

СЛОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

© О.В. Косякова, О.Н. Беспалова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Косякова О.В., Беспалова О.Н. Сложности и перспективы прогнозирования преждевременных родов при многоплодной беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 4. — С. 48–59. doi: 10.17816/JOWD67448-59

Поступила в редакцию: 25.06.2018

Принята к печати: 24.08.2018

■ На сегодняшний день близнецы составляют примерно 1,5 % населения нашей планеты. Это более ста миллионов человек, что по численности соответствует населению двух Франций. Число рождающихся близнецов по отношению к общему количеству новорожденных в разных странах и на разных континентах различно, но в целом тенденция такова, что оно продолжает увеличиваться. За последние годы процент многоплодия вырос почти в 2,5 раза, что связывается с широким распространением вспомогательных репродуктивных технологий.

Наряду с этим беременность при многоплодии является чрезвычайно важной проблемой современного акушерства, поскольку сопровождается высоким уровнем осложнений как для матери, так и для плодов. Многоплодная беременность вносит значительный вклад в формирование показателей неблагоприятных перинатальных исходов, что в первую очередь обусловлено высокой частотой преждевременных родов. При рождении недоношенные близнецы подвержены риску развития неврологических и нервно-психических расстройств, респираторного дистресса, эндокринных и метаболических нарушений, которые впоследствии становятся причиной инвалидизации и социальной дезадаптации детей.

В связи этим снижение числа преждевременных родов на сегодняшний день представляется приоритетной задачей, решение которой возможно только путем своевременного и корректного прогнозирования. Многофакторность патогенетических механизмов определяет необходимость поиска диагностических стратегий, способных идентифицировать маркеры различных путей развития преждевременных родов.

■ **Ключевые слова:** преждевременные роды; прогнозирование; биомаркеры; многоплодие; предикторы.

CHALLENGES AND PROSPECTS OF PRETERM BIRTH PREDICTION IN MULTIPLE PREGNANCIES

© O.V. Kosyakova, O.N. Bepalova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kosyakova OV, Bepalova ON. Challenges and prospects of preterm birth prediction in multiple pregnancies. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(4):48-59. doi: 10.17816/JOWD67448-59

Received: 25.06.2018

Accepted: 24.08.2018

■ For today, twins make up about 1.5% of the population of our planet. It is more than one hundred million people, which in number corresponds to the population of two Frances. The number of twins born relative to the total number of newborns in different countries and on different continents is different, but the overall trend is that it continues to grow. In recent years, the percentage of multiple pregnancy has increased almost 2.5 times, which is associated with the widespread use of assisted reproductive technologies.

At the same time, pregnancy in multiple births is an extremely important problem in modern obstetrics, as it is accompanied by a high level of complications for both the mother and the fetuses. Multiple pregnancy contributes significantly to the formation of adverse perinatal outcomes, which is primarily due to the high rate of preterm birth. Premature twins are at high risk of neurological and neuropsychiatric disorders, respiratory distress, endocrine and metabolic disorders, which subsequently become the cause of disability and social maladaptation of children.

In this regard, the reduction in the number of premature births is today a priority task, the solution of which is possible only through timely and correct forecasting. The multifactority of pathogenic mechanisms determines the necessity of diagnostic search strategies that can identify markers of various pathogenetic ways of preterm birth.

▪ **Keywords:** preterm birth; prediction; biomarkers; multiple pregnancy; predictors.

Актуальность

На сегодняшний день проблема многоплодия приобрела особую значимость, что обусловлено тенденцией к росту рождаемости близнецов во всем мире [1–3]. По данным ВОЗ, частота спонтанного многоплодия колеблется от 0,7 до 17,6 % и в среднем составляет 2,2 % [4, 11]. При этом в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий в развитых странах данный показатель увеличился до 23–39 % [3, 5, 7].

Известно, что течение многоплодной беременности осложняется в 7–10 раз чаще в сравнении с одноплодной и характеризуется более высоким уровнем материнской и детской заболеваемости, смертности [1, 6, 7]. Наиболее частым осложнением при многоплодии являются спонтанные преждевременные роды, которые согласно данным различных источников достигают 30–40 % и более [8].

В то же время, несмотря на принимаемые меры, низкий вес при рождении и недоношенность остаются основными причинами плохих перинатальных исходов при многоплодии [7, 8]. При рождении недоношенные близнецы, особенно до 34 недель гестационного срока, подвержены высокому риску развития неврологических и нервно-психических расстройств, респираторных дистрессов, органических и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, которые обуславливают хронизацию патологических состояний детей, служат причиной их пожизненной инвалидизации и выраженной социальной дезадаптации [3, 4, 8, 9, 11].

Наряду с этим согласно данным отчета Федеральной службы государственной статистики от 2017 г. за предыдущий год в РФ родилось 109 тысяч недоношенных детей, что составило 5,9 % всех новорожденных за этот период, а многоплодие внесло значительный вклад в формирование данного показателя. Так, на двойни пришлось 17 % всех преждевременных родов (до 37 недель беременности), 23 % ранних преждевременных родов (до 32 недель беременности), 24 % новорожденных с низким весом (< 2500 г) и 26 % с очень низким весом (< 1500 г) [10].

В связи с этим поиск способов снижения числа преждевременных родов при многоплодии является приоритетной задачей, причем не за счет купирования развившихся клинических проявлений угрожающих преждевременных родов, когда зачастую процесс остановить не представляется возможным, а путем профилактики данного осложнения, реализация которой возможна только при своевременном и корректном прогнозировании, основанном на оценке рисков в каждом отдельном случае.

Этиопатогенез

В настоящее время очевидно, что стратификация индивидуальных рисков наступления преждевременных родов невозможна без общего понимания основных этиологических факторов и патогенетических механизмов развития данного осложнения. Вместе с тем большинство исследователей отмечают, что этиопатогенез преждевременных родов при многоплодии остается недостаточно ясным и составляет предмет научных споров и дискуссий [11, 12].

