**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**
**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

***На правах рукописи***

**ДАЛЬНИКОВСКАЯ Луиза Артуровна**

# ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С УКОРОЧЕННОЙ ШЕЙКОЙ МАТКИ

**3.1.4. Акушерство и гинекология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание учёной степени**

**кандидата медицинских наук**

**Научные руководители: д.м.н. Новикова С.В.**

**д.м.н. Будыкина Т.С.**

**Москва – 2021 год**

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ..... 4
ГЛАВА 1. ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (Обзор литературы) ..... 14
1.1 Этиология и факторы риска развития ИЦН ..... 14
1.2 Диагностика ИЦН ..... 16
1.3 Тактика ведения и лечение беременных с ИЦН ..... 17
1.4 Анатомо-гистологические особенности строения шейки матки ..... 21
1.5 Механизм формирования ИЦН с учётом инфекционного генеза ..... 23
1.6 Цитокины как биохимические маркеры ИЦН ..... 25
1.7 Протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста как биохимический маркер ИЦН ..... 28
1.8 Фибронектин как биохимический маркер ИЦН ..... 29
1.9 Влияние матриксных металлопротеиназ на формирование ИЦН ..... 31
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ..... 38
2.1. Распределение обследованных на группы ..... 38
2.2 Клинико-лабораторное обследование беременных ..... 40
2.3.Структура экстрагенитальных заболеваний обследованных беременных ..... 41
2.4. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза ..... 43
2.5.Особенности течения данной беременности у обследованных женщин ..... 44
2.6. Статистическая обработка данных ..... 50
ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЛИНЫ ШЕЙКИ МАТКИ И УРОВНЯ ИССЛЕДУЕМЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИНАМИКЕ ..... 52
3.1 Анализ данных трансвагинальной УЗ-цервикометрии ..... 52
3.1.1. Ультразвуковые признаки инфекционного генеза ИЦН ..... 54
3.1.2. Риск формирования ИЦН с учётом акушерско-гинекологического анамнеза ..... 56

3.2. Колебания уровня ММП-2 у обследованных женщин ..... 57
3.3. Колебания уровня ММП-9 у обследованных женщин ..... 59
3.4. Колебания уровня протеина-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста у обследованных женщин ..... 61
3.5. Цитокиновый статус обследованных женщин ..... 63
3.5.1. Колебания уровня IL-6 у обследованных женщин ..... 64
3.5.2. Колебания уровня IL-2R ..... 66
3.6. Оценка уровней гормонов фетоплацентарного комплекса ..... 68
3.7. Воспалительные изменения в общеклиническом и биохимическом анализах крови ..... 70
3.7.1. Анализ уровня лейкоцитов в сыворотке крови обследованных женщин ..... 71
3.7.2. Колебания уровня фибронектина у обследованных женщин ..... 72
3.7.3. Концентрация С-РБ в сыворотке крови обследованных женщин ..... 75
3.7.4. Концентрация ферритина в сыворотке крови обследованных женщин ..... 77
3.7.5. Концентрация α-1-антитрипсина (ААТ) и α-1-гликопротеида (ААG) в сыворотке крови обследованных женщин ..... 78
3.8. Оценка состояния новорожденных в группах обследованных женщин ..... 81
3.9. Патологоанатомическое исследование плацент ..... 83
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ..... 87
4.1. Особенности течения беременности у женщин I группы ..... 88
4.2. Особенности течения беременности у женщин II группы ..... 92
4.3. Особенности течения беременности у женщин III группы ..... 96
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 101
ВЫВОДЫ ..... 113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..... 115
Список сокращений ..... 116
Список литературы ..... 118

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования и степень её разработанности

В современном акушерстве одной из важных проблем остаётся истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая по данным Доброхотовой Ю.Э. в 40% случаев является причиной очень ранних преждевременных родов (ПР) [17]. Частота ИЦН в нашей стране достигает 20 % [16, 53]. Предпосылкой к росту числа ПР является бессимптомное течение ИЦН и, как следствие, поздняя постановка диагноза, и несвоевременное начало терапии.

Потеря беременности в любом сроке от зачатия до 36 недель и 6 дней называется невынашиванием беременности. Различают ранний (до 12 недель) и поздний (от 12 недель до 21 недели 6 дней) выкидыши. В структуре невынашивания беременности (НБ) поздние репродуктивные потери занимают важное место. С 2012 года в РФ действует классификация НБ согласно рекомендациям ВОЗ, и критериями живорождения считается срок гестации 22 недели и более, а масса ребёнка при рождении 500 г и более [7]. После принятия данной классификации показатели младенческой смертности увеличились во всех странах.

Каждый третий случай ПР является следствием ИЦН [32]. Основным методом диагностики ИЦН является трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия [27]. Вне беременности достоверных способов диагностики ИЦН нет [27]. Только анамнез беременной, указывающий на поздние потери беременности в прошлом по причине несостоятельности шейки матки, является основанием для поиска начальных признаков ИЦН на малом сроке данной беременности. Таким образом, своевременная оценка факторов риска и своевременная коррекция ИЦН становятся основными способами снижения частоты ПР. Учитывая, что для поздних выкидышей и ПР, ассоциированных с ИЦН, более характерен инфекционный генез,

общепринятых патогенетически обоснованных методов диагностики ИЦН на сегодняшний день нет.

