

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 4

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Хориоамнионит: клинико-анамнестические и молекулярно-генетические параллели

И.В. Игнатко¹, А.Д. Меграбян^{1,2}, В.М. Анохина¹, А.А. Чурганова¹,
Т.В. Рассказова², О.В. Завьялов^{2,3}, В.А. Титов², В.О. Петрова¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19

Для корреспонденции: Ирина Владимировна Игнатко, e-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Резюме

Цель: определить клинико-анамнестические и молекулярно-генетические параллели в реализации клинического хориоамнионита (ХА) и тяжелых форм внутриутробных инфекций (ВУИ) у беременных высокого риска.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное сравнительное исследование по типу «случай–контроль», обследовано 58 беременных пациенток в возрасте от 18 до 42 лет с установленным диагнозом ХА во время беременности и в родах на разных сроках гестации (основная группа) и 35 беременных аналогичного возрастного диапазона с неосложнённой беременностью, не имеющих значимой экстрагенитальной патологии, отягощенных факторов акушерско-гинекологического анамнеза и факторов риска реализации ХА (контрольная группа), наблюдавшихся и родоразрешенных в ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ. Всем женщинам проводили клинико-анамнестическое, лабораторное, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование. Изучены полиморфизмы генов *FCGR2A* (англ. Fc fragment of immunoglobulin G receptor 2a; Fc-фрагмент рецептора IgG 2a), *IFN-γ* (англ. interferon gamma; интерферон гамма), *IL-10* (англ. interleukin-10; интерлейкин-10), *IL-6* (англ. interleukin-6; интерлейкин-6) и *MBL2* (англ. mannose binding lectin 2; маннозосвязывающий лектин 2) для определения их роли в оценке риска реализации инфекции у матери и новорожденного.

Результаты. Среди пациенток с реализованным клиническим ХА было больше женщин с абортми и выкидышами в анамнезе (17,24 %), страдавших хронической артериальной гипертензией (13,79 %), перенесших в прошлом хирургические вмешательства (27,59 %) и имевших хронические воспалительные заболевания (хронический тонзиллит, бронхит, пиелонефрит, гайморит) – 27,59 % против 17,14 % у женщин без ХА. Помимо факторов риска, непосредственно связанных с инфекционно-воспалительным неблагоприятным фоном, в основной группе установлена и значительная частота акушерских осложнений: умеренная преэклампсия – в 6 (10,34 %) наблюдениях, угроза выкидыша или преждевременных родов – 14 (24,14 %) случаев против 1 (2,86 %) в контрольной группе ($p = 0,007$), многоводие – 4 (6,9 %) случая, признаки плацентарной недостаточности – 6 (10,34 %) случаев. Частота преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) составила 31,03 % у женщин с ХА. Сомнительный тип кардиотокографии (КТГ) выявлен у 24 (41,38 %) беременных и рожениц при ХА против 4 (11,43 %) женщин без ХА ($p = 0,003$); патологический тип КТГ определен только у беременных с ХА. В группе женщин с клиническим ХА и реализованной ВУИ у новорожденных сочетание генотипов AG rs1801274 FCGR2A, TT rs2430561 (IFN-γ)+874, GC rs1800795 (IL-6)-174 встречалось у 80,65 % (25/31), а в группе женщин без выраженных проявлений ВУИ у детей – у 37,04 % (10/27) женщин (отношение шансов (ОШ) = 7,08; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 2,166–23,166). Кроме того, сочетание аллелей TT rs2430561 (IFN-γ)+874, GC+CC rs1800795 (IL-6)-174, AA rs1800450 MBL2 кодон 54 выявлено у 90,32 % (28/31) пациенток основной группы, тогда как в контрольной группе – у 44,44 % (12/27) женщин (ОШ = 11,667; 95 % ДИ = 2,842–47,886).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о важности выявления генов реализации ХА и септических осложнений у новорожденных в оптимизации и индивидуализации ведения пациенток высокого риска (преждевременные роды, инфекции во время беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек).

Ключевые слова: хориоамнионит, ХА, внутриутробная инфекция, ВУИ, преждевременные роды, генетический полиморфизм

Для цитирования: Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Анохина В.М., Чурганова А.А., Рассказова Т.В., Завьялов О.В., Титов В.А., Петрова В.О. Хориоамнионит: клинико-anamnestические и молекулярно-генетические параллели. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(4):492–503. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.528>.

Chorioamnionitis: clinical, anamnestic and molecular-genetic parallels

Irina V. Ignatko¹, Aren D. Megrabyan^{1,2}, Valeria M. Anokhina¹, Anastasia A. Churganova¹, Tatyana V. Rasskazova², Oleg V. Zavyalov^{2,3}, Vladimir A. Titov², Vladislava O. Petrova¹

¹Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia;

³Central State Medical Academy, the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 19 Marshala Timoshenko Str., Moscow 121359, Russia

Corresponding author: Irina V. Ignatko, e-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Abstract

Aim: to determine clinical, anamnestic and molecular-genetic parallels in emergence of clinical chorioamnionitis (CA) and severe forms of intrauterine infections (IUI) in high-risk pregnant women.

Materials and Methods. A single-center prospective cohort comparative case-control study was conducted by examining 58 pregnant female patients aged 18 to 42 years with a verified CA diagnosis during pregnancy and childbirth at different gestation stages (main group), and 35 age-matched pregnant women with uncomplicated pregnancy and no significant extragenital pathology, aggravated factors of obstetric and gynecological history and risk factors for developing CA (control group), observed and performed a delivery in Yudin City Clinical Hospital. All women underwent clinical, anamnestic, laboratory, instrumental and molecular-genetic examination. We studied the polymorphism of genes *FCGR2A* (Fc fragment of immunoglobulin G receptor IIa), *IFN-γ* (interferon gamma), *IL-10* (interleukin-10), *IL-6* (interleukin-6) and *MBL2* (mannose binding lectin 2) to determine their role in assessing a risk of maternal and neonatal infection.