На сегодняшний день определено большое число факторов, наиболее вероятно способствующих наступлению преждевременных родов при многоплодии. К значимым причинам отнесены перерастяжение матки, несвоевременные структурные изменения шейки матки, инфекционные процессы, приводящие к выбросу каскада воспалительных цитокинов и хемокинов, которые, с одной стороны, приводят к развитию маточных сокращений, с другой — к ослаблению плодных оболочек и преждевременному излитию околоплодных вод [12, 13].

В последнее время также рассматриваются такие факторы, как материнский стресс и депрессия, стресс плода, которые приводят к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у матери или плода и тем самым запускают механизм родов [12, 14].

В связи с этим анализ причин и механизмов развития преждевременных родов при многоплодии представляется важным шагом к успешному пролонгированию беременности, поскольку только этиопатогенетический подход к прогнозированию и диагностике преждевре-

менных родов может позволить своевременно выделить предикторы и профилактировать развитие данного осложнения.

Прогнозирование — основные проблемы

Во всем мире прогнозирование преждевременных родов вызывает значительные сложности. Это обусловило необходимость создания международного проекта PREBIC (www.prebicglobal.org) под эгидой ВОЗ в 2003 г., который координирует сотрудничество специалистов в различных областях — как клиницистов, так и научных сотрудников различных стран, занимающихся изучением вопросов этиопатогенеза развития преждевременных родов, поиском эффективных способов прогнозирования и диагностики и оценкой прогностической значимости биологических маркеров, а также разработкой терапевтических стратегий, направленных на сохранение беременности [1, 15].

Объединение усилий и информации в рамках проектов «Геном преждевременных родов» (PGP), «Биомаркеры преждевременных родов» (PBP) позволило изучить около 100 генов и более 150 биохимических маркеров преждевременных родов при одноплодной беременности, при этом лишь небольшая часть из них показала высокую прогностическую значимость [16]. При этом было отмечено что ни один из выделенных предикторов не дает возможности абсолютно достоверно определить вероятность развития преждевременных родов, в связи с чем поиск новых маркеров преждевременных родов продолжается [15, 16].

Прогнозирование преждевременных родов и определение предикторов при многоплодии представляет собой еще более сложную задачу, поскольку применяемые способы идентификации угрожающих родов не позволяют адекватно оценить риск преждевременных родов у беременных двойней ввиду как неизученности, так и низкой прогностической ценности методов в отношении многоплодия. Все это обуславливает необходимость изучения существующих и поиск новых маркеров, улучшающих прогнозирование преждевременных родов при многоплодии.

Биофизические методы прогнозирования преждевременных родов

Цервикометрия

На сегодняшний день основным способом диагностики угрожающих преждевременных родов является трансвагинальная ультразву-

ковая цервикометрия, которая служит «золотым стандартом» идентификации беременных групп высокого риска по преждевременным родам путем измерения длины шейки матки, определения формы и степени расширения внутреннего зева и цервикального канала [3, 6, 7, 17–19].

Несмотря на хорошую изученность метода и широкое применение в клинической практике, чувствительность трансвагинальной оценки длины шейки матки, по данным разных авторов, составляет всего 40–70 %, а при многоплодии данный показатель еще ниже [17, 18, 20].

Наряду с этим остается много нерешенных вопросов в отношении трансвагинальной цервикометрии применительно к двойням. К наиболее сложным из них относятся определение гестационного срока начала исследования, оптимальная кратность измерений в течение беременности, установление нормальных значений длины шейки матки в различные сроки многоплодной гестации.

Согласно основным рекомендациям Международного общества специалистов ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) по проведению эхографического исследования при двойнях оптимальным является проведение ультразвукового исследования при монохориальной беременности с 11–14 до 36 недель беременности каждые 2 недели. Таким образом, в эти сроки имеется возможность оценки длины шейки матки в динамике. При дихориальной двойне исследование рекомендовано в 11–14 недель, а далее только в 20–22 недели, затем в 24–26 недель беременности. При этом известно, что при многоплодной беременности срок 14–22 недели является критическим для проявлений истмико-цервикальной недостаточности. Также в руководстве уточняется, что длина шейки матки < 25 мм в 18–24 недели при беременности двойней относится к умеренным предикторам преждевременных родов ранее 34 недель. А длина шейки матки ≤ 20 мм в 20–24 недели беременности служит наиболее точным предиктором преждевременных родов при двойне до 32 и до 34 недель беременности [19].

Рекомендуемые значения согласуются с представленными данными систематического обзора и метаанализа 2010 г. A. Conde-Agudelo, R. Romero, S. Hassan, L. Yeo, в котором оценивалась прогностическая значимость трансвагинального сонографического измерения длины шейки матки при сроке гестации 20–24 неде-

ли многоплодной беременности в отношении рисков развития преждевременных родов. Из 21 исследования, включавшего в общей сложности 3523 женщины, 16 исследований (3213 женщин) содержали данные обследования беременных без проявлений угрожающих преждевременных родов и 5 (310 женщин) с клиническими симптомами угрозы прерывания беременности [21]. Среди бессимптомных пациенток длина шейки матки ≤ 20 мм на 20–24-й неделе беременности свидетельствовала о преждевременных родах < 32 и < 34 недель беременности (объединенная чувствительность составила 96 %, а специфичность — 97 %) [21].

В то же время имеется большое число как отечественных, так и зарубежных исследований, согласно данным которых длина шейки матки менее 35 мм уже служит критерием риска преждевременных родов при многоплодной беременности, а при длине менее 25 мм риск преждевременных родов оказывается крайне высоким и определение такой длины шейки матки бывает порой уже неэффективно для сохранения многоплодной беременности.

Так, к примеру, в отечественном исследовании 2005 г. А. Герасимова, Л. Сичинава на основании обследования 336 беременных двойней сделали выводы о том, что при многоплодной беременности ультразвуковым критерием риска преждевременных в 35–36 недель родов является длина шейки матки в сроке 22–24 недели < 34 мм; критерием риска преждевременных родов в 32–35 недель — длина шейки матки < 27 мм, а критерием риска «ранних» преждевременных родов (до 32 недель) — < 19 мм [22].