Около 40% ПР и около 80% случаев преждевременного излития околоплодных вод обусловлены инфекционным фактором и большая их часть ассоциирована с ИЦН [9, 28, 39, 79, 81, 104].

Говоря о распространённости ИЦН и ПР в Российской Федерации, нельзя не затронуть экономическую составляющую данной проблемы. Понимание этиологии и генеза ИЦН, раннее выявление факторов риска невынашивания беременности на этапе прегравидарной подготовки или в ранние сроки гестации и своевременные профилактические меры экономически более выгодны, чем выхаживание недоношенных детей [22, 31].

В РФ применяется три основных способа коррекции ИЦН: назначение гестагенов, введение акушерского пессария и наложение швов на шейку матки [27]. Нет убедительных данных в пользу лучших перинатальных исходов при выборе консервативной или инвазивной тактики ведения беременных с ИЦН [23, 114]. Если учесть инфекционный генез ИЦН, то инвазивные методы коррекции не являются патогенетически обоснованными и имеют в своей основе механическое воздействие на шейку матки, что в ряде случаев может ухудшить перинатальный исход.

Поскольку частота ПР продолжает расти, то своевременная оценка факторов риска и раннее выявление причин данного осложнения гестации, в том числе раннее выявление ИЦН, остаётся актуальной проблемой современного акушерства [91, 100, 121, 144]. Согласно статистическим данным последних десятилетий частота ПР достаточно высока во всех странах: в США она достигает 13% [1, 96, 115], в Российской Федерации составляет 12% [63]. Перинатальные последствия ПР неблагоприятны: до 50 % мертворождений – это недоношенные дети. При ПР перинатальная смертность в 30—40 раз выше по сравнению со своевременными

родами [60, 62]. Самой распространённой причиной младенческой смертности является недоношенность [51]. ПР также являются причиной неврологических поражений у детей, в том числе инвалидизации, что становится психологической травмой для семьи [57, 73, 115]. Стоит отметить, что вероятность относительно благоприятного перинатального исхода прямо пропорциональна сроку гестации при рождении. Наиболее критическими и прогностически неблагоприятными считаются сроки от 22 до 27 недель гестации, когда перинатальная смертность наиболее высока [26, 35, 51, 76].

Таким образом, ПР являются не только медицинской, но и социальной проблемой, для решения которой необходимы серьёзные материальные затраты, позволяющие улучшить качество жизни недоношенных детей [1, 35, 61, 76]. Несмотря на все предпринимаемые усилия частота ПР не снижается [39, 59, 76]. Высокая перинатальная смертность и младенческая заболеваемость при этом требуют поиска новых методов диагностики и профилактики. Необходимость более детального изучения причин формирования ИЦН и методов своевременной диагностики укорочения шейки матки, а также дифференцированного патогенетического подхода к коррекции ИЦН очевиден.

## Цель исследования

Улучшение перинатальных исходов путём оптимизации диагностических мероприятий и обоснованной тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки.

## Задачи исследования

1. Уточнить особенности соматического здоровья у беременных с укороченной шейкой матки;

2. Выявить корреляцию между длиной шейки матки, определяемой при УЗ-цервикометрии, репродуктивным анамнезом, сроком завершения беременности и методом проводимого лечения (хирургическая коррекция, акушерский пессарий, микронизированный прогестерон);

3. Оценить значимость биохимических маркеров (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3) для оптимизации тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки;

4. Исследовать уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-2R) для прогнозирования исхода беременности и решения вопроса о проведении антибактериальной терапии у беременных с ИЦН;

5. Определить значение реактантов острой фазы воспалительного процесса (ФН, С-РБ, ферритин, AAG, AAT) для прогнозирования ИЦН и преждевременных родов;

6. Оценить состояние новорожденных, в зависимости от способа коррекции укороченной шейки матки у их матерей во время беременности;

7. Разработать алгоритм диагностических и лечебных мероприятий для беременных с укороченной шейкой матки на основе оптимизированного диагностического мониторинга.

## Научная новизна

В результате исследования получены «биохимические» ориентиры, позволяющие дифференцированно проводить лечебные мероприятия в зависимости от анамнеза беременной, длины шейки матки и от уровней биохимических маркеров прерывания беременности.

Выявлена прогностическая значимость определения уровня ФН в сыворотке крови беременных с укороченной шейкой матки в начале второго триместра беременности. Помимо этого отмечена роль уровня ФН при выборе метода коррекции ИЦН.

Подтверждена связь между длиной шейки матки и состоянием детей при рождении, а также опровергнуто предположение о влиянии методов коррекции ИЦН на перинатальные исходы.

На основе полученных достоверных биохимических маркеров прерывания беременности, маркеров, отражающих степень выраженности воспалительного процесса, а также УЗ-признаков наличия инфекции разработан алгоритм ведения женщин с укороченной шейкой матки.

## Теоретическая и практическая значимость

Объяснена связь персистенции инфекционного агента на формирование и течение ИЦН. На основе полученных данных разработаны методы лабораторной диагностики хронического воспалительного процесса, лежащего в основе формирования ИЦН. Выявлены УЗ-признаки инфекции, сопровождающие ИЦН и позволяющие дифференцировано подходить к выбору тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки.

## Методология и методы исследования

Данное исследование выполнялось на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (директор института - д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Петрухин В.А.) с 2018 по 2021 гг. Лабораторное обследование пациенток проводилось в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель - д.м.н. Будыкина Т.С.). Ультразвуковое исследование проводилось в отделении ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель - д.м.н. Чечнева М.А.). Морфологическое исследование плацент выполнялось в патолого-анатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель отделения - д.м.н. Баринова И.В.).