Results. Among the patients with developed clinical CA vs. control subjects, more of them had a history of abortion and miscarriages (17.24 %), comorbid with chronic arterial hypertension (13.79 %), previous surgical interventions (27.59 %), as well as chronic inflammatory diseases (chronic tonsillitis, bronchitis, pyelonephritis, sinusitis; 27.59 % vs. 17.14 %). In addition to risk factors directly related to the infectious and inflammatory unfavorable background, they also had a significantly higher rate of obstetric complications: moderate preeclampsia – 6 (10.34 %) cases, threat of miscarriage or premature birth – 14 (24.14 %) cases vs. 1 (2.86 %) case in control group ($p = 0.007$), polyhydramnions – 4 (6.9 %) cases, placental insufficiency – 6 (10.34 %) cases. The frequency of premature rupture of membranes was 31.03 % in women with CA. Questionable cardiotocography (CTG) type was found in 24 (41.38 %) women with CA vs. 4 (11.4 %) women without CA ($p = 0.003$), the pathological CTG type was observed only in women with CA. In the group with clinical CA and neonatal IUI, the combination of genotypes AG rs1801274 *FCGR2A*, TT rs2430561 (*IFN-γ*)+874, GC rs1800795 (*IL-6*)-174 occurs in 80.65 % (25/31), whereas in women without severe neonatal IUI – in 37.04 % (10/27) (odds ratio (OR) = 7.08; 95 % confidence interval (CI) = 2.166–23.166). In addition, the combination of alleles TT rs2430561 (*IFN-γ*)+874, GC+CC rs1800795 (*IL-6*)-174, AA rs1800450 *MBL2* codon 54 was detected in 90.32 % (28/31) vs. 44.44 % (12/27) in main and control group (OR = 11.667; 95 % CI = 2.842–47.886), respectively.

Conclusion. The study data evidence about importance of identifying genes for developing CA and neonatal septic complications to optimize and personalize management of high-risk patients (premature birth, infections during pregnancy, premature rupture of membranes).

Keywords: chorioamnionitis, CA, intrauterine infection, IUI, premature birth, genetic polymorphism

For citation: Ignatko I.V., Megrabyan A.D., Anokhina V.M., Churganova A.A., Rasskazova T.V., Zavyalov O.V., Titov V.A., Petrova V.O. Chorioamnionitis: clinical, anamnestic and molecular-genetic parallels. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(4):492–503. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.528>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ В настоящее время реализация различных вариантов внутриутробного, внутриамниального инфицирования у матери и плода является одной из значимых проблем акушерства и перинатологии.
- ▶ Хориоамнионит (ХА) является частой причиной преждевременных родов и может быть причиной неблагоприятных последствий для плода, в том числе и для центральной нервной системы в отношении риска развития детского церебрального паралича.
- ▶ Даже при наличии факторов риска, преждевременного излития вод при доношенной и недоношенной беременности далеко не у всех женщин развивается ХА и ассоциированные с ним осложнения у матери и плода. Это предопределяет необходимость поиска дополнительных predisposing или фоновых состояний матери, при наличии которых риск тяжелых осложнений ХА значительно повышается.

Что нового дает статья?

- ▶ Помимо факторов риска, непосредственно связанных с инфекционно-воспалительным неблагоприятным фоном (острые респираторные вирусные инфекции, грипп, COVID-19, перенесенные в течение беременности, острый гестационный пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, вагинит и/или цервицит, наличие стрептококка группы В) отмечается и значительная частота акушерских осложнений (преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременных родов).
- ▶ Выявлены комбинации высокого риска аллелей генов реализации тяжелых форм инфекции новорожденного при ХА.
- ▶ Установленные комбинации генотипов генов Fc-гамма-рецептора IIa, интерферона гамма, интерлейкина 6, маннозосвязывающего лектина 2 являются весомыми дополнительными факторами риска реализации тяжелых форм внутриутробного инфицирования у пациенток с ХА.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Результаты исследования свидетельствуют о важности выявления генов реализации ХА и септических осложнений у новорожденных в оптимизации и индивидуализации ведения пациенток высокого риска (преждевременные роды, инфекции во время беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек).
- ▶ В перспективе полученные данные могут быть использованы в акушерстве и перинатологии.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Currently, the implementation of distinct scenarios for intrauterine, intraamniotic maternal and fetal infection poses one of pressing issues in obstetrics and perinatology.
- ▶ Chorioamnionitis (CA) is a common cause of premature birth able to result in adverse fetal consequences, including those affecting central nervous system with regard to a risk of developing cerebral palsy.
- ▶ Even in the presence of risk factors, premature rupture of water in full-term and premature pregnancies, not all women develop CA and associated maternal and fetal complications. Hence, it accounts for a need to search for additional predisposing or background maternal conditions, which markedly increase a risk of severe CA complications.

What are the new findings?

- ▶ In addition to risk factors directly related to the infectious and inflammatory unfavorable background (acute respiratory viral infections, influenza, COVID-19 suffered during pregnancy, acute gestational pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, vaginitis and/or cervicitis, the presence of group B streptococcus), a great percentage of obstetric complications (preeclampsia, placental insufficiency, premature birth) is also observed.
- ▶ Combinations of high-risk gene alleles underlying severe neonatal infection in maternal CA have been identified.
- ▶ The established combinations of genotypes for the genes Fc-gamma receptor IIa, interferon gamma, interleukin 6, mannose binding lectin 2 represent crucial additional risk factors for development of severe intrauterine infection in patients with CA.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The study data evidence about the importance of identifying genes for developing CA and septic neonatal complications to optimize and personalize management of high-risk patients (premature birth, infections during pregnancy, premature rupture of membranes).
- ▶ The data obtained may be further used in obstetrics and perinatology.

Введение / Introduction

В настоящее время реализация различных вариантов внутриутробного, внутриамниального инфицирования у матери и плода является одной из значимых проблем акушерства и перинатологии [1]. Сепсис матерей и новорожденных является основной причиной смертности во всем мире. За период 2003–2009 гг. на сепсис приходилось 10,7 % материнской смертности в мире. Хотя материнская смертность от сепсиса чаще встречается в развивающихся странах, в системах

здравоохранения передовых экономик мира эта проблема становится все более серьезной. Неонатальный сепсис, классифицируемый как ранний (< 72 ч после рождения) или поздний (> 72 ч после рождения), остается важной причиной неонатальной заболеваемости и смертности, особенно у недоношенных новорожденных и во всем мире [2, 3].

