

# Иммунологические предикторы преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности

В.Ф. Долгушина<sup>1</sup>, Е.С. Алиханова<sup>2</sup>, И.В. Курносенко<sup>1</sup>, М.В. Асташкина<sup>1</sup>✉, Л.А. Смольникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

<sup>2</sup> ООО «Клиника «НаПоправку»; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Выявить иммунологические предикторы преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН).

**Дизайн.** Проспективное сравнительное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 58 беременных женщин с ИЦН и 20 женщин без ИЦН. После завершения беременности все женщины были разделены на три группы: 1-я группа (основная) — 23 пациентки с преждевременными родами, 2-я группа (сравнения) — 35 пациенток со своевременными родами и 3-я группа (контрольная) — 20 женщин с нормальной беременностью без ИЦН. У всех беременных изучены показатели врожденного иммунитета в цервикальной слизи. У пациенток с ИЦН иммунологическое исследование проводилось в момент постановки данного диагноза. У участниц без ИЦН забор цервикальной слизи осуществлялся на сроках 18–20 недель после получения результатов цервикометрии.

**Результаты.** В основной группе среднее количество лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), лизосомальная активность нейтрофилов, уровни макрофагального белка воспаления 1β (MIP1β) и BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) в цервикальной слизи были статистически значимо выше, чем в группе сравнения и контрольной группе. С помощью ROC-анализа изучена прогностическая ценность данных маркеров в отношении преждевременных родов у женщин с ИЦН. Установлено, что количество НВЛ > 18%, уровни MIP1β > 13,5 пг/мл и HMGB1 > 10 нг/мл в цервикальной слизи могут рассматриваться как предикторы преждевременных родов у пациенток с ИЦН. При этом показатель HMGB1 обладает наиболее высокими чувствительностью (78,3%) и специфичностью (80%) в качестве прогностического маркера преждевременных родов при ИЦН.

**Заключение.** Предложенный новый подход к прогнозированию преждевременных родов при ИЦН является неинвазивным и может быть применен в рутинной клинической практике врачей акушеров-гинекологов.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, прогнозирование, врожденный иммунитет, HMGB1.

**Для цитирования:** Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Асташкина М.В., Смольникова Л.А. Иммунологические предикторы преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности. Доктор.Ру. 2024;23(2):12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-12-18

## Immunological Predictors of Premature Birth in Isthmic-Cervical Insufficiency

V.F. Dolgushina<sup>1</sup>, E.S. Alikhanova<sup>2</sup>, I.V. Kurnosenko<sup>1</sup>, M.V. Astashkina<sup>1</sup>✉, L.A. Smolnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University; 64 Vorovskoy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

<sup>2</sup> NaPopravku Clinic; 59/3 letter A, Bogatyrskiy Ave., Internal Municipal District No. 65, Saint Petersburg, Russian Federation, 197082

## ABSTRACT

**Aim.** To identify immunological predictors of premature birth in women with isthmic-cervical insufficiency (ICN).

**Design.** A prospective comparative cohort study.

**Materials and methods.** The study included 58 pregnant women with ICN and 20 women without ICN. After completion of pregnancy, all women were divided into three groups: group 1 (main) — 23 patients with premature birth, group 2 (comparison) — 35 patients with timely delivery and group 3 (control) — 20 women with normal pregnancy without ICN. Indicators of innate immunity in cervical mucus were studied in all pregnant women. In patients with ICN, an immunological study was conducted at the time of this diagnosis. In participants without ICN, cervical mucus was collected 18–20 weeks after receiving the results of cervicometry.

**Results.** In the main group, the average number of leukocytes and neutrophil extracellular traps (NET), lysosomal activity of neutrophils, levels of macrophage inflammation protein-1β (MIP1β) and BOX1 protein of the high mobility protein group (HMGB1) in cervical mucus were statistically significantly higher than in the comparison group and the control group. Using ROC analysis, the prognostic value of these markers in relation to premature birth in women with ICN was studied. It was found that the amount of NET > 18%, the levels of MIP1β > 13.5 pg/ml and HMGB1 > 10 ng/ml in cervical mucus can be considered as predictors of premature birth in patients with ICN. At the same time, the HMGB1 index has the highest sensitivity (78.3%) and specificity (80%) as a prognostic marker of premature birth in ICN.

