, Ulbjerg N. Matrix metalloproteinases in the cervical mucus plug in relation to gestational age, plug compartment, and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8: 113. <https://doi:10.1186/1477-7827-8-113>

25. Raiche E, Ouellet A, Berthiaume M, Rousseau É, Pasquier JC. Short and inflamed cervix predicts spontaneous preterm birth (COLIBRI study). *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.* 2014; 27(10): 1015-1019. <https://doi:10.3109/14767058.2013.847917>

26. Oh KJ, Romero R, Park JY, et al. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(2): 140.e1-140.e18. <https://doi:10.1016/j.ajog.2019.03.017>

## References

1. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Ivannikov S.E., Mirzoeva G.T. Possibilities of early diagnosis of cervical insufficiency for the prevention of very early preterm labor. *NovSU Bulletin.* 2015; 2: 85. (In Russ.)

2. Chernyaeva V.I. Features of the course of pregnancy and outcomes of childbirth in cervical insufficiency. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2016; 2: 70-74. (In Russ.)

3. Ananth CV et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 643-50. <https://doi:10.1016/j.ajog.2006.05.022>.

4. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Joo JK, Park JW. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 132(2): 165-169. <https://doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.011>

5. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(4): 859-866. <https://doi:10.1007/s00404-017-4315-y>

6. Wang SW, Ma LL, Huang S, Liang L, Zhang JR. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history. *Chin Med J (Engl).* 2016; 129(22): 2670-2675. <https://doi:10.4103/0366-6999.193451>

7. Riboni F, Vitulo A, Delavanzo M, Plebani M, Battajiarin J, Paternoster D. Biochemical markers in predicting preterm labor: phosphorylated protein-1, binding insulin-like growth factor and fetal fibronectin. *Reproductive Health. Eastern Europe.* 2013; 5 (29): 30-37. (In Russ.)

8. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(6): 633.e1-8. <https://doi:10.1016/j.ajog.2007.11.047>

9. Plazyo O, Romero R, Unkel R, et al. HMGB1 induces an inflammatory response in the chorioamniotic membranes that is partially mediated by the inflammasome. *Biol Reprod.* 2016; 95(6): 130. <https://doi:10.1095/biolreprod.116.144139>

10. Romero R, Chaiworapongsa T, Savasan ZA, et al. Clinical chorioamnionitis is characterized by changes in the expression of the alarmin HMGB1 and one of its receptors, sRAGE. *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.* 2012; 25(6): 558-567. <https://doi:10.3109/14767058.2011.599083>

11. Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion – a molecular microbiological study. *J Perinat Med.* 2019; 47(9): 915-931. <https://doi:10.1515/jpm-2019-0297>

12. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *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.* 2015; 28(11): 1343-1359. <https://doi:10.3109/14767058.2014.954243>

13. Son GH, You YA, Kwon EJ, Lee KY, Kim YJ. Comparative analysis of midtrimester amniotic fluid cytokine levels to predict spontaneous very pre-term birth in patients with cervical insufficiency. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75(2): 155-161. <https://doi:10.1111/aji.12451>

14. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection. *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*. 2016; 29(3): 360-367. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1006621>

15. Hatakeyama Y, Miura H, Sato A, et al. Neutrophil elastase in amniotic fluid as a predictor of preterm birth after emergent cervical cerclage. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016; 95(10): 1136-1142. <https://doi.org/10.1111/aogs.12928>

16. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Joo JK, Park JW. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 132(2): 165-169. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.011>

17. Shadeeva Yu.A., Guryeva V.A., Nikolaeva M.G., Evtushenko N.V. Predicting intrauterine fetal infection risk in extremely preterm and early preterm births induced by rupture of the amniotic membranes. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020; 14(4): 490-501. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.110>

18. Kunze M, Klar M, Morfeld CA, et al. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 215(1): 96.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.181>

19. Park H, Hong S, Yoo HN, Kim YM, Lee SJ, Park KH. The Identification of Immune-Related Plasma Proteins Associated with Spontaneous Preterm Delivery and Intra-Amniotic Infection in Women with Premature Cervical Dilatation or an Asymptomatic Short Cervix. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(7): e26. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e26>

20. Lee SM, Park KH, Jung EY, Cho SH, Ryu A. Prediction of spontaneous preterm birth in women with cervical insufficiency: Comprehensive analysis of multiple proteins in amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(7): 776-783. <https://doi.org/10.1111/jog.12976>

21. Romero R., Jimenez C., Lohda A.K. et al. Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163: 968-974.

22. Son GH, You YA, Kwon EJ, Lee KY, Kim YJ. Comparative analysis of midtrimester amniotic fluid cytokine levels to predict spontaneous very preterm birth in patients with cervical insufficiency. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75(2): 155-161. <https://doi.org/10.1111/ajr.12451>

23. Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V., Dolgushin I.I., Lebedeva Yu.V. Clinical and immunological criteria for intrauterine infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 1: 40-45. (In Russ.)

24. Becher N, Hein M, Danielsen CC, Uldbjerg N. Matrix metalloproteinases in the cervical mucus plug in relation to gestational age, plug compartment, and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010; 8: 113. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-113>

25. Raiche E, Ouellet A, Berthiaume M, Rousseau É, Pasquier JC. Short and inflamed cervix predicts spontaneous preterm birth (COLIBRI study). *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*. 2014; 27(10): 1015-1019. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.847917>

26. Oh KJ, Romero R, Park JY, et al. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(2): 140.e1-140.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.017>

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку:

Алиханова Евгения Сергеевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск.

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Тел.: +7(922) 7094742.

E-mail: [alikhanova\\_evgeniia@mai.ru](mailto:alikhanova_evgeniia@mai.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-8814-1478>

Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск.

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Тел.: (351) 2327369.

E-mail: [dolgushinavf@yandex.ru](mailto:dolgushinavf@yandex.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

Поступила в редакцию 17.05.2021

Принята к публикации 10.06.2021

**Для цитирования:** Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С. Клинико-лабораторные и иммунологические критерии прогноза преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;2(22): 13-21.

**Citation:** Dolgushina V.F., Alikhanova E.S. Clinical laboratory and immunological criteria for the prognosis of premature birth in cervical insufficiency. *Bulletin of Medical Science*. 2021;2(22): 13-21. (In Russ.)