Хориоамнионит (ХА) является частой причиной преждевременных родов (ПР) и может быть причиной неблагоприятных последствий для плода, в том числе и для центральной нервной системы (ЦНС)

в отношении риска развития детского церебрального паралича [4, 5]. ХА встречается при различных патологических состояниях, характеризующихся инфекцией или воспалением, или тем и другим, что сопровождается большим разнообразием в клинической картине и у матерей и у новорожденных. В 2016 г. R.D. Higgins с соавт. как экспертная группа Национального института здоровья детей и развития человека (англ. National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) в США предложили заменить термин «хориоамнионит» описательным термином «внутриутробное воспаление или инфекция или и то, и другое», сокращенно «тройное I» (англ. Triple I) [6]. При этом особенно важно осознавать, что изолированная лихорадка у матери не означает автоматически диагноза «хориоамнионит». Проведенное в 2014 г. ретроспективное исследование 871 истории родов показало, что у женщин с гистологическим ХА риск ПР в 2 раза выше по сравнению с неосложненным течением беременности [7]. ХА может вызывать ПР в результате воспалительной реакции матери. Бактериальная инфекция через выброс эндотоксинов и экзотоксинов стимулирует высвобождение цитокинов из децидуальной ткани и плодных оболочек, что приводит к индукции сократительной активности матки и/или разрыву плодных оболочек.

Хориоамнионит можно разделить на клинический и субклинический/гистологический, что определяется наличием или отсутствием клинико-лабораторных признаков [1, 2, 8]. Частота гистологического ХА выше, чем клинического с положительными результатами бактериологического исследования. Лечение антибиотиками и трудности выращивания требовательных к питательным средам микроорганизмов могут привести к отрицательным результатам посева даже при наличии гистологических признаков воспаления. Очевидно, что для подтверждения диагноза необходимо гистологическое исследование последа.

Синдром воспалительной реакции плода (англ. fetal inflammatory response syndrome, FIRS) представляет собой состояние, характеризующееся системной активацией иммунной системы плода. Первоначально FIRS определяли как повышение концентрации интерлейкина-6 (англ. interleukin-6, IL-6) в плазме крови у матерей с ПР и преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) [9]. В настоящее время FIRS рассматривают как воспалительную реакцию плода на внутриутробную инфекцию (ВУИ) или травму, потенциально приводящую к полиорганному повреждению, неонатальной смертности и заболеваемости, а также неблагоприятным отдаленным последствиям, включая и нервно-психические отклонения [10]. Однако FIRS также может наблюдаться у пациентов со стерильным внутриамниотическим воспалением, аллоиммунизацией (например, резус-болезнью) и ак-

тивными аутоиммунными заболеваниями [11]. Чаще всего FIRS вызывается микробным инфекционным процессом, который может идти по восходящему, гематогенному или трансабдоминальному пути. Наиболее частый восходящий путь – через промежность, шейку матки и влагалище. *Escherichia coli* является наиболее распространенным возбудителем. Однако могут быть задействованы и другие агенты, такие как *Candida*, *Actinomyces*, *Prevotellabivia*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus magnus*, несколько видов *Streptococcus*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma urealyticum* и *Treponema pallidum* [12].

Другие акушерские факторы включают множественные интранатальные пальцевые вагинальные исследования, недостаточность шейки матки, применение внутрицервикального баллонного катетера и наличие возбудителей половых путей, например, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), стрептококка группы В, бактериального вагиноза [12].

Нарушение целостности плодных оболочек в сроках более 37 нед (англ. premature rupture of membranes, PROM) определяется как их преждевременный разрыв или излитие вод. Преждевременный разрыв плодных оболочек до 37-й недели принято обозначать при недоношенной беременности как PPRM (англ. preterm premature rupture of membranes), именно он и является причиной одной трети ПР [13]. Длительный безводный промежуток – это любое ПИОВ, которое продолжается более 24 ч до начала родов, что повышает частоту неонатального сепсиса в 2–10 раз из-за восходящей в полость матки инфекции, и этот риск становится в 4 раза выше, когда излитие вод сопровождается ХА [14]. Частота гистологического ХА возрастает до 50 % при PROM при недоношенной беременности и обратно пропорциональна сроку гестации [15]. Гистологический ХА чаще связан с внутриутробной бактериальной инфекцией и может сопровождаться инфильтрацией пуповины (фуниситом) [16].

Фетальная системная реакция воспаления может быть адаптивным механизмом в отсутствие цитокинового фетального выброса, являющегося триггером полиорганной недостаточности у плода с потенциально летальным исходом, если не происходят ПР («спасительные роды») [11]. Таким образом, ХА отрицательно влияет на исход у новорожденных, повышая риск бронхолегочной дисплазии, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочкового кровоизлияния, открытого артериального протока, неонатального сепсиса и последствий для ЦНС [2, 3].

Хориоамнионит ассоциируется с повышенным риском развития у матери различных инфекционных осложнений, включая бактериемию (от 5 до 10 %), эндометрит, септическую тромбоэмболию и образование абсцессов малого таза. Даже у беременных с гистологическим ХА чаще проводилось родоразрешение путем кесарева сечения (в 17,2 % по сравнению

с 12,5 %), а также была более частой послеродовая заболеваемость (8,0 % против 3,0 %) и длительные сроки (не менее 7 дней) госпитализации (26,3 % против 18,3 %) [17].

Важным представляется подчеркнуть, что наличие факторов риска, в том числе ПИОВ при доношенной и недоношенной беременностях, не определяет неотвратимость развития ХА и ассоциированных с ним осложнений у матери и плода. Это предопределяет необходимость поиска дополнительных предрасполагающих или фоновых состояний матери, при наличии которых риск тяжелых осложнений ХА значительно повышается.

Цель: определить клинико-anamнестические и молекулярно-генетические параллели в реализации клинического ХА и тяжелых форм ВУИ у беременных высокого риска.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Нами было предложено, разработано и выполнено проспективное когортное сравнительное исследование по типу «случай–контроль» за период с января 2022 г. по январь 2024 г. Исследование проводилось в один этап в одном перинатальном центре. Для выполнения поставленной цели были обследованы 93 женщины, сформировавших 2 группы: 58 беременных пациенток в возрасте от 18 до 42 лет с диагнозом ХА в сроки 21–40 нед беременности (основная группа) и 35 беременных, сопоставимых по возрасту, не имеющих значимой экстрагенитальной патологии,anamнестических и гестационных неблагоприятных факторов и маркеров риска реализации ХА (контрольная группа), наблюдавшихся и родоразрешенных в ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения для пациенток с ХА (основная группа): возраст 18–42 года; подтвержденный клинически и гистологически ХА; добровольное письменное подтверждение согласия на участие в исследовании.

Критерии включения для женщин без ХА (контрольная группа): возраст 18–42 года; отсутствие ХА во время беременности и в родах; отсутствие плацента-ассоциированных осложнений гестационного процесса; добровольное письменное подтверждение согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 42 лет; значимая соматическая отягощенность; заболевания с нарушенной иммунореактивностью; хромосомопатии и аномалии строения плода; отказ от включения в исследование.

