

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

PREDICTORS OF PREGNANCY OUTCOME IN PRETERM LABOR

**L. Gureeva
O. Chistyakova
A. Radionov**

Summary. Objective: to determine predictors of pregnancy outcome in patients with preterm labor (PL).

Materials and methods. The study included 91 patients with spontaneous PL, 87 women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) and 50 respondents with physiological gestation. The groups analyzed: leukogram, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), ferritin and C-reactive protein levels.

Results. Pregnancy outcomes in patients with spontaneous PL and PPRM are characterized by a significant increase in the incidence of intrauterine infection (IUI) in newborns. Effective predictors of IUI realization in premature newborns in the case of spontaneous PL are indices of NLS, and the ferritin level in plasma of patients with PPRM.

Keywords: preterm labor, preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, leukogram, ferritin.

Гуреева Лариса Викторовна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава
России

lara_ego@mail.ru

Чистякова Ольга Михайловна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава
России

canyou@yandex.ru

Радионон Андрей Александрович

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава
России

andrew.rodionov@tvergma.ru

Аннотация. Цель исследования: определить предикторы исхода беременности у пациенток с преждевременными родами (ПР).

Материалы и методы. В исследование включены 91 пациентка со спонтанными ПР, 87 женщин с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и 50 респонденток с физиологической гестацией. В группах анализировались: лейкограмма, нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (НЛС), уровень ферритина и С-реактивного белка.

Результаты. Исходы беременности у пациенток со спонтанными ПР и досрочным ПРПО характеризуются значимым увеличением частоты реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденных. Эффективными предикторами реализации ВУИ у недоношенных новорожденных при спонтанных ПР являются показатели НЛС, а у пациенток с досрочным ПРПО — уровень ферритина в плазме крови матери.

Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробная инфекция, лейкограмма, ферритин.

Внутриутробная инфекция (ВУИ) играет ключевую роль в патогенезе 30–40% преждевременных родов (ПР) и ассоциируется с заболеваниями новорожденных, включая врожденную пневмонию, неонатальный сепсис, перивентрикулярную лейкомаляцию, а также смерть в неонатальном периоде [1, 2, 3]. На антенатальном этапе клинически выраженная инфекция встречается нечасто, но субклинические ее формы имеют до 25% пациентов со спонтанными ПР при целом плодном пузыре и еще чаще с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) [2, 4, 5]. Однако, верификация субклинических форм ВУИ, а также прогнозирование ее реализации в клинические формы заболевания для новорожденных представляет значительные трудности по причине, в первую очередь, отсутствия эффективных диагности-

ческих и прогностических тестов указанных событий [6, 7, 8]. В качестве маркера исхода недоношенной беременности активно изучается ферритин. Предполагалось, что его низкий уровень, как отражение низких запасов железа у матери, будет связан с ПР, в то время как более высокие уровни ферритина будут иметь защитный эффект, однако было обнаружено обратное [8]. Высокие уровни ферритина отмечаются при сверхраним воспалением, а сам фактор может быть предиктором неонатального сепсиса при досрочном ПРПО [9, 10]. Общий анализ крови является простым, недорогим и легко доступным лабораторным тестом в клинической практике [6, 11]. Современный интерес к этому методу обусловлен значительным количеством данных об ассоциации рутинных гематологических па-

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели групп пациенток

Показатели	Группа 1 (n=91)	Группа 2 (n=87)	Группа 3 (n=50)
Возраст, (лет)	29,2 (25,8-34,7)	30,1 (25,9-35,7)	28,6 (24,8-32,8)
Первородящие, n (%)	30 (32,9%)	31 (35,6%)	17 (34,0%)
ПР в анамнезе, n (%)	8 (8,8%) *	7 (8,0%) **	0
Ожирение, n (%)	11 (12,1%)	8 (9,2%)	5 (10,0%)
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	12,4 (9,6-13,3) *	13,8 (8,8-15,3) **	9,0 (7,9-9,9)
Нейтрофилы, (10 ⁹ /л)	9,5 (7,9-11,3) *	11,0 (7,8-13,2) **	7,8 (5,9-6,6)
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	1,5 (1,2-1,9)	1,4 (0,97-1,9)	1,9 (1,6-2,3)
НЛС	6,4 (4,7-8,0) *	7,2 (6,0-10,3) **	2,8 (2,2-4,2)
Ферритин, (мкг/л)	15,9 (12,4-22,6)	30,5 (15,7-41,2) **	12,4 (10,3-20,1)
С-реактивный белок, (мг/мл)	5,4 (1,2-7,8) * #	6,3 (3,9-13,7) **	1,4 (1,2-2,5)
Срок родов, (недель)	32,0 (28,6-34,1) *	33,1 (29,2-34,8) **	39,2 (38,3-40,0)

Примечания: Различия значимы: * - между группой 1 и 3; ** - между группой 2 и 3; # - между группой 1 и 3.