Сходные данные получены в исследовании 2008 г. учеными австрийского университета K. Klein, G. Hubertus, K. Hirtenlehner-Ferber et al., в котором было обследовано 262 беременные двойней, при этом длина шейки матки менее 35, 30 и 25 мм в 20–25 недель беременности была ассоциирована с высоким риском спонтанных преждевременных родов до 34 недель беременности двойней [3].

Также в 2011 г. систематический обзор и бивариативный метаанализ 21 исследования (2757 беременных двойней) A. Lim, M. Hegeman, I. Huis et al. показал, что чувствительность и специфичность метода для прогнозирования преждевременных родов до 34 недель беременности составляют 78 и 66 % для 35 мм, 41 и 87 % для 30 мм, 36 и 94 % для 25 мм и 30 и 94 % для 20 мм.

В связи с наличием большого числа спорных вопросов касательно применения метода при многоплодной беременности на сегодняшний день не представляется возможным использовать трансвагинальную цервикометрию в качестве единственного метода прогнозирования, что определяет необходимость поиска дополнительных диагностических методов для увеличения прогностической значимости результатов.

Наружная гистерография

К другим хорошо известным биофизическим методам относится наружная гистерография (токография), которая является доступным объективным методом диагностики угрожающих преждевременных родов, основанном на применении тензометрических датчиков с целью оценки маточных сокращений [24–26].

Еще в начале XX века исследователями было отмечено, что активность матки в течение беременности претерпевает значительные изменения и с середины второго триметра число сокращений возрастает в геометрической прогрессии с увеличением срока беременности (на 4,7 % в неделю) [24, 25]. Это послужило толчком к всестороннему изучению процессов регуляции сократительной способности матки во время беременности, переосмыслению механизмов, которые поддерживают матку в спокойном состоянии в начале беременности, а затем приводят ее в активное состояние к концу гестации и во время родов, поиску патофизиологической основы для несвоевременной активации сокращений при преждевременных родах.

В ходе многочисленных исследований было показано, что физиологическую основу сокращений матки составляет циклическая деполяризация и реполяризация клеток гладких мышц, образующих миометрий. В начале беременности плохая электрическая связь между клетками обуславливает спокойный статус матки. По мере приближения к сроку родов формирование низкоомного электрического пути (щелевые переходы) позволяет распространять электрическую активность от клетки к клетке в виде потенциалов действия. А распространение электрической активности в миометрии служит основой скоординированных и эффективных сокращений матки [25, 26]. Полученные результаты обосновали возможность применения методов регистрации биоэлектрических потенциалов миометрия для оценки сократительной маточной активности при беременности и в родах.

Со временем в ходе клинических исследований было показано, что средняя максимальная активность матки в течение гестации выше в группах беременных, у которых впоследствии произошли преждевременные роды в сравнении с беременными, родившими в срок. Был также отмечен всплеск активности матки в течение трех дней до начала спонтанных преждевременных родов [24, 25].

Полученные данные вдохновили ученых на проведение дополнительных исследований, и были предложены методы постоянного домашнего мониторинга маточной активности. Так, в 1995 г. американскими учеными была создана рабочая группа CHUMS (The Collaborative Home Uterine Monitoring Study), которая выполнила исследование по постоянному мониторингу маточной активности 1355 пациентов в возрасте от 24 до 36 лет [27]. Однако результаты оказались противоречивыми, а исследователи столкнулись со сложностью интерпретации полученных гетерогенных данных и необоснованными терапевтическими вмешательствами, следовавшими исходя из полученных данных, притом что снижения числа преждевременных родов и улучшения перинатальных исходов отмечено не было [27, 28].

Недавний Кокрановский обзор 2017 г., включавший 15 исследований (6008 женщин), также представил данные, согласно которым применение постоянного домашнего мониторинга маточных сокращений имеет низкую прогностическую значимость в отношении преждевременных родов. Однако было отмечено увеличение обращений исследуемых беременных в стационар, что увеличило число выявленных нарушений функционального состояния плодов и снизило потребности в интенсивной помощи новорожденным [29].

В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности метода, особенностей его применения при многоплодии, оценки оптимальных сроков начала мониторинга, адекватного количества исследований за беременность, интервала нормального числа сокращений в различные сроки беременности, а также поиска новых биофизических предикторов преждевременных родов.

Биофизические методы с низкой эффективностью

Согласно выводам многочисленных исследований значительная дискордантность плодов, определяемая при ультразвуковом исследовании

в сроки 11–14 недель, ассоциирована с более высоким риском неблагоприятных перинатальных исходов при двойнях. В систематическом обзоре и метаанализе 2008 статей и 17 исследований F. D'Antonio, A. Khalil, G. Pagani et al. 2014 г. [30] по оценке прогностической ценности этого теста для неблагоприятных перинатальных исходов, включая преждевременные роды при сроке беременности < 34 недель, и в ретроспективном когортном исследовании С. O'Connor, F. McAuliffe, F. Breathnach et al. ($n = 2399$) [31] был сделан вывод о плохой прогностической эффективности оценки размеров плодов как в первом, так и в начале второго триместра в отношении развития преждевременных родов < 34 недель беременности.

Также в 2014 г. А. Conde-Agudelo, R. Romero опубликовали результаты анализа трех исследований ($n = 707$), в которых оценивалась точность ультразвуковой доплерографии маточной артерии во втором триместре беременности с целью прогнозирования преждевременных родов при беременности двойней. Было показано, что определение индекса резистентности маточных артерий > 95-го перцентиля в 18–24 недели беременности также имело низкие прогностические значения для преждевременных родов при < 32 и < 37 недель беременности [32].

Биохимические маркеры преждевременных родов

Оценка фетального фибронектина в цервикальном секрете

Особое внимание в последние годы уделяется оценке имеющихся и поиску новых биохимических маркеров преждевременных родов. Особо перспективными в настоящее время представляются экспресс-тесты, основанные на определении биомаркеров в цервикальном секрете. Преимущества данных методов заключаются в доступности, неинвазивности забора материала для исследования, краткосрочности получения результатов.

На сегодняшний день фетальный фибронектин (fFN), определяемый в цервикальном секрете, относят к наиболее точным биохимическим маркерам преждевременных родов как у беременных с угрозой прерывания беременности, так и у бессимптомных женщин.