Методы исследования / Study methods

Всем пациенткам проводили клинико-anamнестическое, лабораторное, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование. При оценкеanamнеза учитывали возраст, данные антропометрии – индекс массы тела (ИМТ), никотиновую зависимость, образовательный уровень, наличие гинекологических заболеваний, паритет, исходы предыдущих беременностей, акушерские осложнения, наличие хронических и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Всем женщинам при поступлении в стационар и далее ежедневно в период нахождения в стационаре и в родах (непрерывно) проводили кардиотокографию (КТГ) на фетальных мониторах GE Corometrics 250CX (GE Healthcare, США), EDAN F6 (EDAN, Китай), «G6B» с беспроводными датчиками (General Meditech, Китай).

Проведен анализ течения беременности у всех обследованных с особым акцентом на факторы риска ХА и ВУИ – острые респираторные заболевания (ОРВИ), COVID-19 в течение беременности, острый гестационный пиелонефрит, вагинит/цервицит, носительство стрептококка группа В, признаки ВУИ при ультразвуковом исследовании (УЗИ), многоводие. При оценке клинической картины ХА анализировали такие показатели, как уровень С-реактивного белка (англ. C-reactive protein, CRP) методом имунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе Mindray BS-800M (Китай) наборами C-Reactive Protein Kit (Turbidimetry Method), число лейкоцитов на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800Plus импедансным методом (Китай), гипертермию у матери, тахикардию у матери и плода, гнойные выделения из половых путей. Особое внимание обращали на спектр возбудителей, обнаруженных при микробиологическом исследовании отделяемого цервикального канала. Всем родившим женщинам с ХА (58/58; 100 %) было проведено гистологическое исследование последа.

Проведено изучение полиморфизмов генов *FCGR2A* (англ. Fc fragment of immunoglobulin G receptor 2a; Fc-фрагмент рецептора IgG 2a), *IFN-γ* (англ. interferon gamma; интерферон гамма), *IL-10* (англ. interleukin-10; интерлейкин-10), *IL-6* (англ. interleukin-6; интерлейкин-6) и *MBL2* (англ. mannose binding lectin 2; маннозсвязывающий лектин 2) для определения их роли в оценке риска реализации инфекции у матери и новорожденного. Исследование полиморфизмов генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) после выделения ДНК из лейкоцитов крови матери на амплификаторе детектирующем ДТлайт (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Статистические методы / Statistical analysis

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (ООО «Статтех», Россия). Для описания количественных данных ис-

пользовали медиану и квартили в формате Me [Q₁; Q₃]. Величину порогового уровня значимости «р» принимали равной 0,05. Для попарного сравнения значений в группах использовали тест Манна–Уитни, различия значений в группах принимались статистически значимыми при $p < 0,05$. Если значение «р» было меньше 0,001, то «р» указывали в формате $p < 0,001$. Корректировку значений статистической значимости при множественных сравнениях выполняли посредством поправки Бонферрони. Для оценки риска развития выраженных форм ВУИ у новорожденных в группах женщин с определенными генетическими полиморфизмами был использован расчет отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Клинико-anamnestическая характеристика / Clinical and anamnesic characteristics

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных беременных представлена в **таблице 1**.

Пациентки основной и контрольной групп по возрасту не имели различий, также и число пациенток,

находящихся в зарегистрированном браке, имеющих никотиновую зависимость, наблюдавшихся на протяжении беременности в женских консультациях. Обращает на себя внимание более высокая доля женщин с ИМТ = 30–35 кг/м² среди женщин с реализованным клиническим ХА (34,48 %) против 8,57 % среди женщин с неосложненной беременностью ($p = 0,006$). Пациентки с морбидным ожирением наблюдались только в основной группе (3,44 %). Среди пациенток с реализованным клиническим ХА было больше женщин с абортми и выкидышами в анамнезе (17,24 %), страдавших хронической артериальной гипертензией (13,79 %), перенесших в прошлом хирургические вмешательства (27,59 %) и имевших хронические воспалительные заболевания (ХВЗ) – хронический тонзиллит, бронхит, пиелонефрит, гайморит (27,59 % против 17,14 % у женщин без ХА), хотя по параметру ХВЗ разница была недостоверна.

Следует отметить, что в группах женщин с и без ХА до и в течение беременности не выявлены ИППП; все беременности наступили естественным путем.

Анализ течения беременности / Pregnancy course

При анализе течения беременности получены следующие данные (**табл. 2**).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика.

Table 1. Clinical and anamnesic characteristics.

Показатель Parameter	Основная группа Main group n = 58	Контрольная группа Control group n = 35	p
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃] / Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	29,5 [19; 38]	28,7 [18; 36]	0,777
Нарушение жирового обмена 1-й степени, индекс массы тела 30–35 кг/м ² , n (%) / Lipid metabolism disorder, degree 1, body mass index 30–35 kg/m ² , n (%)	20 (34,48)	3 (8,57)	0,006
Нарушение жирового обмена 2–3-й степени, индекс массы тела > 35 кг/м ² , n (%) / Lipid metabolism disorder, degree 2–3, body mass index > 35 kg/m ² , n (%)	2 (3,44)	0	> 0,05
Никотиновая зависимость, n (%) / Nicotine addiction, n (%)	6 (10,34)	1 (2,86)	> 0,05
Высшее образование, n (%) / Higher education, n (%)	28 (48,28)	28 (80,0)	0,005
Зарегистрированный брак, n (%) / Registered marriage, n (%)	44 (75,86)	30 (85,71)	> 0,05
Наблюдение в женской консультации, n (%) / Prenatal clinical care, n (%)	56 (96,55)	35 (100,0)	> 0,05
Первородящие, n (%) / Primipara, n (%)	43 (74,14)	19 (54,28)	> 0,05
Повторнородящие, n (%) / Multiparous, n (%)	15 (25,86)	16 (45,71)	> 0,05
Аборты, выкидыши, n (%) / Abortions, miscarriages, n (%)	10 (17,24)	1 (2,86)	0,038
Рубец на матке, n (%) / Uterus scar, n (%)	4 (6,9)	1 (2,86)	> 0,05
Хроническая артериальная гипертензия, n (%) / Chronic arterial hypertension, n (%)	8 (13,79)	0	0,022
Хирургические заболевания в анамнезе, n (%) / History of surgical diseases, n (%)	16 (27,59)	2 (5,71)	0,010
Хронические воспалительные заболевания, n (%) / Chronic inflammatory diseases, n (%)	16 (27,59)	6 (17,14)	> 0,05
Тромбофлебиты, n (%) / Thrombophlebitis, n (%)	2 (3,45)	0	> 0,05
Пролиферативные заболевания матки, n (%) / Uterine proliferative diseases, n (%)	6 (10,34)	1 (2,86)	> 0,05

Таблица 2. Особенности течения беременности.