**Conclusion.** The proposed new approach to the prediction of premature birth in ICN is non-invasive and can be applied in the routine clinical practice of obstetricians and gynecologists.

**Keywords:** isthmic-cervical insufficiency, premature birth, prognosis, innate immunity, HMGB1.

**For citation:** Dolgushina V.F., Alikhanova E.S., Kurnosenko I.V., Astashkina M.V., Smolnikova L.A. Immunological predictors of premature birth in isthmic-cervical insufficiency. Doctor.Ru. 2024;23(2):12–18. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-12-18

✉ Асташкина Марина Владимировна / Astashkina, M.V. — E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в диагностике и коррекции истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), во многих случаях беременность при данной патологии заканчивается преждевременно, а частота экстремально ранних преждевременных родов составляет 38,8% [1–8]. Это диктует необходимость совершенствования тактики ведения таких пациенток, и поиск предикторов преждевременных родов у женщин с ИЦН является важным этапом разработки мероприятий по профилактике неблагоприятных перинатальных исходов.

В настоящее время для прогнозирования риска преждевременных родов рекомендованы трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия и определение в цервикальной слизи уровня фосфорилированной формы протеина 1, связывающего инсулиноподобный фактор роста [9]<sup>1</sup>. Однако их использование нерационально у беременных с ИЦН.

В Российской Федерации запатентованы такие неинвазивные способы прогнозирования преждевременных родов, как определение уровней  $\beta$ 1-дефензина в клетках цервикального канала, интерлейкинов 4 и 33, показателя резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С в периферической венозной крови. Перечисленные методы имеют ряд недостатков: необходимость закупки специального оборудования и реагентов, ограничение по срокам гестации, их узкий диапазон, применение различных формул и сложность вычислений, низкая специфичность<sup>2</sup>. В связи с этим поиск неинвазивных способов прогнозирования преждевременных родов при ИЦН по-прежнему актуален.

Накопленные знания о вкладе инфекционного фактора в генез преждевременного ремоделирования шейки матки дают основания для дальнейшего изучения особенностей локальных иммунных механизмов при ИЦН с целью прогнозирования преждевременных родов [10–16]. Подтверждена патогенетическая связь ремоделирования шейки матки и разрыва плодных оболочек с матриксными металлопротеиназами (ММП). Разрушая компоненты внеклеточного матрикса, ММП активно стимулируют секрецию цитокинов, антимикробных пептидов и некоторых аларминов [10, 15, 17].

При преждевременном разрыве плодных оболочек в амниотической жидкости обнаружены более высокие концентрации BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1), чем при спонтанных преждевременных родах и целом плодном пузыре [18]. Есть исследования, подтверждающие связь 3-кратного повышения уровня HMGB1 в амниотической жидкости с интраамниальной инфекцией и повреждением клеток при спонтанных преждевременных родах [10, 11, 17]. В 2014 году R. Romero и соавт. предложили способ прогнозирования преждевременных родов путем определения концентрации HMGB1 в амниотической жидкости [18]. Однако для осуществления этого требуется про-

ведение амниоцентеза, инвазивность которого повышает риск таких осложнений, как хориоамнионит, отслойка плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек и др.

Интерес к определению уровней аларминов при прогнозировании невынашивания беременности отражен и в других исследованиях, в которых изучали уровни дефензинов при преждевременных родах, ассоциированных с субклиническим хориоамнионитом [2, 19].

В связи с вышесказанным расширение возможностей оценки иммунологических маркеров для прогнозирования неблагоприятных исходов гестации имеет большую научную и практическую значимость.