Диагноз истмико-цервикальной недостаточности устанавливали после получения данных ультразвуковой цервикометрии, выполняемой старшим научным сотрудником отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ к.м.н. Климовой И.В.

Беременные находились под амбулаторным наблюдением в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ с момента выполнения первого скринингового исследования до родоразрешения (руководитель - д.м.н., проф. Балан В.Е.). Госпитализация пациенток проводилась при доношенном сроке беременности с целью родоразрешения и по показаниям в любом сроке гестации в акушерское обсервационное отделение (руководитель - д.м.н. Новикова С.В.).

На основе полученных данных ультразвуковой цервикометрии все обследованные беременные (n=105) были разделены на три группы: в I группе (n=30) женщины с длиной шейки матки более 25 мм; во II группе (n=30) женщины с длиной шейки матки 20-25 мм; в III группе (n=45) беременных с длиной шейки матки менее 20 мм. Выбор способа коррекции ИЦН был обоснован длиной шейки матки и особенностями акушерско-гинекологического анамнеза.

Объём исследования включал стандартные клинико-лабораторные, ультразвуковые и морфологические методы исследования. Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с приказом МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», а также (поскольку исследование проводилось с 2018 по 2021 гг) в соответствии с приказом МЗ РФ от 20 октября 2020 №1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология". В работе выполнялось исследование клинического анализа крови, исследование уровней биохимических маркеров угрозы прерывания беременности у женщин с укороченной шейкой матки (матриксные металлопротеиназы 2 и 9,

протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста), маркеров воспаления (плазменный фибронектин, С-реактивный белок, ферритин, α-1-антитрипсин, α-1-гликопротеид), цитокинов (интерлейкин-6, рецептор интерлейкина-2) и гормонов фетоплацентарного комплекса (ФПК) в сыворотке крови. Исследование проводилось трижды за время беременности в сроки гестации 11-14 недель (первый скрининг), 18 – 22 недели (второй скрининг), 26 – 28 недель. Помимо этого производилось бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, микроскопия влагалищного мазка, бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и анализ на флороценоз влагалища методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

## Положения выносимые на защиту

1. Основными факторами риска укорочения шейки матки во время беременности является наличие ИЦН и/или поздних репродуктивных потерь в анамнезе. Среди соматических заболеваний особое значение имеет варикозное расширение вен, которое относится к висцеральным маркерам дисплазии соединительной ткани, что косвенно указывает на нарушение процессов коллагенообразования. Своевременная оценка факторов риска и своевременная коррекция ИЦН являются основными способами снижения частоты ПР.

2. В начале II триместра беременности определение уровней биохимических маркеров (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3) в крови беременных не имеет прогностического значения для оценки риска формирования ИЦН. Начиная с 18 недель беременности повышение концентрации данных маркеров в сыворотке крови беременных с укороченной шейкой матки имеет диагностическое значение и позволяет оптимизировать тактику ведения, поскольку укорочение шейки матки менее 30 мм не всегда связано с формированием ИЦН.

3. Повышение уровня цитокинов (IL-6, IL-2R) связано с высоким риском ПР при ИЦН и позволяет судить об адекватности иммунного ответа. Повышение уровня цитокинов индуцирует синтез белков острой фазы воспаления. Среди реактантов острой фазы наиболее эффективным ранним критерием ИЦН в начале II триместра беременности является повышение уровня сывороточного фибронектина. Снижение концентрации ФН в сыворотке крови беременных при наложении швов на шейку матки свидетельствует о его вовлечении в репаративный процесс и создание первичного каркаса для обеспечения необходимого минимума механической прочности грануляционно-фиброзной ткани на ранней стадии её развития.

4. Учитывая антиремоделирующий эффект прогестерона на шейку матки исследование гормональной функции ФПК позволяет скорректировать дозу микронизированного прогестерона в начале II триместра беременности у женщин с укороченной шейкой матки.

5. Имеется взаимосвязь между длиной шейки матки и тяжестью перинатальных исходов: частота врожденной инфекции у новорожденных возрастает по мере укорочения шейки матки. Способ коррекции ИЦН на состояние детей при рождении и течение периода ранней неонатальной адаптации существенного влияния не оказывает.

## Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счёт современных методов обследования, объёма исследования, а также статистической обработки материала. Математический анализ производился путём расчёта критерия Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йетса, Z-критерия (для качественных параметров), так и с помощью расчёта t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни (для количественных показателей). Статистически значимыми считались

различия при $p<0,05$ (95%-й уровень значимости), при $p<0,01$ (99%-й уровень значимости) и при $p<0,001$ (99,9%-й уровень значимости).

Апробация диссертации состоялась на заседании Учёного Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московкой области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 25 мая 2021 года.

## Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации внедрены в практическую работу и используются в акушерских отделениях, а также в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Результаты исследования были доложены на Пленуме Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Казань, 2020 онлайн формат), на XIV общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Версии и контраверсии» (Сочи, 2020 онлайн формат), на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2020), на 40-й образовательной неделе, секция акушерство и гинекология «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Москва, 2020 онлайн формат), на VI междисциплинарной научно-практической конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2020 онлайн формат).