Table 2. Pregnancy course

Показатель Parameter	Основная группа Main group n = 58 n (%)	Контрольная группа Control group n = 35 n (%)	p
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus	2 (3,45)	0	> 0,05
Гестационная артериальная гипертензия / Gestational hypertension	6 (10,34)	0	> 0,05
Умеренная преэклампсия / Moderate preeclampsia	6 (10,34)	0	> 0,05
Острая респираторная вирусная инфекция, грипп, COVID-19 Acute respiratory viral infection, influenza, COVID-19	30 (51,72)	3 (2,86)	< 0,001
Острый гестационный пиелонефрит / Acute gestational pyelonephritis	2 (3,45)	0	> 0,05
Бессимптомная бактериурия / Asymptomatic bacteriuria	22 (37,9)	3 (8,57)	0,002
Вагинит и/или цервицит / Vaginitis and/or cervicitis	12 (20,63)	1 (2,86)	0,017
Наличие стрептококка группы В / Presence of group B streptococcus	16 (27,59)	0	< 0,001
Признаки внутриутробной инфекции при ультразвуковом исследовании Ultrasound signs of intrauterine infection	4 (6,9)	0	> 0,05
Угроза выкидыша/преждевременных родов Threat of miscarriage/premature birth	14 (24,14)	1 (2,86)	0,007
Нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод Blood flow disorders in the mother-placenta-fetus system	6 (10,34)	0	> 0,05
Многоводие / Polyhydramnios	4 (6,9)	0	> 0,05
Маловодие / Oligohydramnios	18 (31,03)	0	< 0,001
Пороки развития плода (пиелозектазия и гидронефроз) Fetal malformations (pyelectasia and hydronephrosis)	2 (3,45)	0	> 0,05

Как можно видеть, помимо чаще встречающихся факторов риска, непосредственно связанных с инфекционно-воспалительным неблагоприятным фоном (ОРВИ, грипп, COVID-19, перенесенные в течение беременности; острый гестационный пиелонефрит; бессимптомная бактериурия, вагинит и/или цервицит; наличие стрептококка группы В), в основной группе установлена и более значительная частота акушерских осложнений: умеренная преэклампсия – в 6 (10,34 %) наблюдениях, угроза выкидыша или ПР – 14 (24,14 %) случаев против 1 (2,86 %) в контрольной группе ($p = 0,007$), многоводие – 4 (6,9 %) случая, признаки плацентарной недостаточности – 6 (10,34 %) случаев. Следует отметить, что маловодие было диагностировано при ПИОВ, частота которого составила 31,03 % у женщин с ХА. Сомнительный тип КТГ выявлен у 24 (41,38 %) беременных и рожениц при ХА против 4 (11,43 %) женщин без ХА ($p = 0,003$); патологический тип КТГ определен только у беременных с ХА.

У пациенток с ХА (основная группа) ПР произошли в 10/58 (17,24 %) случаях, поздний самопроизвольный выкидыш – в 1/58 (1,72 %), своевременные роды – в 45/58 (77,59 %), запоздалые – в 2/58 (3,44 %), кесаревым сечением закончились роды у 44/58 (75,86 %) беременных, самопроизвольные роды произошли в 14/58 (24,14 %) наблюдениях. В контрольной группе кесаревым сечением родоразрешено 2/35 (5,71 %) беременных (1 – рубец на матке, 1 – тазовое предлежание, крупный плод), ПР не было.

В таблице 3 представлены клинические признаки ХА, выявленные у женщин основной группы.

Среди возбудителей, рост которых выявлен при микробиологическом исследовании посевов из цервикального канала непосредственно на момент постановки диагноза ХА в основной группе, обнаружены: *Coagulase-negative Staphylococcus* – у 48,3 %, *Lactococcus lactis spp.* – у 62,1 %, *Enterococcus faecalis* – у 58,6 %, *Escherichia coli* – у 13,8 %, *Streptococcus agalactiae* – у 10,3 %, *Klebsiella pneumoniae* – у 3,45 %, *Proteus mirabilis* – у 3,45 %. В 8 из 58 (13,8 %) наблюдениях роста микроорганизмов не было получено, так как возбудители могли быть требовательны к питательным средам и условиям культивирования.

Всем родившим женщинам с ХА (58/58; 100 %) было проведено гистологическое исследование последа, при котором были выявлены гистологические признаки ХА (гранулоцитарная инфильтрация, дистрофия, некрозы, микротромбозы и т. д.).

Результаты молекулярно-генетического тестирования / Results of molecular genetic testing

В таблице 4 представлены результаты проведенного молекулярно-генетического обследования.

FCGR2A представляет собой активирующий рецептор, имеющий зону активации на основе тирозина, обнаруженный во многих типах клеток, таких как моноциты, нейтрофилы, макрофаги, тромбоциты и др. Данный рецептор связывает иммуноглобулин G

Таблица 3. Основные клинико-лабораторные проявления хориоамнионита (ХА) у 58 пациенток основной группы.**Table 3.** Basic clinical and laboratory manifestations of choriamnionitis (CA) in 58 patients of the main group.

Клинико-лабораторные признаки ХА Clinical and laboratory CA signs	Количество пациенток с выявленными изменениями, n (%) Number of patients with identified changes, n (%)
Повышение С-реактивного белка / Increased C-reactive protein	46 (79,31)
Лейкоцитоз крови матери / Maternal blood leukocytosis	58 (100,0)
Повышение температуры тела выше 38 °C / Increased body temperature above 38 °C	46 (79,31)
Тахикардия матери (> 100 уд/мин) / Maternal tachycardia (> 100 beats/min)	20 (34,48)
Тахикардия плода (> 170 уд/мин) / Fetal tachycardia (> 170 beats/min)	38 (65,52)
Гноевидные влагалищные выделения / Purulent vaginal discharge	2 (3,45)
Рост патогенных и/или условно патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала / Growth of pathogenic and/or opportunistic microorganisms in cervical canal cultures	50 (86,21)

Таблица 4. Частота генотипов генов, ответственных за реализацию внутриутробной инфекции.**Table 4.** Frequency of genotypes of genes responsible for intrauterine infection.