**Цель исследования:** выявить иммунологические предикторы преждевременных родов у женщин с ИЦН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2017–2019 гг. на базах ГБУЗ «Областной перинатальный центр», ГАУЗ Ордена Знак Почета «Городская клиническая больница № 8» и НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск).

В проспективное сравнительное когортное исследование включили 58 пациенток с ИЦН и 20 женщин без ИЦН. Использовался метод сплошной выборки. Данное исследование соответствовало международным этическим нормам и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Критерии включения: наличие результатов трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии и информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: многоплодная и индуцированная беременность, инфекционные и аутоиммунные заболевания, соматическое заболевание в стадии декомпенсации.

После завершения беременности все женщины были разделены на три группы. 1-я группа (основная) — 23 пациентки с ИЦН и преждевременными родами, 2-я группа (группа сравнения) — 35 пациенток с ИЦН и своевременными родами, 3-я группа (контрольная) — 20 женщин с нормальной беременностью без ИЦН.

У всех участниц на сроках гестации 14–28 недель проведено исследование показателей врожденного иммунитета в цервикальной слизи. Иммунологическое обследование беременных с ИЦН проводилось в момент постановки данного диагноза. У женщин с нормальной беременностью без ИЦН исследование цервикальной слизи осуществляли на сроках 18–20 недель, сразу после цервикометрии в рамках второго ультразвукового скрининга.

В цервикальной слизи определяли функциональную активность и жизнеспособность нейтрофилов, а именно фагоцитоз, внутриклеточную кислород-зависимую бактерицидность в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте), лизосомальную активность, количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и апоптоз. В цервикальной слизи

<sup>1</sup> Преждевременные роды: клинические рекомендации. 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/331\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/331_1) (дата обращения — 15.02.2024).

<sup>2</sup> Тютюник В.Л., Кан Н.Е., Непша О.С., Курчакова Т.А. и др. Патент на изобретение РФ № 2620153 Российская Федерация. Прогнозирование преждевременных родов по профилю экспрессии генов врожденного иммунитета в клетках цервикального канала: № 2016104310: заявл. 10.02.2016: опубл. 23.05.2017 г.; Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Григушкина Е.В. и др. Патент на изобретение РФ № 2755269 Российская Федерация. Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе: № 2021104403: заявл. 20.02.2021: опубл. 14.09.2021 г.; Левкович М.А., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Ерджанян Л.Л. и др. Патент на изобретение РФ № 2710244 Российская Федерация. Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрозой прерывания беременности: № 2019125318: заявл. 08.08.2019: опубл. 25.12.2019 г.; Малышкина А.И., Назаров С.Б., Назарова А.О., Козырина А.А. и др. Патент на изобретение РФ № 2630573 Российская Федерация. Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах: № 2016101942: заявл. 21.01.2016: опубл. 26.07.2017 г.; Макаров О.В., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В. и др. Патент на изобретение РФ № 240814 Российская Федерация. Способ прогнозирования преждевременных родов инфекционного генеза: № 2009108294/15: заявл. 10.03.2009: опубл. 27.12.2010 г.

также изучали уровни макрофагального белка воспаления 1β (MIP-1β), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) и MMP8.

Для статистической обработки использован пакет SPSS версии 25.0. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей, среднего значения и среднеквадратичной стандартной ошибки среднего. Для количественных признаков в нескольких группах применялся критерий Краскела — Уоллиса с последующим проведением множественных попарных сравнений. Использовались двусторонние варианты критериев. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Для устранения эффекта множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Для изучения прогностической ценности иммунологических тестов использовался ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC) и стандартной ошибки площади под кривой. Для определения точки разделения (cut off point) проводился пересмотр значений всех параметров

от максимального до минимального. Критерием выбора точки разделения являлось требование максимальных суммарных чувствительности и специфичности.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В цервикальной слизи у обследованных беременных основной группы были статистически значимо выше общее количество лейкоцитов и НВЛ, лизосомальная активность нейтрофилов, чем в группе сравнения и контрольной группе (табл. 1). С введением поправки Бонферрони для общего количества лейкоцитов, лизосомальной активности нейтрофилов и НВЛ критерий значимости становился выше требуемого при сравнении 1-й и 2-й групп.