## Личный вклад автора в проведённое исследование

Автор непосредственно участвовал в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач исследования. Помимо этого автор лично участвовал в ходе выполняемой работы на всех этапах, а именно сборе анамнеза, динамическом наблюдении и курации пациенток, назначении и проведении необходимой терапии.

Диссертантом производилась оценка полученных результатов лабораторного и инструментального исследований. Автором лично создана и была заполнена единая база данных, а также частично выполнена статистическая обработка полученных результатов. На основании статистического анализа сформулированы обоснованные выводы.

## Публикации результатов

По теме исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 5 в журналах, рецензируемых ВАК.

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, характеристику обследованных групп, глав с результатами собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который включает 150 источников, из них 66 отечественных, 84 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками.

# ГЛАВА 1. ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

## (Обзор литературы)

### 1.1. Этиология и факторы риска развития ИЦН

Причиной прерывания беременности во II и начале III триместров чаще всего является истмико-цервикальная недостаточность, частота которой у пациенток с привычным невынашиванием в РФ достигает 13-20% [53]. Согласно исследованиям зарубежных авторов ИЦН встречается с частотой 1,5—13,5% [48, 124]. Относительный риск этой патологии возрастает с увеличением количества индуцированных родов, а в III триместре ИЦН встречается в каждом третьем наблюдении [1, 52, 53]. До 40% очень ранних ПР ассоциировано с ИЦН [17, 54]. Если в анамнезе уже были поздние потери беременности, то риск преждевременного прерывания последующей беременности возрастает в 10 раз [55].

Согласно клиническим рекомендациям, истмико-цервикальной недостаточностью можно считать укорочение шейки матки менее 25 мм и/или дилатацию цервикального канала более 10 мм ранее 37 недель, при этом отсутствует клиническая картина ПР [27, 77]. Частота бессимптомного укорочения шейки матки на ранних сроках гестации остаётся высокой, что вызывает необходимость проведения дальнейших исследований данной патологии.

Различают органическую, функциональную и врождённую ИЦН. Органическая, или вторичная, или посттравматическая ИЦН, возникает в результате предшествующих оперативных вмешательств на шейке матке. В результате травмы мышечная ткань в составе шейки заменяется на рубцовую, шейка становится более ригидной, теряет способность сокращаться и растягиваться [3]. Диагностическим критерием данного типа ИЦН является расширение внутреннего зева более чем на 6-

8 мм, выявленное при гистеросальпингографии. Помимо этого возможно применение рентгенологического исследования с целью диагностики органической ИЦН [1]. Функциональная ИЦН является результатом изменения пропорционального соотношения между мышечной и соединительной тканью, шейка матки размягчается и перестаёт выполнять свою функцию во время беременности. Диагностировать данный тип ИЦН возможно после проведения адренало-прогестероновой пробы. Врождённая ИЦН чаще выявляется у первобеременных с инфантилизмом гениталий, аномалиями развития половых органов, а также недостаточностью соединительной ткани [1]. Стоит отметить, что перечисленные методы диагностики ИЦН применяются вне беременности и по мнению большинства современных исследователей имеют малую информативность.

Факторы риска ИЦН разнообразны и среди них можно выделить:

- анатомические, когда имеется врождённый или приобретённый дефект шейки матки, в том числе после инструментального расширения цервикального канала;
- функциональные, когда имеются гормональные нарушения, в том числе генитальный инфантилизм;
- генетические, например дисплазия соединительной ткани или полиморфизм генов, ответственных за коллагеногенез;
- наличие тяжёлых экстрагенитальных заболеваний, в том числе ожирения или ревматологических заболеваний;
- отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА), а именно ПР и/или ИЦН в анамнезе;
- Инфекционные заболевания, особенно рецидивирующее течение хронических инфекций, а также дисбиоз влагалища.

Таким образом, оценка факторов риска важна и обязательна у беременных, уже имевших поздние потери беременности.

## 1.2. Диагностика ИЦН

В нашей стране оптимальным методом диагностики ИЦН принято считать трансвагинальную ультразвуковую цервикометрию [27]. Стоит отметить, что учитывается длина сомкнутой части шейки матки. Большинство исследований, касающихся проблемы невынашивания беременности, основываются на определении длины шейки матки начиная с 18 недели гестации. По данным E. Vaisbuch и соавт. (2010) [143] длина шейки матки может начать бессимптомно укорачиваться с 14 недель беременности, в связи с чем трансвагинальную ультразвуковую цервикометрию рекомендовано проводить у всех беременных начиная с 14 – 16 недель. При выявлении укорочения шейки матки дальнейшая тактика ведения таких пациенток определяется с учётом срока гестации, при котором выявлено изменение длины шейки матки, данных анамнеза и длины шейки матки по данным УЗ-цервикометрии. В Российской Федерации в период действия приказа Министерства здравоохранения №572н от 01.11.2012 трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия проводилась всем беременным во время второго скрининга (18–21неделя) и беременным группы риска при проведении первого скрининга (11–14 недель). В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 №1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" при выполнении скринингового ультразвукового исследования как в первом, так и во втором триместрах беременности необходимо измерять длину шейки матки всем беременным.

В клинической практике при выполнении первого скрининга УЗ-цервикометрия проводится не всем беременным, что затрудняет своевременную диагностику ИЦН. Таким образом, курация беременных должна проводится согласно приказу МЗ РФ от 20.10.2020 № 1130н.