Фибронектин представляет собой адгезивный белок экстрацеллюлярного матрикса, обес-

печивающий прикрепление плодовых оболочек к эндометрию матки. Согласно данным многочисленных исследований фибронектин, обнаруженный в цервикагинальных выделениях после 22 недель, служит маркером нарушения связи между плодовыми мембранами и эндометрием, который ассоциируется с шестикратным повышением риска преждевременных родов до 35 недель и 14-кратным до 28 недель одноплодной беременности [12, 33, 34].

Оценка 15 исследований (1221 женщина) по изучению прогностической ценности метода при многоплодной беременности, объединенных в систематический обзор 2010 г. A. Conde-Agudelo, R. Romero, также показала, что среди женщин с беременностью двойней и угрозой преждевременных родов тест был наиболее точным предиктором спонтанных преждевременных родов в течение 7 дней после тестирования (чувствительность и специфичность 85 и 78 % соответственно) [34].

Сходные данные были получены и в более позднем исследовании французских ученых F. Fuches, C. Lefevre, M. Fernandez (2018), которые отметили умеренную чувствительность fFN, но показали, что тест имеет высокую отрицательную прогностическую ценность у женщин с клиническими симптомами угрожающих преждевременных родов, так как <2 % обследованных женщин при отрицательном тесте родили в течение ближайшей недели после теста [35].

В нашей стране в настоящее время данная тест-система недоступна для клинического применения.

Тест-система для определения ПСИФР-1 в цервикальном секрете

На сегодняшний день единственным зарегистрированным экспресс-методом в РФ для определения риска угрожающих преждевременных родов является тест-система, основанная на определении фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном секрете (ActimPartus, Финляндия), применение которой рекомендовано приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н [17].

Фосфорилированный ПСИФР-1 (фПСИФР-1) синтезируется децидуальными клетками, в то время как плодные воды содержат значительные количества нефосфорилированных и в меньшей степени фосфорилированных форм ПСИФР-1 [18]. При приближении срока

родов плодная оболочка начинает отделяться от децидуальной оболочки, в результате чего небольшое количество фосфорилированного ПСИФР-1 попадает в цервикальное отделяемое. Так, наличие фосфорилированного ПСИФР-1 можно определить при помощи тестовой системы, основанной на иммунохроматографии [18, 36].

В большинстве исследований тест ActimPartus показывал хорошую прогностическую точность в отношении преждевременных родов при одноплодной беременности, повысил эффективность биофизических методов прогнозирования и снизил частоту необоснованных терапевтических вмешательств [17, 18, 36, 37].

Стоит отметить, что в настоящее время имеется ограниченное число исследований по изучению чувствительности данного диагностического метода при многоплодной беременности. В доступных нам библиографических базах (PubMed, Scopus) мы нашли только два подобных исследования. Одно было проведено в 2014 г. итальянскими учеными A. Fichera, F. Prefumo, C. Zanardini et al., которые обследовали 197 бессимптомных беременных двойней [38], а второе провели польские ученые K. Kosińska-Kaczyńska, I. Szymusik, D. Bomba-Oroń, et al. в 2018 г., которые изучали 151 беременную двойней без признаков угрозы прерывания до 34 недель беременности [39]. В данных работах тест показал низкую эффективность в прогнозировании преждевременных родов при отсутствии клинических симптомов угрозы прерывания беременности двойней [38, 39].

В то же время на сегодняшний день нет ни одного исследования по оценке pHIGFBP при угрожающих преждевременных родах у беременных двойней, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Микробиологические и иммунологические тесты

Значительный объем доказательств подтверждает роль инфекционно-воспалительных факторов в патогенезе преждевременных родов [5, 40–44]. Согласно данным большинства исследований развитие 25–40 % преждевременных родов обусловлено внутриматочной инфекцией [5, 32, 40–42], поэтому микробиологический скрининг является неотъемлемой частью прогнозирования преждевременных родов как при одноплодной, так и при многоплодной беременности.

В последнее время все большую распространенность заслуженно получает оценка микробиоты влагалища молекулярно-биологическими методами (тест «Фемофлор») [45], имеющими ряд преимуществ в сравнении с микробиологическими, к которым можно отнести охват большего спектра микроорганизмов и сжатые сроки получения результатов исследования, что позволяет значительно ускорить начало этиотропной терапии инфекционных процессов и снизить риск развития преждевременных родов. Также в последние годы активно изучается роль факторов врожденного иммунитета в развитии спонтанных преждевременных родов. На сегодняшний день установлено, что началу родовой деятельности предшествует запуск цитокинового каскада, результатом которого является продукция простагландинов и ферментов, способствующих активации сократительной деятельности матки и раскрытию шейки матки [40–43].

Согласно современным представлениям система врожденного иммунитета представляет собой первую линию иммунологической защиты от различных инфекционных агентов, а первичный воспалительный ответ на патогены опосредуется специфическими рецепторами (Toll-подобные рецепторы (TLR)) [44, 45]. Под влиянием лигандов Toll-подобные рецепторы увеличивают локальный синтез хемокинов, цитокинов и простагландинов, что запускает механизм реализации воспалительного ответа (синтез ИЛ-1, который, в свою очередь, инициирует выброс других цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8) [46–48].

В 2017 г. российская компания «ДНК-Технология» разработала и запатентовала метод идентификации локальной воспалительной реакции по интегральной оценке транскрипционных профилей генов иммунного ответа («ИммуноКвантэкс») [45–47]. Клиническая оценка данного теста была проведена при изучении особенностей локального иммунитета при различных вариантах спонтанных преждевременных родов (начало родовой деятельности с сократительной маточной активности или преждевременного излития околоплодных вод) в исследовании российских ученых Н. Катковой и О. Бодриковой, в которое вошло 77 пациенток с одноплодной беременностью.

У каждой беременной был рассчитан уровень экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (*IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNF α* , *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*) в соскобе из цервикального канала. На основе совокупной оценки получен-

ных уровней экспрессии генов был определен индекс воспаления, и при его значении 60 % делалось заключение о наличии локальной воспалительной реакции [46, 47].