При анализе апоптоза и внутриклеточной кислород-зависимой бактерицидности с помощью спонтанного НСТ-теста выявлено значимое увеличение данных показателей у пациенток с ИЦН по сравнению с параметрами контрольной группы. Статистически значимых различий между группами

**Таблица 1.** Показатели врожденного иммунитета в цервикальной слизи у обследованных беременных женщин

**Table 1.** Innate immunity values for cervical mucus of examined pregnant women

Показатель		Основная группа <sub>1</sub>	Группа сравнения <sub>2</sub>	Контрольная группа <sub>3</sub>	P
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	Me (lq...uq)	26,76 (14,96...38,81)	14,30 (4,90...30,97)	8,85 (5,54...12,40)	<b>p &lt; 0,001</b> p <sub>1-2</sub> = 0,03 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,106
	M ± m	29,77 ± 4,24	19,48 ± 3,03	9,58 ± 1,40	
Лизосомальная активность нейтрофилов, у. е.	Me (lq...uq)	149 (49...172)	65 (32...120)	42 (10,25...136)	<b>p = 0,011</b> p <sub>1-2</sub> = 0,034 p <sub>1-3</sub> = 0,005 p <sub>2-3</sub> = 0,175
	M ± m	130,61 ± 14,62	90,89 ± 14,69	66,60 ± 15,01	
Активность фагоцитоза, %	Me (lq...uq)	45 (35...58)	43 (36...54)	46 (35...70,5)	0,879
	M ± m	46,26 ± 3,81	47,51 ± 2,74	50,65 ± 4,45	
Интенсивность фагоцитоза, у. е.	Me (lq...uq)	0,70 (0,52...1,66)	0,72 (0,55...1,38)	0,82 (0,54...1,95)	0,907
	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)	<b>p = 0,006</b> p <sub>1-2</sub> = 0,732 p <sub>1-3</sub> = 0,032 p <sub>2-3</sub> = 0,001
	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...55,50)	0,718
	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)	23,50 (18,25...27,75)	<b>p = 0,042</b> p <sub>1-2</sub> = 0,899 p <sub>1-3</sub> = 0,095 p <sub>2-3</sub> < 0,001
	M ± m	37,30 ± 4,98	38,70 ± 4,15	23,03 ± 1,54	
Мертвые клетки, %	Me (lq...uq)	22 (6...30)	15 (6...36)	30 (24...33,75)	0,074
	M ± m	20,75 ± 3,21	21,62 ± 2,91	28,28 ± 1,78	
Нейтрофильные внеклеточные ловушки, %	Me (lq...uq)	17 (8...30)	6 (4...12)	4,5 (2,25...8,75)	<b>p &lt; 0,001</b> p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 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)	43,50 (34,75...47,75)	<b>p &lt; 0,001</b> p <sub>1-2</sub> = 0,155 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,004
	M ± m	22,39 ± 2,74	29,14 ± 2,74	42,50 ± 1,99	

**Примечание.** НСТ — тест восстановления нитросинего тетразоля.

с ИЦН по числу живых нейтрофилов в цервикальной слизи не было. При этом у пациенток из группы сравнения число живых клеток оказалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Аналогичные вычисления произведены для исследуемых цитокинов (табл. 2). Уровни МІР1β и НМGB1 у женщин 1-й группы статистически значимо отличались от таковых у участниц 2-й и 3-й групп. При этом установлено, что уровень ММР8 в группах с ИЦН статистически значимо выше, чем в контрольной группе. При введении поправки Бонферрони значимость различий сохранялась.

Далее была определена прогностическая ценность показателей лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и НВЛ, уровней МІР1β, НМGB1 в цервикальной слизи для оценки риска преждевременных родов у женщин с ИЦН (табл. 3).