### 1.3. Тактика ведения и лечение беременных с ИЦН

Женщинам без факторов риска ИЦН при случайном выявлении укорочения шейки матки ≤ 25 мм и/или расширения цервикального канала более 10 мм при выполнении II сринингового исследования необходимо интравагинальное назначение микронизированного прогестерона и проведение трансвагинальной цервикометрии каждые 2 недели. При дальнейшем укорочении шейки матки и сроке гестации до 24 недель следует рассмотреть вопрос о наложении цирклажа. При сроке гестации более 24 недель показано применение акушерского пессария [77].

У женщин с отягощённым анамнезом (одна или две потери беременности во II триместре и/или ранние ПР) и отсутствием укорочения шейки матки по данным трансвагинальной цервикометрии при выполнении I скринингового исследования показано профилактическое назначение микронизированного прогестерона и рутинная цервикометрия каждые 2 недели. При выявлении дальнейшего укорочения шейки матки менее 30 мм цервикометрию рекомендовано проводить 1 раз в неделю. При длине шейки матки не менее 25 мм беременной продолжается дотация микронизированного прогестерона. При выявлении ИЦН, т.е. длине шейки матки менее 25 мм беременная продолжает получать гестагены, а также пациентке должен быть предложен цирклаж или акушерский пессарий, в зависимости от срока гестации [69, 77, 139].

В случае трёх и более поздних потерь беременности в анамнезе, независимо от длины шейки матки, беременной должен быть предложен профилактический цирклаж в сроки 12-14 недель [71, 93, 106].

На сегодняшний день с целью коррекции ИЦН применяется только три метода: прогестерон, цирклаж и акушерский пессарий [27].

Микронизированный прогестерон назначают интравагинально всем беременных группы риска с целью профилактики ПР в дозе 200 мг в сутки с 16 до 34 недель гестации, беременным без факторов риска назначают прогестерон с момента выявления ИЦН. Терапевтическая доза прогестерона, согласно инструкции к применению препарата не должна превышать 600 мг в сутки.

Цирклаж - наложение швов на шейку матки. Применяют как с профилактической, так и с лечебной целью [131]. Условиями для наложения швов являются: отсутствие регулярных схваток, целый плодный пузырь, отсутствие обострения хронических инфекций, нормоценоз влагалища. Необходимо перед проведением цирклажа получить информированное согласие женщины. Оптимальными сроками выполнения данной операции считаются 12-14 недель, возможно наложение швов до 24 недель, в отдельных случаях до 26 недель, что считается экстренным цирклажем. Профилактический цирклаж показан беременным с двумя и более поздними потерями беременности по причине ИЦН с целью снижения риска ПР в данную беременность [27]. Лечебный цирклаж применяют при прогрессирующем укорочении шейки матки, несмотря на дотацию лечебной дозы прогестерона. Оба вида цирклажа выполняют влагалищным доступом. Стоит выделить абдоминальный цирклаж, показаниями к которому являются: более двух неудачных попыток вагинального цирклажа, врожденная аномалия шейки матки или трахелэктомия в анамнезе. Наиболее оптимальным считается наложение абдоминального цирклажа вне беременности, однако возможно и во время беременности в сроке не более 16 недель [49, 131, 141]. В литературе описывают

разные техники наложение швов на шейку матки [126]. Наиболее популярны из них следующие:

- метод Макдональда - циркулярный шов нерассасывающимся шовным материалом накладывается на стыке шейки матки с влагалищем, выполняется без диссекции тканей;

- метод Любимовой А.И. в модификации Мамедалиевой Н.М. - П-образный шов, который выполняется двумя нерассасывающимися нитями на границе перехода слизистой оболочки переднего свода влагалища в экзоцервикс.

Описанные техники не имеют преимуществ друг перед другом поэтому хирург выбирает метод по своему усмотрению [148].

Применение акушерского пессария также как и цирклажа может быть как с профилактической, так и с лечебной целью при укорочении шейки матки [116]. Противопоказанием для установки пессария также является начало родовой деятельности, обострение инфекционных заболеваний урогенитального тракта. Стоит отметить, что установка пессария возможна в сроки от 12 до 30 недель [3, 27].

Согласно Российским клиническим рекомендациям любой из видов коррекции имеет право на монотерапию [70]. Однако при длине шейки матки менее 10 мм показано исключительно наложение швов [27, 106].

При одноплодной беременности, наличии ПР в анамнезе и укорочении шейки матки применение гестагенов, цирклажа или акушерского пессария имеют сходную эффективность, а цирклаж ассоциируют с высоким риском гнойно-септических осложнений у матери [77]. По данным метаанализов от 2016 и 2018 гг у женщин группы риска для профилактики ПР прогестерон обладает преимуществом в сравнении с инвазивными методами [99, 150].

В клинической практике часто наблюдается бессимптомное укорочение шейки матки у первобеременных без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза

(ОАГА) ранее 18 недель, что ставит вопрос о необходимости более ранней диагностики ИЦН.

Появление УЗ-признаков ИЦН в начале II триместра свидетельствует о значительной степени тяжести данной патологии, и повышает частоту перинатальных потерь, что ставит вопрос о необходимости проведения инвазивных методов коррекции [5].

Согласно данным исследований Shennan A. и соавт. (2004) [137], Drassinower D. и соавт. (2015) [89], а также согласно клиническим рекомендациям [27], вопрос о хирургической коррекции ИЦН решается по результатам УЗ-цервикометрии, но нет неопровержимых доказательств в пользу лучших перинатальных исходов после наложенного цирклажа. В литературе описывается техника двойного цирклажа, когда дистально накладывается второй шов, однако нет достоверных данных о пролонгировании беременности до более поздних сроков [120].