Ген и его полиморфизм Gene and its polymorphism	Генотип Genotype	Основная группа / Main group n = 58 n (%)	Контрольная группа / Control group n = 35 n (%)	p
rs1801274 FCGR2A (A>G)	AA	9 (15,51)	18 (51,43)	< 0,001
	AG	35 (60,34)	11 (31,42)	0,007
	GG	14 (24,14)	6 (17,14)	> 0,05
rs2430561 (IFN-γ)+874 (A>T)	AA	12 (20,69)	19 (54,29)	< 0,001
	AT	23 (39,66)	12 (34,29)	> 0,05
	TT	23 (39,66)	4 (11,43)	0,015
rs1800871 (IL-10)-819 (C>T)	CC	15 (25,86)	9 (25,71)	> 0,05
	CT	23 (39,66)	15 (42,86)	> 0,05
	TT	20 (34,48)	11 (31,42)	> 0,05
rs1800795 (IL-6)-174 (G>C)	GG	18 (31,03)	24 (68,57)	< 0,001
	GC	31 (53,45)	9 (25,71)	0,009
	CC	9 (15,52)	2 (5,71)	> 0,05
rs1800450 MBL2 54 (G>A)	GG	17 (29,31)	21 (60,00)	0,004
	GA	19 (32,76)	12 (34,29)	> 0,05
	AA	22 (37,93)	2 (5,71)	< 0,001

и СРБ, важные опсоины в механизмах защиты. Рецептор имеет полиморфизм (однонуклеотидный полиморфизм rs1801274) в своем гене (*FCGR2A*), который кодирует либо гистидин (H), либо аргинин (R) в положении аминокислоты 131 [18].

Каждый десятый житель планеты имеет врожденный недостаток маннозосвязывающего лектина (MBL), который синтезируется в печени и способен связываться с сахарами на поверхности клеточной стенки микробов, детектируя маннозу и N-ацетилглюкозамин. Это является триггером лектинового пути активации системы комплемента, запускающего комплемент-опосредованный фагоцитоз. MBL в периферической крови человека присутствует в неактивной форме [19].

На 96 % уровень MBL зависит от генетической предрасположенности. Дефицит MBL возникает в ре-

зультате мутаций в гене *MBL2*. Гены маннозосвязывающего лектина (*MBL2*) связаны с иммунным ответом против воспалительных процессов и, как сообщается, возможно связаны с преждевременными родами.

Хориоамнионит в настоящее время используется в качестве основного фактора риска для выявления младенцев с риском раннего неонатального сепсиса (англ. early-onset neonatal sepsis, EONS) [20]. Однако чрезмерное воздействие на новорожденных антибиотиков широкого спектра действия в ожидании исключения EONS или «предполагаемого» EONS при отсутствии окончательного диагноза имеет потенциальные краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты, такие как более высокий риск некротизирующего энтероколита и смертности [21]. Поздний неонатальный сепсис (англ. late-onset neonatal sepsis, LONS) сложно диагностировать из-за неспецифических клиниче-

ских признаков, и не существует инструментов стратификации риска, которые могли бы указать врачам на ключевой момент, когда следует начинать лечение антибиотиками. Существует необходимость количественной оценки риска как раннего, так и позднего неонатального сепсиса после заражения хориоамнионитом, чтобы помочь в принятии клинических решений.

Для уточнения роли данных полиморфизмов в реализации ВУИ плода было проведено сравнение сочетаний выявленных вариантов генотипов в зависимости от развития у новорожденного значимых инфекционных осложнений – неонатального сепсиса, пневмонии, неонатальной инфекции мочевыводящих путей, дыхательной недостаточности, неонатальной аспирации мекония, вторичных поражений ЦНС (табл. 5). Всего из обследованных пациенток с ХА такого рода осложнения диагностированы у 31 из 58 (53,45 %) новорожденного (подгруппа 1 с неонатальными инфекционными осложнениями), без выраженных проявлений ВУИ были 27 из 58 (46,55 %) новорожденных (подгруппа 2 без значимых неонатальных осложнений).

Выявлены комбинации высокого риска аллелей генов реализации тяжелых форм инфекции новорожденного при ХА.

В группе женщин с клиническим ХА и реализованной ВУИ у новорожденных сочетание генотипов AG *rs1801274* FCGR2A, TT *rs2430561* (IFN- γ)+874, GC *rs1800795* (IL-6)-174 встречалось у 80,65 % (25/31), а в группе женщин без выраженных проявлений ВУИ у детей – у 37,04 % (10/27) женщин (ОШ = 7,08; 95% ДИ = 2,166–23,166). Кроме того, сочетание аллелей TT *rs2430561* (IFN- γ)+874, GC+CC *rs1800795* (IL-6)-174,

AA *rs1800450* MBL2 кодон 54 выявлено у 90,32 % (28/31) пациенток с ХА, тогда как без ХА – у 44,44 % (12/27) женщин (ОШ = 11,667; 95 % ДИ = 2,842–47,886). Установленные комбинации генотипов генов *FCGR2A*, *IFN- γ* , *IL-10*, *MBL2* являются весомыми дополнительными факторами риска реализации тяжелых форм внутриутробного инфицирования у пациенток с ХА.

Полученные данные о роли генов, ответственных за состояние иммунной защиты в реализации тяжелых форм ВУИ, объясняются медико-биологическими эффектами белковых продуктов данных генов. Так, белок, кодируемый геном Fc-гамма-рецептора IIa (*FCGR2A*), представляет собой рецептор клеточной поверхности, обнаруженный на фагоцитирующих клетках, таких как макрофаги и нейтрофилы, и участвует в процессе фагоцитоза и очистки иммунных комплексов. Широкая экспрессия рецептора отмечается в аппендиксе (РПКМ 39,7), плаценте (РПКМ 36,5), легких (РПКМ 18,8), мочевом пузыре (РПКМ 14,8) и др. [18]. Ген *IFN- γ* кодирует синтез IFN- γ , который является ключевым цитокином Т-хелперов 1-го типа, продуцируемым естественными клетками-киллерами и Т-клетками. Его продукция играет первостепенную роль в активации макрофагов для контроля бактериальной и вирусной инфекции. IFN- γ и его рецепторы образуют функциональный комплекс; вполне возможно, что на биологические эффекты IFN- γ влияет наличие генетических дефектов в генах рецепторов IFN- γ [22]. Ген *IL-6*, расположенный у человека в коротком плече хромосомы 7 (7p21), имеет однонуклеотидный полиморфизм (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) в промоторной области (-174 G/C), который

Таблица 5. Сочетание различных вариантов генов риска реализации внутриутробной инфекции.