Таблица 2. Характеристика исходов беременности в группах

Показатели	Группа 1 (n=91)	Группа 2 (n=87)	Группа 3 (n=50)
Масса при рождении, (грамм)	1211,4 (987,1-2341,0) *	1320,0 (993,0-2472,0)**	3480,3 (3162,9-3592,7)
Шкала Апгар 1 мин, (баллы)	5,0 (4,3; 7,0) *	5,6 (5,0; 6,8) **	7,31 (7,0-7,5)
Шкала Апгар 5 мин, (баллы)	6,7 (5,3-7,1) *	6,8 (6,5; 7,2) **	8,2 (7,9-8,7)
РДСН, n (%)	79 (86,8%) *	70 (80,4%) **	0
Врожденная пневмония, n (%)	37 (40,7%) *	41 (47,1%) **	1 (2,0%)
Некротизирующий энтероколит, n (%)	4 (4,4%)	5 (5,7%) **	0
Неонатальный сепсис, n (%)	2 (2,2%)	4 (4,6%)	0

Примечания: Различия значимы: * - между группой 1 и 3; ** - между группой 2 и 3.

раметров с клинико-морфологическими особенностями важнейших патологических состояний в акушерстве и перинатологии таких как спонтанные ПР, гистологический хориоамнионит, неонатальный сепсис [12, 13], а нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (НЛС) является одним из новых потенциальных воспалительных маркеров, которые связаны с неблагоприятными исходами недоношенной беременности [13, 14]. Однако, несмотря на значительный потенциал для акушерской клиники прогностических свойств белков острой фазы воспаления и показателей лейкограммы, роль данных маркеров, как предикторов исхода гестации при ПР изучена недостаточно.

Цель исследования

Определить предикторы исхода беременности у пациенток с ПР.

Материалы и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе данных трех групп беременных в сроке 24 0/0–33 0/6 недель, наблюдавшихся в Областном клиническом перинатальном центре им. Е.М. Бакуниной (Тверь) за период с 2017 по 2020 годы. Одну группу составила 91 пациентка с угрожающими ПР и родоразрешившаяся спонтанно в течение 7 суток наблюдения (группа 1). Другая группа представлена 87 пациентками с ПРПО (группа 2). В контрольную группу включено 50 женщин с физиологическим течением беременности (группа 3). Критерии исключения: наличие противопоказаний для проведения токолиза в основных группах и выжидательной тактики у пациенток с ПРПО [1, 3], многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, корригированная истмико-цервикальная недостаточность, аутоиммунные, гематологические заболе-

вания, а также сахарный диабет у матери. Наблюдение и родоразрешение в группах пациенток с угрожающими ПР и ПРПО, включая профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), проводилось согласно клиническим рекомендациям [2, 3].

При поступлении в клинику у пациенток основных групп и амбулаторно в контрольной группе получались образцы крови для исследования гемограммы на анализаторе ВС-3600 (Mindray, КНР), рассчитывалось нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (НЛС), в плазме крови оценивался уровень С-реактивного белка на анализаторе Selectra Junior (Vital Scientific B.V., Нидерланды) и ферритина с помощью платформы Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России.

Нормальность распределения данных оценивалась тестом Шапиро-Вилк. Сравнения выборок выполняли критерием χ^2 или точным Фишера и тестом Краскела-Уоллиса при апостериорных попарных сравнениях в тесте Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез анализа качественных переменных при $p < 0,050$, количественных при $p < 0,017$. Эффективность моделей предикторов оценены при помощи ROC — анализа. Расчеты проведены в среде программы SPSS версия 22.0 (IBM, США).

Результаты и обсуждение

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, у пациенток основных групп в анамнезе значимо чаще отмечались ПР, чем в группе контроля ($p=0,026$ и $0,037$). Согласно анализу лейкограммы, пациентки со спонтанными ПР и ПРПО характеризовались значимо более высоким количеством лейкоцитов ($p=0,018$ и $0,014$), нейтрофилов ($p=0,038$ и $0,009$), а также уровнем НЛС ($p=0,044$ и $0,023$), чем женщины в группе 3. Кроме того, у беременных с ПРПО отмечалось значимо более высокая концентрация ферритина, чем в контрольной группе ($p=0,024$). По уровню С-реактивного белка выявлены значимые различия между группой 1 и 2 при сравнении по этому критерию с группой 3 ($p=0,044$ и $0,0008$).

Нужно отметить, что пациентки с ПРПО в свою очередь характеризовались значимо более высоким уровнем этого фактора острой фазы воспаления, чем респондентки со спонтанными ПР ($p=0,025$). Можно полагать, что значимое увеличение концентрации белков острой фазы воспаления является маркером интраамниального воспаления у пациенток с ПР, причем наиболее выраженного у респонденток с ПРПО [4, 5, 13]. Учитывая наличие ПР в основных группах, эти пациентки

родоразрешались значимо раньше, чем женщины контрольной группы (оба $p < 0,001$).