Зачастую в клинической практике встречается сочетание рутинного применения прогестерона, цирклажа и акушерского пессария, несмотря на то, что доказательства повышения эффективности профилактики ПР при комбинировании перечисленных методик отсутствуют [56, 98, 135]. Более того, противопоказано применение акушерского пессария совместно с наложением швов на шейку матки ввиду высокого риска гнойно-септических осложнений и, как следствие, потери беременности [150]. Наложение цирклажа не обеспечивает никаких преимуществ для женщин со случайно выявленным укорочением шейки матки по данным УЗИ, не имеющих факторов риска ИЦН, например, ПР в анамнезе [69, 77]. Некоторые учёные также придерживаются консервативной тактики при ведении пациенток с укорочением шейки матки [70]. Савельева Г.М. и соавт. (2010) [55] считают, что для положительного эффекта от инвазивной коррекции ИЦН важна своевременность [88, 125].

К основным осложнениям после наложения швов на шейку матки относится развитие воспалительных процессов, повышение тонуса матки, преждевременный разрыв плодных оболочек, расхождение или прорезывание швов. При ношении акушерского пессария основным осложнением является развитие вагинальной инфекции. Оба метода коррекции могут вызывать дискомфорт во влагалище, боли в области таза и поясницы, то есть нарушать качество жизни беременной женщины [127, 142].

На сегодняшний день тактику ведения пациенток с ИЦН предопределяет анамнез и длина шейки матки, по результатам УЗ-цервикометрии. Рутинное измерение длины шейки матки позволяет оценить её состояние в динамике и решить вопрос о необходимости инвазивой коррекции ИЦН. Однако такой подход не является этиологически обоснованным, что создаёт предпосылки для поиска новых методов диагностики и подходов к терапии.

## 1.4. Анатомо-гистологические особенности строения шейки матки

Структура шейки матки представлена миоцитами и соединительнотканными волокнами, которые покрывает многослойный плоский эпителий (МПЭ) во влагалищной части шейки. Под МПЭ строма состоит из волокон коллагена и в меньшей мере эластина, между этих волокон расположены фибробласты, гистиоциты, лимфоциты, кровеносные и лимфатические сосуды [11, 50]. Главные компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) соединительной ткани: коллагены, эластин, адгезивные белки (фибронектин и ламинин) и основное вещество (протеогликаны). Эти белки образуют специализированные структуры ВКМ, а именно базальные мембраны, коллагеновые, эластиновые и фибронектиновые волокна, которые скреплены переплетёнными цепями гликозаминогликанов [7, 8]. Строма шейки матки представлена преимущественно фибриллярными коллагенами I,

II и III типов [30]. Между МПЭ и стромой расположена базальная мембрана, которая состоит из коллагена IV типа. Мышечная ткань расположена преимущественно в области внутреннего зева и представлена циркулярно расположенными мышечными волокнами, которые обеспечивают запирательную функцию [6].

До 85% всей массы тканевого компонента шейки матки занимает коллаген. Семейство коллагенов включает в себя более 20 различных белков. Наиболее распространён коллаген I типа, он составляет 90% всего коллагена тела. Коллаген III типа содержится в коже эмбрионов и аорте, кишечнике, строме внутренних органов и в тех же тканях, что и коллаген I типа в различных с ним пропорциях [14]. Он синтезируется в гладких мышцах наряду с коллагеном I типа. Коллагены I и III типов наиболее значимы и определяют функцию и структуру шейки матки [14]. Согласно исследованию Григорьевой Ю.В. и соавт. (2018) [13] коллаген I типа препятствует преждевременному раскрытию шейки матки во время беременности, а коллаген III типа способствует сохранению структуры шейки матки в родах при её растяжении и раскрытии. В регуляции обмена коллагена принимают участие: витамин С, который стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, протеогликанов; глюкокортикоиды, которые ингибируют рост и деление фибробластов, транскрипцию проколлагена, активность гидроксилаз, фибронектина, протеогликанов; половые гормоны - регулируют обмен коллагена в матке [7]. Стоит отметить, что концентрация цервикального гидроксипролина (аминокислота, входящая в состав коллагена) у небеременных женщин с ИЦН в анамнезе гораздо ниже, чем у женщин без таковой [27]. Некоторые авторы считают, что причиной формирования ИЦН является пониженная концентрация коллагена в ткани шейки матки [130, 136].

Таким образом, учитывая анатомо-гистологические особенности строения шейки матки, изучение синтеза и распада коллагена становится важным в понимании этиопатогенеза ИЦН.

## 1.5. Механизм формирования ИЦН с учётом инфекционного генеза

До 80% ИЦН ассоциировано с инфекционным фактором, поскольку при расширении и укорочении шейки матки барьерная функция цервикальной слизи утрачивается [110]. Сама инфекция также может выступать в качестве патогенетического фактора ИЦН, но механизм подобного влияния окончательно не установлен. Romero R. и соавт. (2019), в одной из своих работ исследовали амниотическую жидкость, полученную при амниоцентезе у женщин с признаками ИЦН, в ходе чего было выявлено, что у 62,5% пациенток в амниотической жидкости отмечен рост тех же микроорганизмов, что и во влагалище, что подтверждает восходящий путь инфицирования [132]. В работе Bujold E. и соавт. (2008), также подтверждается взаимосвязь интраамниотической инфекции и цервикальной недостаточности [78]. На сегодняшний день неопровержим тот факт, что при ИЦН происходит инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, и, как следствие, его преждевременный разрыв, приводящий к ПР [108]. Частота интраамниотической инфекции при ИЦН достигает 50% [5]. Matijevic R. и соавт. (2010) предложили определение pH влагалища, как скринингового теста на наличие вагинальной инфекции. По их мнению этот показатель лучше прогнозирует ПР, чем данные УЗ-цервикометрии [117].