В ходе данного исследования было отмечено, что имеет значение определение не отдельных факторов иммунитета, обладающих про- и противовоспалительными свойствами, а именно их соотношения и расчет индекса воспаления. Исходя из полученных данных, было сделано заключение о том, что при преждевременных родах, начавшихся с преждевременного излития околоплодных вод, индекс воспаления значимо выше, чем при истинных преждевременных родах (начало родов со схваток) и при своевременных родах. Касательно варианта истинных преждевременных родов не было определено достоверных отличий в состоянии локального иммунного статуса у данных пациенток и женщин, родивших в срок [46, 47].

Так, возможность использования тест-системы «ИммуноКвантэкс» в качестве прогностического инструмента для оценки вероятности реализации спонтанных преждевременных родов как при одноплодной, так и многоплодной беременности требует дальнейшего изучения.

Оценка сывороточного релаксина

В последнее время перспективным в плане прогнозирования преждевременных родов представляется оценка в крови беременных уровней гормонов, биологическое действие которых заключается в регуляции процессов развития родовой деятельности. Одним из таких гормонов является релаксин.

Релаксин представляет собой плейотропный гормон, но основной его биологический эффект заключается в регуляции процессов созревания шейки матки, где он участвует в ремоделировании коллагена путем активации металлопротеиназ [49, 50, 53]. В ходе многочисленных исследований была показана отрицательная роль повышенного уровня релаксина в отношении развития преждевременных родов [49–52].

В 1988 г. австралийские ученые совместно с американскими коллегами R.J. Bell, L.W. Eddie, A.R. Lester et al. одними из первых показали, что беременные, у которых в дальнейшем происходили преждевременные роды, в течение беременности имели более высокие уровни релаксина в сравнении с теми, которые родили своевременно [49].

В 2001 г. датские ученые I. Vogel, J. Salvig, N. Secher, N. Ulbjerg при оценке уровней ре-

лаксина у 165 беременных в 18 недель гестации также показали, что высокие концентрации сывороточного релаксина ассоциируются с 11-кратным увеличением частоты очень ранних преждевременных (22–26 недель) и 6-кратным увеличением ранних преждевременных родов (27–32 недели). Наличие связи между гиперрелаксинемией во время беременности и риском преждевременных родов подтверждено и другими исследователями [50].

Наряду с этим опубликовано всего два клинических исследования по оценке содержания релаксина в сыворотке крови при преждевременных родах у пациенток с многоплодием. В 1997 г. исследователи D. Platek, C. Chazotte, B. Girz et al. продемонстрировали, что при беременности двойней повышение уровня сывороточного релаксина больше двух стандартных отклонений выше среднего ($\geq 1,4$ нг/мл) служит хорошим критерием прогнозирования преждевременных родов при сроках до 35 недель [51]. В другой работе J. Iams, L. Goldsmith, G. Weiss et al. (2001) установили ($n = 188$), что определение гиперрелаксинемии во втором триместре многоплодной беременности служит эффективным предиктором спонтанных преждевременных родов, однако полученные выводы требуют критического анализа и дополнительного изучения [52].

Биохимические тесты с низкой прогностической значимостью

На протяжении многих лет альфа-фетопротеин (AFP), хорионический гонадотропин человека (hCG) и связанный с беременностью белок плазмы А (PAPP-A) оценивают в рамках «тройного теста» биохимического пренатального скрининга в первом и втором триместрах беременности. В то же время многие исследования показали, что аномальные значения этих биохимических веществ в сыворотке крови матери ассоциированы не только с наличием хромосомных аномалий плода, но и с неблагоприятными исходами беременности у женщин с нормальными плодами, в том числе невынашиванием беременности.

В 2013 г. представители Комитета генетики и Общества акушеров-гинекологов Канады Laura L. Jelliffe-Pawlowski, Gary M. Shaw, Robert J. Currier et al. опубликовали данные о наличии связи необъяснимого аномального уровня AFP, hCG, PAPP-A, а также ингибина А с такими осложнениями беременности, как преэклампсия, задержка внутриутробно-

го развития плода, отслойка плаценты, преждевременные роды как при одноплодной, так и многоплодной беременности. При многоплодии, после искусственной или спонтанной редукции плодов, сохранение повышенных значений плазменных маркеров (AFP и hCG) также было ассоциировано с преждевременными родами [54].

Наряду с этим американские и японские исследователи С. Iskender, E. Tarım, Т. Çok et al. (2013) также сообщили, что в целом прогностическая эффективность высоких уровней сывороточного содержания ХГЧ ($\geq 5,0$ или > 3 МоМ) или свободного β -hCG (> 75 или > 90 -го перцентиля) в качестве маркеров преждевременных родов при многоплодии в сроках < 32 , < 34 и < 37 недель беременности была низкой (чувствительность 24 и 75 % соответственно). Аналогичные показатели были получены в отношении прогностической значимости аномальных значений AFP и PAPP-A [55].

При этом оценка ранних маркеров преждевременных родов имеет принципиальное значение для определения наиболее эффективных стратегий ведения пациенток высоко риска по преждевременным родам, в связи с чем поиск и изучение ранних предикторов является важной задачей.

Генетические маркеры преждевременных родов

В последние годы вызывает особенный интерес исследование генетической предрасположенности к спонтанным преждевременным родам. Это обусловлено в первую очередь новым взглядом на патогенез преждевременных родов и позиционированием данного осложнения в качестве «большого акушерского синдрома», что подразумевает мультифакторность его развития [8, 12, 15]. Так, согласно современным представлениям преждевременные роды являются результатом влияния материнских и плодовых физиологических, биологических, эндокринных, иммунологических, а также генетических факторов [8, 12–14, 32].

Изучение генетической предрасположенности к невынашиванию беременности имеет большую значимость в связи с потенциальной возможностью стратификации риска не только в первом триместре беременности, но и до зачатия, что может служить основой изменения стратегий подготовки к естественной беременности и процедуре экстракорпорального оплодотворения.