С целью установления количественных критериев для интерпретации данного теста нами построена характеристическая кривая (receiver-operator curve, ROC). На рисунке показаны ROC-кривые для значений лизосомальной активности, количества лейкоцитов и НВЛ, содержания МІР1β и НМGB1 в цервикальной слизи.

Для всех рассматриваемых показателей нами выбраны точки разделения с максимальными показателями чувствительности и специфичности. При поиске точки разделения ориентир был установлен на показатель специфичности теста — специфичность более 70% указывает на возможность использования его в клинической практике (табл. 4).

Выбранные прогностические показатели лизосомальной активности, количества нейтрофилов, НВЛ, МІР1β и НМGB1 в цервикальной слизи сопоставлены с диапазоном значений данных маркеров в контрольной группе (табл. 5).

**Таблица 2.** Уровни макрофагального белка воспаления 1β (МІР-1β), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (НМGB1) и матричной металлопротеиназы 8 (ММР8) в цервикальной слизи у обследованных беременных женщин

**Table 2.** Levels of macrophage inflammatory protein 1β (MIP-1β), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) and matrix metalloproteinase 8 (MMP8) in cervical mucus of examined pregnant women

Показатель		Основная группа <sub>1</sub>	Группа сравнения <sub>1</sub>	Контрольная группа <sub>3</sub>	P
ММР8, нг/мл	Me (lq...uq)	40,13 (26,77...45,24)	34,97 (23,66...40,33)	13,09 (0,64...15,90)	<b>p &lt; 0,001</b> p <sub>1-2</sub> = 0,097
	M ± m	36,77 ± 2,14	33,29 ± 1,51	9,87 ± 1,65	<b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
МІР1β, пг/мл	Me (lq...uq)	22,13 (13,58...29,62)	7,15 (2,71...15,97)	6,42 (4,05...7,73)	<b>p &lt; 0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub> = 0,002</b>
	M ± m	22,84 ± 3,44	12,00 ± 2,14	5,83 ± 0,51	<b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> p <sub>2-3</sub> < 0,363
НМGB1, нг/мл	Me (lq...uq)	22,26 (10,76...63,68)	4,15 (2,15...8,08)	4,82 (3,12...6,12)	<b>p &lt; 0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>
	M ± m	33,44 ± 5,70	6,65 ± 1,47	4,62 ± 0,44	<b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> p <sub>2-3</sub> = 0,916

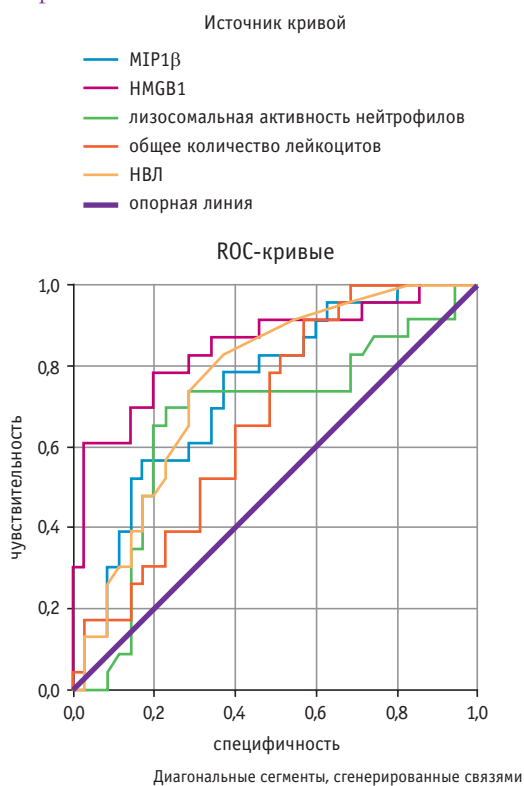
**Таблица 3.** Прогностическая ценность показателей лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), макрофагального белка воспаления 1β (МІР-1β), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (НМGB1) в цервикальной слизи для определения риска преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью

**Table 3.** Prognostic value of lysosomal activity of neutrophils, WBC count and neutrophil extracellular traps, macrophage inflammatory protein 1β (MIP-1β), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) in cervical mucus for identification of a risk of premature labour in women with cervical incompetence

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка площади под кривой	P
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
МІР1β	0,739	0,065	0,002
НМGB1	0,846	0,055	< 0,001

**Рис.** ROC-кривые прогностической ценности лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), макрофагального белка воспаления 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) в цервикальной слизи в отношении преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью

**Fig.** ROC-curves of prognostic value of lysosomal activity of neutrophils, WBC count and neutrophil extracellular traps, macrophage inflammatory protein 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) in cervical mucus as regards premature labour in women with cervical incompetence



**ОБСУЖДЕНИЕ**

Установленный критический уровень лизосомальной активности нейтрофилов в цервикальной слизи для диагностики риска преждевременных родов у пациенток с ИЦН находился за пределами интерквартильного диапазона, но оставался в пределах установленных референсных значений (доверительный интервал: 2,5–97,5%) у женщин с нормальной беременностью без ИЦН, что несколько снижает его диагностическую значимость. Критические показатели общего количества нейтрофилов, НВЛ, MIP1 $\beta$  и HMGB1 в цервикальной слизи выходили за пределы как интерквартильного диапазона, так и доверительного интервала (2,5–97,5%) при физиологической беременности. Однако площадь под кривой > 0,7 была только у значений НВЛ, MIP1 $\beta$  и HMGB1, что подтверждает высокую специфичность данных маркеров как предикторов преждевременных родов у женщин с ИЦН. При этом установлено, что HMGB1 имеет самые высокие

**Таблица 4.** Чувствительность и специфичность лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), макрофагального белка воспаления 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) в цервикальной слизи для прогноза преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности

**Table 4.** Sensitivity and specificity of lysosomal activity of neutrophils, WBC count and neutrophil extracellular traps, macrophage inflammatory protein 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) in cervical mucus for forecasting premature labour in women with cervical incompetence

Показатель	Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %
Лизосомальная активность нейтрофилов, у. е.	> 136,5	65,2	80
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	> 31,7	30,4	80
НВЛ, %	> 18,0	47,8	80
MIP1 $\beta$ , пг/мл	> 13,5	78,3	62,9
HMGB1, нг/мл	> 10,0	78,3	80

**Таблица 5.** Диапазон значений лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), макрофагального белка воспаления 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) у женщин с нормальной беременностью без истмико-цервикальной недостаточности

**Table 5.** Range of values of lysosomal activity of neutrophils, WBC count and neutrophil extracellular traps, macrophage inflammatory protein 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) in women with normal pregnancy without cervical incompetence

Показатель	Критерий	Диапазон	
		25–75%	2,5–97,5%
Лизосомальная активность нейтрофилов, у. е.	> 136,5	10,25–136	3–198
Общее количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	> 31,7	5,5–12,4	2,3–30,9
НВЛ, %	> 18,0	2,25–8,75	0–16
MIP1 $\beta$ , пг/мл	> 13,5	4,1–7,7	0,2–9,2
HMGB1, нг/мл	> 10,0	3,1–6,1	1,3–8,5

показатели чувствительности и специфичности — 78,3 и 80% соответственно. Таким образом, по данным нашего исследования, HMGB1 является самым высокочувствительным и специфичным предиктором преждевременных родов при ИЦН.

Согласно исследованию R. Romero и соавт. (2014), уровень HMGB1 выше 8,55 нг/мл в амниотической жидкости — это прогностический маркер наступления преждевременных родов в течение 3–8 дней [20]. По данным, полученным в ходе нашего исследования, можно сделать вывод, что при преждевременных родах концентрация данного алармина практически одинакова в околоплодных водах и цервикальной жидкости.