С целью исключения микробной инвазии околоплодных вод и, как следствие, снижения риска инфекционных осложнений у матери, было предложено проведение амниоцентеза перед наложением цирклажа. Не было получено достоверных данных в пользу улучшения перинатальных исходов при использовании этой тактики, так как лишь в 50% наблюдений был обнаружен рост микроорганизмов при культивировании околоплодных вод, что ставит под сомнение целесообразность подобной инвазивной диагностической процедуры [118]. Таким образом, можно

сделать вывод, что наличие инфекции не является обязательным для индукции процесса воспаления.

Romero R. (2014) предложил концепцию «стерильного» воспаления. В ходе проведённых им исследований, было выявлено достоверное повышение у женщин с признаками ИЦН провоспалительных цитокинов в околоплодных водах как при наличии микробной инвазии, так и без неё [133, 134]. Позже были опубликованы результаты другого исследования, в ходе которого выявлено, что при ПР липополисахаридные комплексы, входящие в состав стенки бактериальной клетки, определяются во влагалище и в околоплодных водах даже при отсутствии жизнеспособных патогенных микроорганизмов, что приводит к развитию воспаления [145]. Но стоит отметить, что при наложении цирклажа на фоне положительных результатов культивирования амниотической жидкости перинатальный исход был достоверно хуже, а именно срок гестации при родоразрешении таких женщин был меньше, чем при родоразрешении женщин с отрицательным результатом культивирования околоплодных вод.

В исследованиях разных авторов доказано, что размножение патогенных микроорганизмов в амниотической жидкости приводит к повышению уровня липополисахаридов, которые активизируя деятельность клеток фетального трофобласта приводят к усиленному синтезу ими цитокинов. Последние, в свою очередь, выступают посредниками в развитии воспалительных и иммунных реакций в системе мать — плацента — плод [72, 102].

Таким образом, отрицательный результат культуральных методов исследования не исключает инфекционного генеза ИЦН, что оставляет открытым вопрос поиска новых методов диагностики и необходимости проведения антибактериальной терапии при выявлении ИЦН.

## 1.6. Цитокины как биохимические маркеры ИЦН

Изучение цитокинов, как медиаторов воспалительного ответа, стало особенно актуально в последние годы. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, а также их уровень имеет прогностическое значение и отражает интенсивность воспаления [44]. Инфекционный агент или какой-либо другой флогоген инициирует выработку макрофагами провоспалительных цитокинов, в первую очередь, интерлейкина-1 (IL-1), который стимулирует выброс таких медиаторов воспаления, как простогландины, гистамин и др., а также способствует синтезу протеиназ. Посредством паракринной регуляции IL-1 стимулирует выработку других цитокинов, например фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). ФНО-α - провоспалительный цитокин, который стимулирует синтез IL-6 и является хемоаттракантом для нейтрофилов. Также он способствует синтезу белков острой фазы воспаления, в т.ч. С-реактивного белка (С-РБ). По данным некоторых исследований повышение уровня С-РБ и лейкоцитов в сыворотке крови достоверно ассоциировано с высоким риском ПР, что подтверждает инфекционный генез истмико-цервикальной недостаточности [97, 119]. Помимо перечисленного, ФНО-α индуцирует протеиназы. При наличии воспаления в децидуальной ткани начинается экспрессия IL-6, которую регулирует противовоспалительный цитокин IL-10 [86]. IL-6, в свою очередь, стимулирует деятельность Т-лимфоцитов, усиливает активность нейтрофилов. Lee K.Y. и соавт. (2004) [109] исследовав уровень интерлейкина-6 в околоплодных водах сделали вывод о том, что его повышение является прогностически неблагоприятным признаком относительно пролонгирования беременности. Уровень IL-6 в околоплодных водах при пролабировании плодного пузыря является наиболее ценным прогностическим признаком при угрозе ПР [87]. Одной из основных функций IL-6 является иммунорегуляторное действие: он подавляет синтез провоспалительных цитокинов,