Методы прогнозирования преждевременных родов при многоплодии

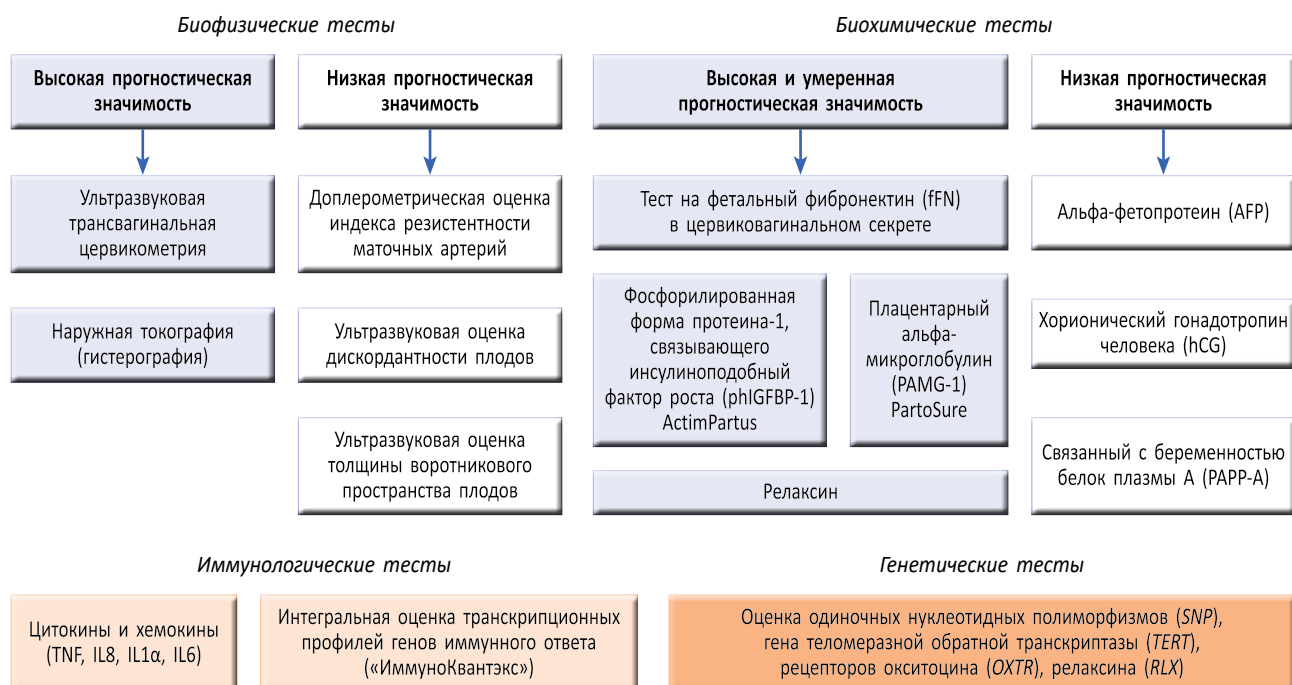


Рис. 1. Диагностическая точность методов прогнозирования преждевременных родов при многоплодной беременности

Fig. 1. Diagnostic accuracy of methods for predicting preterm birth in multiple pregnancy

В ходе многочисленных исследований были выявлены более 80 потенциальных генов — кандидатов преждевременных родов и установлены полиморфизмы генов, ассоциированные с высоким риском преждевременных родов [4, 13–16].

Так, к примеру, в 2013 г. австрийские и австралийские ученые L. Kuessel, C. Grimma, M. Knofler et al. провели совместное многоцентровое исследование по изучению связи полиморфизмов генов рецепторов окситоцина и преждевременных родов. Четыре общих полиморфизма гена рецептора окситоцина (rs2254298, rs53576, rs2228485 и rs237911) были оценены у 100 женщин с преждевременными родами и 100 здоровых женщин, родивших своевременно. Было определено, что аллель rs2228485 C и аллель rs237911 G связаны с повышенным риском преждевременных родов (OR = 3,2, 95 % CI 1,04–9,8, $p = 0,043$) [56].

Также в одном из последних опубликованных исследований американские ученые C. Marrs, K. Chesmore, R. Menon, S. Williams (2018) изучали связь генетических вариаций гена теломеразной обратной транскриптазы (TERT) у матери и плода с преждевременными родами или преждевременным излитием околоплодных вод. Генетическое исследование методом слу-

чай – контроль включало 654 белые женщины (438 родивших своевременно, 162 родивших досрочно, 54 женщины с преждевременным излитием околоплодных вод) и 502 белых новорожденных (346 доношенных и 156 недоношенных).

Образцы ДНК матери и плода были генотипированы на 23 одиночных нуклеотидных полиморфизмах (SNP — *Single Nucleotide Polymorphism*) гена теломеразной обратной транскриптазы (TERT). Было установлено, что аллельные различия в одном SNP гена теломеразной обратной транскриптазы (rs2853690) в материнской ДНК были статистически значимо ассоциированы как с преждевременными родами (OR 2,24, 95 % CI 1,64–3,06, $p = 2,32$), так и с преждевременным излитием околоплодных вод (OR 7,54, 95 % CI 3,96–14,33, $p = 2,39$). При этом в анализируемых образцах плода существенной связи данного полиморфизма гена теломеразной обратной транскриптазы с преждевременными родами и преждевременным излитием околоплодных вод выявлено не было, что требует дальнейшего изучения [57] (рис. 1).

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день поиск путей снижения числа преждевременных родов при многоплодии является важной за-

дачей, реализация которой возможна только путем своевременного и корректного прогнозирования, основанного на персонализированной оценке рисков в каждом отдельном случае. Существующие методы диагностики не позволяют в полной мере оценить возможность наступления преждевременных родов при многоплодии ввиду своей недостаточной эффективности и изученности и наличия значительных особенностей течения беременности. Это обуславливает необходимость переоценки возможности использования имеющихся способов диагностики и поиска новых предикторов преждевременных родов.