Известно также, что нет существенной разницы в концентрациях HMGB1 в амниотической жидкости у пациенток с преждевременными и своевременными родами без интраамниального воспаления. Это доказывает, что HMGB1 не участвует в самом механизме родов, в том числе преждевременных родов другой этиологии, не связанной с воспалением [11, 13, 20, 21]. Следовательно, повышение уровня

HMGB1 в цервикальной слизи не только позволяет прогнозировать преждевременные роды у беременных с ИЦН, но и указывает на наличие интраамниального воспаления, что может значимо влиять на лечебную тактику у таких пациенток и исход беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что количество НВЛ > 18%, уровни MIP1β > 13,5 пг/мл и HMGB1 > 10 нг/мл в цервикальной слизи могут рассматриваться как предикторы наступления преждевременных родов у женщин с ИЦН. При этом алармин HMGB1 — самый высокочувствительный и специфичный прогностический маркер. Практическая значимость проведенного исследования заключается в усовершенствовании методов прогнозирования преждевременных родов при ИЦН. Предложенный новый подход к нему является неинвазивным и может быть применен в рутинной клинической практике врачей акушеров-гинекологов.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Долгушина В.Ф. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Алиханова Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Курносенко И.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Асташкина М.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Смольникова Л.А. — анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Dolgushina, V.F. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Alikhanova, E.S. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript; Kurnosenko, I.V. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Astashkina, M.V. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing; Smolnikova, L.A. — data analysis and interpretation, review of publications on the topic of the article.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
The authors declare no external funding.

## Этический комитет и информированное согласие / Ethics committee and informed consent

Исследование соответствовало международным этическим нормам и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

The study met the global ethics standards and was approved by the Ethics Committee at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients have signed their informed consents.

## Об авторах / About the authors

Долгушина Валентина Фёдоровна / Dolgushina, V.F. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 5319-7911. <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>. E-mail: [dolgushinavf@yandex.ru](mailto:dolgushinavf@yandex.ru)

Алиханова Евгения Сергеевна / Alikhanova, E.S. — к. м. н., врач акушер-гинеколог ООО «Клиника «НаПоправку». 197082, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. Муниципальный Округ № 65, Богатырский пр-т, д. 59, кор. 3, литера А, помещение 8Н, офис 101. eLIBRARY.RU SPIN: 4080-6248. <https://orcid.org/0000-0002-8814-1478>. E-mail: [alikhanova\\_evgeniia@mail.ru](mailto:alikhanova_evgeniia@mail.ru)

Курносенко Илона Владимировна / Kurnosenko, I.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 6401-8269. <https://orcid.org/0000-0003-2309-2983>. E-mail: [kurnosenko.ilona@gmail.com](mailto:kurnosenko.ilona@gmail.com)

Асташкина Марина Владимировна / Astashkina, M.V. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 2143-1974. <https://orcid.org/0000-0003-4756-4500>. E-mail: [astashkina-marina83@mail.ru](mailto:astashkina-marina83@mail.ru)