Table 5. Combination of different risk gene variants for intrauterine infection.

Комбинация вариантов Combination of variants		Подгруппа 1 / Subgroup 1 n = 31		Подгруппа 2 / Subgroup 2 n = 27		p	ОШ (95 % ДИ) Odds ratio (95 % CI)
		N1/n1	%	N2/n2	%		
I	<i>rs1801274</i> FCGR2A (AG)	25/31	80,65	10/27	37,04	< 0,001	7,08 (2,166–23,166)
	<i>rs2430561</i> IFN- γ +874 (TT)						
	<i>rs1800795</i> IL-6 -174 (GG)						
II	<i>rs2430561</i> IFN- γ +874 (TT)	28/31	90,32	12/27	44,44	< 0,001	11,67 (2,842–47,886)
	<i>rs1800795</i> IL-6 -174 (GG)						
	<i>rs1800450</i> MBL2 54 (AA)						

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; N1 – число женщин с сочетанием данных генотипов в подгруппе с реализацией у новорожденных тяжелых форм внутриутробной инфекции; n1 – общее число женщин в подгруппе с реализацией у новорожденных тяжелых форм внутриутробной инфекции; N2 – число женщин с сочетанием данных генотипов в подгруппе женщин без проявлений внутриутробной инфекции у новорожденного; n2 – общее число женщин в подгруппе женщин без проявлений внутриутробной инфекции у новорожденного.

Note: OR – odds ratio; CI – confidence interval; N1 – number of women with combining relevant genotypes in severe neonatal intrauterine infection subgroup; n1 – total number of women in severe neonatal intrauterine infection subgroup; N2 – number of women combining relevant genotypes in no neonatal intrauterine infection subgroup; n2 – total number of women in no neonatal intrauterine infection subgroup.

связан с вариациями уровня IL-6 в сыворотке. Повышенные уровни IL-6 наблюдаются при генотипе GG как в исследованиях *in vitro*, так и в исследованиях *in vivo*. Повышенные уровни кодируемого белка были обнаружены при вирусных инфекциях, включая COVID-19 [23]. Ген *MBL* кодирует растворимый MBL или маннозсвязывающий белок, обнаруженный в сыворотке. Закодированный белок принадлежит к семейству коллекцининов и является важным элементом врожденной иммунной системы. Белок распознает и связывается с маннозой и N-ацетилглюкозамином многих микроорганизмов, включая бактерии, дрожжи и вирусы, вирус гриппа, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

и SARS-CoV. Это связывание активирует классический путь комплемента [24].

Заклучение / Conclusion

Результаты исследования свидетельствуют о важности выявления генов реализации ХА и септических осложнений у новорожденных в оптимизации и индивидуализации ведения пациенток высокого риска (преждевременные роды, инфекции во время беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек). В перспективе полученные данные могут быть использованы в акушерстве и перинатологии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.05.2024. В доработанном виде: 21.06.2024. Принята к печати: 28.06.2024. Опубликована онлайн: 01.07.2024.	Received: 20.05.2024. Revision received: 21.06.2024. Accepted: 28.06.2024. Published online: 01.07.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Игнатко И.В. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Меграбян А.Д. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Анохина В.М. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Чурганова А.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Рассказова Т.В., Завьялов О.В., Титов В.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.	Ignatko I.V. – study concept and design, text writing and editing; Megrabyan A.D. – study concept and design, collecting and processing of material, statistical data processing, text writing; Anokhina V.M. – collecting and processing of material, statistical data processing, text writing; Churganova A.A. – study concept and design, text writing; Rasskazova T.V., Zavyalov O.V., Titov V.A. – collecting and processing of material, statistical data processing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 01-21 от 22.01.2021.	The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, Protocol No. 01-21 dated of January 22, 2021.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик ignatko_i_v@staff.sechenov.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox ignatko_i_v@staff.sechenov.ru . In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями); Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Peng C.C., Chang J.H., Lin H.Y. et al. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): a new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):231–7. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.09.001>.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Хориоамнионит: диагностика и роль в развитии осложненной беременности и плода. *Акушерство и гинекология.* 2024;(2):5–14. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.10>.
- Beck C., Gallagher K., Taylor L.A. et al. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):1007–22. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004377>.
- Jain V.G., Willis K.A., Jobe A., Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr Res.* 2022;91(2):289–96. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01633-0>.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Врожденная пневмония как причина перинатальной смертности в Российской Федерации. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016;2(12):61–6.
- Higgins R.D., Saade G., Polin R.A. et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol.* 2016;127(3):426–36. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001246>.
- Bastek J.A., Weber A.L., McShea M.A. et al. Prenatal inflammation is associated with adverse neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):450.e1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.024>.
- Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Баранов И.И. Хориоамнионит. Современный взгляд на проблему. *Доктор.Ру.* 2022;21(5):38–42. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42>.
- Gomez R., Romero R., Ghezzi F. et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):194–202. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70272-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70272-8).
- Gibson B., Goodfriend E., Zhong Y., Melhem N.M. Fetal inflammatory response and risk for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):224. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02505-3>.
- Jung E., Romero R., Yeo L. et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>.
- Giovannini E., Bonasoni M.P., Pascali J.P. et al. Infection induced fetal inflammatory response syndrome (FIRS): state-of-the-art and medico-legal implications – a narrative review. *Microorganisms.* 2023;11(4):1010. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11041010>.
- Parry S., Strauss J.F. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338(10):663–70. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803053381006>.
- Edwards M.S. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: disease of the fetus and infant. 8th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006. Vol. 2. 791–804.
- Dammann O., Allred E.N., Leviton A. et al. Fetal vasculitis in preterm newborns: interrelationships, modifiers, and antecedents. *Placenta.* 2004;25(10):788–96. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.03.004>.
- Salas A.A., Faye-Petersen O.M., Sims B. et al. Histological characteristics of the fetal inflammatory response associated with neurodevelopmental impairment and death in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2013;163(3):652–7.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.081>.
- Ge Y., Zhang C., Cai Y., Huang H. Adverse maternal and neonatal outcomes in women with elevated intrapartum temperature complicated by histological chorioamnionitis at term: a propensity-score matched study. *Front Pediatr.* 2021;9:654596. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.654596>.
- López-Martínez R., Albaiceta G.M., Amado-Rodríguez L. et al. The FCGR2A rs1801274 polymorphism was associated with the risk of death among COVID-19 patients. *Clin Immunol.* 2022;236:108954. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108954>.
- Silva L.V.C.D., Javorski N., Brandão L.A.C. et al. Influence of MBL2 and NOS3 polymorphisms on spontaneous preterm birth in North East Brazil: genetics and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(1):127–35. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1487938>.
- Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≥34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20182894. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>.
- Villamor-Martínez E., Lubach G.A., Rahim O.M. et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with neonatal sepsis among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Immunol.* 2020;11:972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00972>.
- Santiago J.L., Pérez-Flores I., Sánchez-Pérez L. et al. The interferon-gamma +874 A/T polymorphism is not associated with CMV infection after kidney transplantation. *Front Immunol.* 2020;10:2994. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02994>.
- AbdAllah N.B., Toraih E.A., Al Ageeli E. et al. MYD88, NFKB1, and IL6 transcripts overexpression are associated with poor outcomes and short survival in neonatal sepsis. *Sci Rep.* 2021;11(1):13374. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92912-7>.
- Bouwman L.H. Roep B.O., Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Hum Immunol.* 2006;67(4–5):247–56. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2006.02.030>.