Ожидаемо, что масса недоношенных новорожденных была значимо ниже (оба $p < 0,001$) при аналогичной тенденции относительно оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах (все $p < 0,001$), чем в контрольной группе (таблица 2). Новорожденные у матерей со спонтанными ПР и в случае ПРПО характеризовались значимо большей частотой РДСН (оба $p < 0,001$) и врожденной пневмонии (оба $p < 0,001$), чем дети в группе 3.

Частота некротизирующего энтероколита у новорожденных группы 2 была значимо выше, чем в контрольной группе ($p=0,049$). Выявленная закономерность указывает на значимую ассоциацию реализации ВУИ у недоношенных новорожденных, что наиболее выражено при досрочном ПРПО на фоне пролонгирования безводного периода [1, 2]. Всего реализация ВУИ в группе со спонтанными ПР, учитывая вероятность сочетанных форм, отмечалась у 41 (45,1%) новорожденных, а в группе с ПРПО у 48 (55,2%) детей, причем значимых различий между двумя основными группами не отмечалось ($p=0,088$).

По данным ROC-анализа выявлены предикторы реализации ВУИ у новорожденных в зависимости от формы ПР и представлены маркеры, имевшие наибольшие значения площади под кривой (area under curve (AUC)) для каждой группы. Для группы 1 таковым предиктором оказалось значение НЛС со значением AUC равным 0,795. Чувствительность модели составляет 72,7%, а специфичность 80,8%. Для группы 2 наиболее эффективный предиктор реализации ВУИ — уровень ферритина. Значение AUC=0,809, специфичность 81,5%, чувствительность 79,9%. Таким образом, определение маркеров воспаления в качестве наиболее эффективных предикторов реализации ВУИ зависит от формы ПР, что может указывать на различия звеньев патогенеза формирования инфекционно-воспалительных заболеваний недоношенных новорожденных [10, 12, 14].

Заключение

Таким образом, предикторы исхода беременности определяются вариантом ПР и представлены маркерами, ассоциированными с интраамниальным воспалением. Исход беременности в виде реализации ВУИ у новорожденных при спонтанных ПР наиболее эффективно прогнозируется с помощью относительного показателя лейкограммы, НЛС, а уровень ферритина обладает высокой предикторной способностью в отношении анализируемых перинатальных событий у пациенток с досрочным ПРПО. Данная закономерность может быть связана с вариабельностью патогенеза реализации ВУИ в зависимости от клинической формы ПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice Bulletin № 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016; 128: 4: e155–164.
2. Thomson AJ. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation: green-top guideline № 73. *BJOG.* 2019; 126: 9: 152–166.
3. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. М.; 2020. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/331_1 [Дата доступа: 27.04.2021 г.]
4. Souza A.S., Patriota A.F., Guerra G.V., Melo B.C. Evaluation of perinatal outcomes in pregnant women with preterm premature rupture of membranes. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016; 62 (3): 269–275.
5. Ekin A., Gezer C., Taner C.E., Ozeren M., Uyar I., Gulhan I. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290 (3): 449–455.
6. Ozel A., Alici Davutoglu E., Yurtkal A., Madazli R. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *J Obstet Gynaecol.* 2020; 40 (2): 195–199.
7. Gezer C., Ekin A., Solmaz U., Sahingoz A.G., Dogan A., Ozeren M. Identification of preterm birth in women with threatened preterm labour between 34 and 37 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38 (5): 652–657.
8. Cetinkaya S., Ozaksit G., Biberoglu E.H., Oskovi A, Kirbas A. The value of acute phase reactants in predicting preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30 (24): 3004–3008.
9. Valappil S.A., Varkey M., Areeckal B., Thankan K. Serum ferritin as a marker for preterm premature rupture of membranes — a study from a tertiary centre in Central Kerala. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9 (7): BC09–12.
10. Lee S.M., Park K.H., Jung E.Y., Kook S.Y., Park H., Jeon S.J. Inflammatory proteins in maternal plasma, cervicovaginal and amniotic fluids as predictors of intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *PLoS One.* 2018; 13 (7): e0200311.
11. Daglar H.K., Kirbas A., Kaya B., Kilincoglu F. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20 (5):801–805.
12. Tolunay H.E., Elci E. Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour. *J Int Med Res.* 2020; 48 (4): 1–8.
13. Чистякова О.М., Гребенщикова Л.Ю., Гуреева Л.В., Радьков О.В. Прогнозирование реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20 (6): 71–75.
14. Cho H.Y., Jung I., Kwon J.Y., Kim S.J., Park Y.W., Kim Y.H. The delta neutrophil index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0173382.

© Гуреева Лариса Викторовна (lara_ego@mail.ru),

Чистякова Ольга Михайловна (sanuou@yandex.ru), Радионов Андрей Александрович (andrew.rodionov@tvergma.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»