Смольникова Лидия Александровна / Smolnikova, L.A. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 3494-2780. <https://orcid.org/0009-0004-7295-2227>. E-mail: [lidiasmolnikova@mail.ru](mailto:lidiasmolnikova@mail.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агрус К.Р., Пасман Н.М., Степанова А.А., Каткова Н.С. и др. Оценка эффективности современных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Научное обозрение. Медицинские науки. 2020;2:16–20. Agruts K.R., Pasman N.M., Stepanova A.A., Katkova N.S. et al. Evaluation of the effectiveness of modern correction methods cervical insufficiency. Scientific Review. Medical Sciences. 2020;2:16–20. (in Russian). DOI: 10.17513/srms.1091
2. Борщевая А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Истмико-цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности. Медицинский вестник Юга России. 2020;11(1):34–40. Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A. Isthmic-cervical insufficiency in the structure of the reasons for mortaring of pregnancy. Medical Herald of the South of Russia. 2020;11(1):34–40. (in Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40
3. Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н. Гормональные и иммунологические особенности пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Фундаментальная и клиническая медицина. 2022;7(2):38–44. Beglov D.E., Artyuk N.V., Novikova O.N. Hormonal and immunological features of women with cervical insufficiency. Fundamental and Clinical Medicine. 2022;7(2):38–44. (in Russian). DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-38-44
4. Eleje G.U., Eke A.C., Ikechibelu J.I., Ezebialu I.U. et al. Cervical stitch (cerclage) in combination with other treatments for preventing spontaneous preterm birth in singleton pregnancies. Cochrane Database Syst. Rev. 2020;9(9):CD012871. DOI: 10.1002/14651858.CD012871.pub2
5. Abdel-Aleem H., Shaaban O.M., Abdel-Aleem M.A., Aboelfadle Mohamed A. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. Cochrane Database Syst. Rev. 2022;12(12):CD014508. DOI: 10.1002/14651858.CD014508
6. Park J.Y., Oh K.J., Lee S., Kim N.K. et al. A new quantification system for assessing the degree of acute cervical insufficiency based on physical and sonographic examination. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021;256:372–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.039
7. Sneider K., Christiansen O.B., Sundtoft I.B., 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):859–66. DOI: 10.1007/s00404-017-4315-y
8. Lavie M., Shamir-Kaholi N., Lavie I., Doyev R. et al. Outcomes of ultrasound and physical-exam based cerclage: assessment of risk factors and the role of adjunctive progesterone in preventing preterm birth—a retrospective cohort study. Arch. Gynecol. Obstet. 2020;301(4):981–6. DOI: 10.1007/s00404-020-05482-w
9. Chatzakis C., Efthymiou A., Sotiriadis A., Makrydimas G. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: a meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2020;99(11):1444–57. DOI: 10.1111/aogs.13968
10. Yoon B.H., Romero R., Oh K.J., Kim H.J. et al. Intraamniotic infection/inflammation in threatened midtrimester miscarriage, cervical insufficiency, and preterm labor without cervical changes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2023;228(4):480–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.12.312
11. Negishi Y., Shima Y., Kato M., Ichikawa T. et al. Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity. J. Reprod. Immunol. 2022;154:103748. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103748
12. Romero R., Gomez-Lopez N., Winters A.D., Jung E. 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):915–31. DOI: 10.1515/jpm-2019-0297
13. Gomez-Lopez N., Galaz J., Miller D., Farias-Jofre M. et al. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. Reproduction. 2022;164(2):R11–45. DOI: 10.1530/REP-22-0046
14. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P. et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2015;28(11):1343–59. DOI: 10.3109/14767058.2014.954243
15. Manning R., James C.P., Smith M.C., Innes B.A. et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. Sci. Rep. 2019;9(1):11246. DOI: 10.1038/s41598-019-47756-7
16. Lee S.M., Park K.H., Jung E.Y., Cho S.H. et al. 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):776–83. DOI: 10.1111/jog.12976
17. Kim H.J., Park K.H., Kim Y.M., Joo E. et al. A protein microarray analysis of amniotic fluid proteins for the prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm premature rupture of membranes at 23 to 30 weeks of gestation. PLoS One. 2020;15(12):e0244720. DOI: 10.1371/journal.pone.0244720
18. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P. et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. Am. J. Reprod. Immunol. 2014;71(4):330–58. DOI: 10.1111/aji.12189
19. Para R., Romero R., Miller D., Panaitescu B. et al. Human  $\beta$ -defensin-3 participates in intra-amniotic host defense in women with labor at term, spontaneous preterm labor and intact membranes, and preterm prelabor rupture of membranes. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020;33(24):4117–32. DOI: 10.1080/14767058.2019.1597047
20. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Korzeniewski S.J. et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. Am. J. Reprod. Immunol. 2014;72(5):458–74. DOI: 10.1111/aji.12296
21. Radnaa E., Richardson L.S., Sheller-Miller S., Baljinnnyam T. et al. Extracellular vesicle mediated fetomaternal HMGB1 signaling induces preterm birth. Lab. Chip. 2021;21(10):1956–73. DOI: 10.1039/d0lc01323d

Поступила / Received: 19.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 26.02.2024