References:

- Peng C.C., Chang J.H., Lin H.Y. et al. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): a new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):231–7. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.09.001>.
- Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Chorioamnionitis: diagnosis and role in complications during pregnancy and fetal development. [Horioamnionit: diagnostika i rol' v razvitií oslozhnenij beremennosti i ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2024;(2):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2024.10>.
- Beck C., Gallagher K., Taylor L.A. et al. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):1007–22. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004377>.
- Jain V.G., Willis K.A., Jobe A., Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr Res.* 2022;91(2):289–96. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01633-0>.
- Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. Congenital pneumonia as a cause of perinatal mortality in the Russian Federation. Neonatology: news, opinions, training. 2016;2(12):61–6. [Vrozhden'naya pnevmoniya kak prichina perinatal'noj smertnosti v Rossijskoj Federacii]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2016;(2):61–6. (In Russ.).
- Higgins R.D., Saade G., Polin R.A. et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol.* 2016;127(3):426–36. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001246>.
- Bastek J.A., Weber A.L., McShea M.A. et al. Prenatal inflammation is associated with adverse neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):450.e1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.024>.
- Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Baranov I.I. Chorioamnionitis. A modern view on the problem. [Horioamnionit. Sovremennyy vzglyad na problemu]. *Doktor.Ru.* 2022;21(5):38–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42>.
- Gomez R., Romero R., Ghezzi F. et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):194–202. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70272-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70272-8).
- Gibson B., Goodfriend E., Zhong Y., Melhem N.M. Fetal inflammatory response and risk for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):224. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02505-3>.
- Jung E., Romero R., Yeo L. et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>.
- Giovannini E., Bonasoni M.P., Pascali J.P. et al. Infection induced fetal

- inflammatory response syndrome (FIRS): state-of-the-art and medico-legal implications – a narrative review. *Microorganisms*. 2023;11(4):1010. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11041010>.
13. Parry S., Strauss J.F. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998;338(10):663–70. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803053381006>.
 14. Edwards M.S. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: disease of the fetus and infant. 8th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006. Vol. 2. 791–804.
 15. Dammann O., Allred E.N., Leviton A. et al. Fetal vasculitis in preterm newborns: interrelationships, modifiers, and antecedents. *Placenta*. 2004;25(10):788–96. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.03.004>.
 16. Salas A.A., Faye-Petersen O.M., Sims B. et al. Histological characteristics of the fetal inflammatory response associated with neurodevelopmental impairment and death in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2013;163(3):652–7.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.081>.
 17. Ge Y., Zhang C., Cai Y., Huang H. Adverse maternal and neonatal outcomes in women with elevated intrapartum temperature complicated by histological chorioamnionitis at term: a propensity-score matched study. *Front Pediatr*. 2021;9:654596. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.654596>.
 18. López-Martínez R., Albaiceta G.M., Amado-Rodríguez L. et al. The FCGR2A rs1801274 polymorphism was associated with the risk of death among COVID-19 patients. *Clin Immunol*. 2022;236:108954. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108954>.
 19. Silva L.V.C.D., Javorski N., Brandão L.A.C. et al. Influence of MBL2 and NOS3 polymorphisms on spontaneous preterm birth in North East Brazil: genetics and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(1):127–35. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1487938>.
 20. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E.; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≥34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>.
 21. Villamor-Martínez E., Lubach G.A., Rahim O.M. et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with neonatal sepsis among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Immunol*. 2020;11:972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00972>.
 22. Santiago J.L., Pérez-Flores I., Sánchez-Pérez L. et al. The interferon-gamma +874 A/T polymorphism is not associated with CMV infection after kidney transplantation. *Front Immunol*. 2020;10:2994. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02994>.
 23. AbdAllah N.B., Toraih E.A., Al Ageeli E. et al. MYD88, NFKB1, and IL6 transcripts overexpression are associated with poor outcomes and short survival in neonatal sepsis. *Sci Rep*. 2021;11(1):13374. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92912-7>.
 24. Bouwman L.H. Roep B.O., Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Hum Immunol*. 2006;67(4–5):247–56. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2006.02.030>.

Сведения об авторах / About the authors:

Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., проф., член-корр. РАН / **Irina V. Ignatko**, MD, Dr Sci Med, Prof., Corresponding Member of RAS. E-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. Scopus Author ID: 15118951800. WoS ResearcherID: ABA-6794-2021.

Меграбян Арен Дереникович / **Aren D. Megrabyan**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>. Scopus Author ID: 57444061700.

Анохина Валерия Максимовна / **Valeria M. Anokhina**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-3023>. Scopus Author ID: 57714556100. WoS ResearcherID: AAA-8119-2022.

Чурганова Анастасия Алексеевна, к.м.н. / **Anastasia A. Churganova**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9398-9900>. Scopus Author ID: 57194097924. WoS ResearcherID: AGD-8768-2022.

Рассказова Татьяна Викторовна / **Tatyana V. Rasskazova**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7681-9707>. Scopus Author ID: 57457663800.

Завьялов Олег Викторович / **Oleg V. Zavyalov**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1403-6560>. Scopus Author ID: 57222469745.

Титов Владимир Александрович / **Vladimir A. Titov**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2105-9709>.

Петрова Владислава Олеговна / **Vladislava O. Petrova**. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-0456>.