Литература

1. Сичинава Л.Г. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2014. — Т. 8. — № 2. — С. 131–138. [Sichinava LG. Current approaches to management of multiple pregnancies. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2014;8(2):131-8. (In Russ.)]
2. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В. Многоплодная беременность как причина сверхранних преждевременных родов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2016. — Т. 16. — № 6. — С. 58–62. [Malgina GB, Bashmakova NV. Multiple pregnancy as a cause of very early preterm birth. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(6):58-62. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush201616658-62.
3. Klein K, Gregor H, Hirtenlehner-Ferber K, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in twin pregnancies by cervical length at mid-gestation. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(5):552-7. doi: 10.1375/twin.11.5.552.
4. Althabe F, et al. Рожденные слишком рано: доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов / Науч. ред. Ch. Howson, M. Kinney, J. Lawn. — Geneva: Всемирная организация здравоохранения, 2014. — 112 с. [Althabe F, et al. Rozhdennyye slishkom rano: doklad o global'nyh dejstvijah v otnoshenii prezhdevremennyh rodov. Ed by Ch. Howson, M. Kinney, J. Lawn. Geneva: World Health Organization; 2014. (In Russ.)]
5. Bang H, Bae GE, Park HY, et al. Chronic placental inflammation in twin pregnancies. *J Pathol Transl Med*. 2015;49(6):489-96. doi: 10.4132/jptm.2015.09.09.
6. Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. NICE Clinical Guidelines. No 129. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London: RCOG Press; 2011.
7. Multiple pregnancy: twin and triplet pregnancies. Quality standard — NHS Evidence. 2013. Available at: nice.org.uk/guidance/qs46.
8. Murray SR, Stock SJ, Cowan S, et al. Spontaneous preterm birth prevention in multiple pregnancy. *Obstet Gynaecol*. 2018;20(1):57-63. doi: 10.1111/tog.12460.
9. Pharoah PO. Twins and locomotor disorder in children. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(3):295-7. doi: 10.1302/0301-620X.88B3.17357.
10. Ареева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., и др. Здравоохранение в России: статистический сборник. — М.: Росстат, 2017. — 170 с. [Ageeva LI, Aleksandrova GA, Zajchenko NM, et al. Zdravooohranenie v Rossii: statisticheskij sbornik. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. (In Russ.)]
11. Aboulghar M, Yomna I. Twin and preterm labor: prediction and treatment. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2013;2(4):232-239. doi: 10.1007/s13669-013-0058-3.
12. Ayodele A, Fox NS, Gupta S, et al. The Association between Fetal Fibronectin, Cervical Length, and Amniotic Fluid Sludge with Histological Indicators of Placental Inflammation in Twin estations. *Am J Perinatol*. 2018;35(3):242-6. doi: 10.1055/s-0037-1606631.
13. Swaggart KA, Pavlicev M, Muglia LJ. Genomics of preterm birth. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(2):a023127. doi: 10.1101/cshperspect.a023127.
14. Weiner E, Dekalo A, Feldstein O, et al. The placental factor in spontaneous preterm birth in twin vs. singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;214:1-5. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.04.035.
15. Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Эффективность применения акушерского пессария при угрожающих преждевременных родах и короткой шейке матки // *Медицинский совет*. — 2017. — № 13. — С. 118–126. [Bespalova ON, Sargsjan GS. Jefferktivnost' primenenija akusherskogo pessarija pri ugrozhajushhih prezhdevremennyh rodah i korotkoj shejke matki. *Medicinskiy Sovet*. 2017;(13):118-26. (In Russ.)]
16. Gyamfi-Bannerman C, Menon R, Bonney EA, et al. Novel thoughts on preterm birth research proceedings of the 13th annual preterm birth international collaborative (PREBIC) meeting. *Semin Perinatol*. 2017;41(7):438-41. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.015.
17. Преждевременные роды: клинические рекомендации (протокол лечения) / Министерство Здравоохранения Российской Федерации; Письмо Минздрава России № 15-4/10/2-9480 от 17 декабря 2013 г. [Prezhdevremennyye rody: klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija). Ministerstvo Zdravooohranenija Rossijskoj Federacii; Pis'mo Minzdrava Rossii No 15-4/10/2-9480 ot 17 dekabrja 2013 g. (In Russ.)]. http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/prezhdevremennyye_rodii.pdf.
18. Rahkonen L. Predicting premature births using phosphorylated protein-1 binding insulin-like growth factor. *Europ Obst Gynaecol*. 2011;6(2):95-9.
19. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):247-63. doi:10.1002/uog.15821.
20. To MS, Fonseca EB, Molina FS, et al. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous

- early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1360-5. doi:10.1016/j.ajog.2005.11.001.
21. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):128.1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.064.
 22. Герасимова А.А. Ультразвуковые критерии состояния шейки матки при двойне. Прогнозирование преждевременных родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. [Gerasimova AA. Ul'trazvukovye kriterii sostojanija shejki matki pri dvojne. Prognozirovanie prezhdvremennyh rodov. [dissertation] Moscow; 2005. (In Russ.)]
 23. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 'T Veld MA, et al. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):10-7. doi: 10.1002/uog.9013.
 24. Leman H, Marque C, Gondry J. Use of the electrohystero-gram signal for characterization of contractions during pregnancy. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999;46(10):1222-9.
 25. Rabotti C. Characterization of uterine activity by electrohystero-graphy. Eindhoven : Technische Universteit Eindhoven; 2010. doi: 10.6100/IR672724.
 26. Diab MO, El-Merhie A, El-Halabi N, Loyal Khoder. Classification of uterine EMG signals using supervised classification method. *J Biomed Sci Engineering.* 2010;3(9). doi: 10.4236/jbise.2010.39113.
 27. A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: active versus sham device. The Collaborative Home Uterine Monitoring Study (CHUMS) Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1120-7.
 28. Wapner RJ, Ross MG. The CHUMS (Collaborative Home Uterine Monitoring Study) clinical trial — what does it really say? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(6):1943-4. doi: 10.1016/0002-9378(95)91337-8.
 29. Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2:CD006172. doi: 10.1002/14651858.
 30. D'Antonio F, Khalil A, Pagani G, et al. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(2):138-46. doi: 10.1002/uog.13335.
 31. O'Connor C, McAuliffe FM, Breathnach FM, et al. Prediction of outcome in twin pregnancy with first and early second trimester ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1030-5. doi: 10.3109/14767058.2013.766701.
 32. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):583-95. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.047.
 33. Dos Santos F, Daru J, Rogozińska E, Cooper N. Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(6):657-667. doi: 10.1111/aogs.13299.
 34. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2010;23(12):1365-76. doi: 10.3109/14767058.2010.499484.
 35. Fuchs F, Lefevre C, Senat M, Fernandez H. Accuracy of fetal fibronectin for the prediction of preterm birth in symptomatic twin pregnancies: a pilot study. *Sci Rep.* 2018;8(1):2160. doi: 10.1038/s41598-018-20447-5.
 36. Goyal M, Kriplani A, Kachhawa G, Badiger S. Prediction of preterm labor by a rapid bedside test detecting phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein 1 in cervical secretions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;134(2):165-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.01.019.
 37. Mešić Đogić L, Mičić D, Omeragić F, et al. IGFBP-1 marker of cervical ripening and predictor of preterm birth. *Med Glas (Zenica).* 2016;13(2):118-24. doi: 10.17392/856-16.
 38. Fichera A, Prefumo F, Zanardini C, et al. Rapid cervical pHIGFBP-1 test in asymptomatic twin pregnancies: role in mid-pregnancy prediction of spontaneous preterm delivery. *Prenat Diagn.* 2014;34(5):450-9. doi: 10.1002/pd.4328.
 39. Kosińska-Kaczyńska K, Szymusik I, Bomba-Opoń D, et al. Rapid cervical pHIGFBP-1 test in asymptomatic twin pregnancies is inefficient in predicting preterm delivery prior to 34 gestational weeks. *Ginekol Pol.* 2018;89(6):321-325. doi: 10.5603/GP.a2018.0055.
 40. Holst RM. Cervical and Intraamniotic markers of preterm birth and infection. [dissertation] Gothenburg: Gothenburg University; 2009. https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/19056/1/gupea_2077_19056_1.pdf.
 41. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonat Med.* 2012;17(1):12-19. doi:10.1016/j.siny.2011.09.001.
 42. Kemp MW. Preterm Birth, Intrauterine Infection, and Fetal Inflammation. *Front Immunol.* 2014;5:574. doi: 10.3389/fimmu.2014.00574.
 43. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Feb 16. pii:S1521-6934(18)30040-3. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022.
 44. Robertson SA, Wahid HH, Chin PY, et al. A Toll-like Receptor-4: A New Target for Preterm Labour Pharmacotherapies? *Curr Pharm Des.* 2018;24(9):960-73. doi: 10.2174/1381612824666180130122450.
 45. Баранова Е., Батенева Е., Галкина И., и др. ПЦР в реальном времени: новые возможности технологии в решении репродуктивных проблем: пособие для врачей-клиницистов. — М.: ДНК-Технология, 2017. [Baranova E, Bateneva E, Galkina I, et al. PCR v real'nom vremeni: novye vozmozhnosti tehnologii v reshenii reproductivnyh problem: posobie dlja vrachej-klinitsistov.

- Mosciw: DNK-Tehnologija; 2017. (In Russ.)). http://www.dna-technology.ru/sites/default/files/pcr_v_realnom_vremeni_novye_vozmozhnosti_tehnologii_v_reshenii_reproduktivnyh_problemy.pdf.
46. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Сергеева А.В., и др. Состояние локального иммунного статуса при различных вариантах преждевременных родов // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2017. — № 3. — С. 57–62. [Katkova NJu, Bodrikova OI, Sergeeva AV, et al. Sostojanie lokal'nogo immunnogo statusa pri razlichnyh variantah prezhdevremennyh rodov. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2017;(3):57-62. (In Russ.)]
 47. Каткова Н., Бодрикова О., Сергеева А., и др. Состояние локального иммунного статуса, содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — № 3. — С. 60–70. [Katkova NY, Bodrikova OI, Sergeeva AV, et al. The state of the local immune status, the content of neopterin and cortisol in different variants of preterm labor. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(3):60-70. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD66360-70.
 48. Vrachnis N, Karavolos S, Iliodromiti Z, et al. Review: Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. *In Vivo*. 2012;26(5):799-812.
 49. Bell RJ, Eddie LW, Lester AR, et al. Antenatal serum levels of relaxin in patients having preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(12):1264-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06816.x.
 50. Vogel I, Salvig JD, Secher NJ, Uldbjerg N. Association between raised serum relaxin levels during the eighteenth gestational week and very preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(3):390-3. doi: 10.1067/mob.2001.109395.
 51. Platek D, Chazotte C, Girz B, et al. Elevated relaxin levels may predict preterm delivery in spontaneous twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(1). doi: 10.1016/S0002-9378(97)80227-X.
 52. Iams JD, Goldsmith LT, Weiss G. The preterm prediction study: maternal serum relaxin, 2 sonographic cervical length, and spontaneous preterm birth in twins. *J Soc Gynecol Investig*. 2001;8(1):39-42. doi: 10.1177/107155760100800107.
 53. Косякова О., Беспалова О. Прогностические возможности релаксина как маркера преждевременных родов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 2. — С. 16–25. [Kosyakova OV, Bespalova ON. Prognostic possibilities of relaxin as a marker of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):16-25. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD67216-25.
 54. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, et al. Association of Early Preterm Birth with Abnormal Levels of Routinely Collected First and Second Trimester Biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):492.e1-492.e11. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.012.
 55. Iskender C, Tarım E, Çok T, et al. Obstetrical complications associated with first-trimester screening markers in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(11):1495-9. doi: 10.1111/jog.12091.
 56. Kuessel L, Grimm K, Knöfler M, et al. Common oxytocin receptor gene polymorphisms and the risk for preterm birth. *Dis Markers*. 2013;34(1):51-6. doi: 10.3233/DMA-2012-00936.
 57. Marrs C, Chesmore K, Menon R, Williams S. Maternal human telomerase reverse transcriptase variants are associated with preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0195963. doi: 10.1371/journal.pone.0195963.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Ольга Владимировна Косякова — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** for.olga.kosyakova@gmail.com.

Олеся Николаевна Беспалова — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.

Olga V. Kosyakova — MD, Postgraduate Student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** for.olga.kosyakova@gmail.com.

Olesya N. Bespalova — MD, PhD, DSci (Medicine), Deputy Director for Research. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.