ингибирует продукцию IL-1, ФНО-α, индуцирует апоптоз нейтрофилов, тем самым завершая развитие воспалительной реакции [44]. В очаге воспаления провоспалительные цитокины активируют нейтрофилы, а активированные нейтрофилы самостоятельно синтезируют цитокины (IL-1, IL-6 и др.), которые оказывают паракринное действие на макрофаги и аутокринное на нейтрофилы [44]. IL-1 стимулирует пролиферацию фибробластов. На мембране фибробластов обнаружен белок внеклеточного матрикса – фибронектин (ФН), который обладает адгезивными свойствами. Посредством образования фибрилл из фибробластов образуется рубец, состоящий их клеток и коллагена. Под влиянием IL-1 клетки соединительной ткани одновременно увеличивают синтез коллагена и коллагеназы, а также других ферментов, включая нейтральные протеиназы и металлопротеиназы. Завершающим этапом воспаления является организация рубца, когда происходит подавление синтеза и секреции коллагена и одновременно усиливается секреция коллагеназы, образуются малоактивные фиброциты. Нередко происходит переход острого воспаления в хроническое, поскольку под влиянием эндо- и экзогенных факторов в очаге воспаления из-за длительного течения макрофагической фазы не наступает фиброзирования как завершающего этапа воспаления. Признаком активности макрофагов служит гиперцитокинемия [25, 43, 44, 45]. В исследовании корейских авторов чётко прослеживается взаимосвязь между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, ФНО-α) в амниотической жидкости и неблагоприятными перинатальными исходами у женщин с признаками ИЦН [128]. В 2016 году в Корее было проведено ещё одно исследование, в ходе которого учёные также подтвердили взаимосвязь повышенного уровня IL-6 с самопроизвольным прерыванием беременности при наличии признаков цервикальной недостаточности [101]. Значимым для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов является повышенный уровень ФНО-α и IL-8 в околоплодных водах [112].

Учитывая роль цитокинов в воспалительном процессе, стоит отметить роль IL-2, как одного из ключевых цитокинов, регулирующих иммунный ответ. IL-2 продуцируется Т-клетками в ответ на антиген. Клетками мишенями являются Т- и В-лимфоциты, моноциты, тканевые макрофаги. Наличие рецепторного комплекса IL-2 на мембране клеток-мешеней определяет их ответ. В покое Т-хелперы и В-лимфоциты не имеют рецепторов к IL-2, следовательно связывание IL-2 с его рецептором (IL-2R) возможно лишь в условиях антигенной стимуляции, без которой даже высокие дозы цитокина не воздействуют на клетки-мишени. Таким образом, IL-2R является маркером активации лимфоцитов всей иммунной системы и определение уровня сывороточного IL-2R часто используют в диагностике различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний [33, 40]. В то же время мнения учёных достаточно противоречивы, например, Hadži-Lega M. и соавт. (2015) [94] в своём исследовании говорят о том, что определение уровня IL-2R как биохимического маркера ПР не может применяться с целью их прогнозирования. В другом исследовании авторы изучили взаимосвязь между уровнем цитокинов (IL-2, -4, 6, ФНО-α) и гистологически подтверждённым хориоамнионитом при ПР, сделав вывод о том, что лишь повышение уровня IL-6 в амниотической жидкости является наиболее достоверным признаком интраамниотической инфекции, однако не был изучен уровень IL-2R [122]. Проанализировав литературные данные и учитывая влияние инфекционного агента на течение беременности и риск ПР, а также присоединение такого осложнения, как ИЦН, можно предположить, что уровень IL-2R в сыворотке крови является информативным критерием системной воспалительной реакции [15].

Принимая во внимание, что пусковым фактором формирования ИЦН является инфекция, а также изучив каскад реакций воспалительного ответа, можно предположить, что наиболее специфическими и информативными цитокинами, подходящими на роль маркеров ИЦН являются IL-6 и IL-2R.

## 1.7. Протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста как биохимический маркер ИЦН

В клинической практике активно применяются экспресс-тесты с целью диагностики и прогнозирования ПР или преждевременного разрыва плодных оболочек, такие как Actim Prom и Actim Partus, которые основаны на определении протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1). Инсулиноподобные факторы роста (IGF) - это полипептиды, стимулирующие деление клеток-мишеней. Синтез IGF регулируется гормоном роста. Описано две формы IGF (1 и 2). В крови и других биологических жидкостях IGF связываются со специфическими белками, которые выполняют функцию модуляторов их активности. Известно шесть различных связывающих белков - IGFBP 1-6. При беременности концентрация IGFBP-1 в сыворотке крови женщины повышается и достигает максимальных значений во втором триместре, после чего начинает медленно снижаться. Принцип теста Actim Prom основан на качественном определении IGFBP-1. Нефосфорилированный IGFBP-1 в норме не содержится во влагалище, но определяется в сыворотке крови беременной женщины и в амниотической жидкости, причём в амниотической жидкости его концентрация в 100-1000 раз выше. В связи с чем, при разрыве плодных оболочек амниотическая жидкость с высокой концентрацией IGFBP-1 смешивается с влагалищным секретом. Принцип теста Actim Partus основан на качественном определении в цервикальном секрете фосфорилированного IGFBP-1. Так как эта форма протеина синтезируется децидуальными клетками, то при начале родовой деятельности плодные оболочки отслаиваются от децидуальной ткани, вследствие чего в цервикальном секрете можно определить фосфорилированный IGFBP-1. По данным зарубежных авторов данный тест имеет высокую прогностическую ценность отрицательного результата [85, 90, 129]. Однако данных о взаимосвязи ПР и уровня IGF и IGFBP в начале II

триместра беременности недостаточно. Концентрации IGF-1 и -2 пропорциональны уровню сывороточного IGFBP-3 [83].

Учитывая, что IGF-1 увеличивает синтез и подавляет распад коллагена, можно предположить, что уровень IGFBP-3 в сыворотке крови беременной женщины является биохимическим маркером формирования ИЦН во II триместре беременности.

## 1.8. Фибронектин как биохимический маркер ИЦН

Фибронектины – это белки внеклеточного матрикса соединительной ткани, основной функцией ФН является прикрепление клеток к матрицам, которые содержат фибриллярный коллаген. Выделяют растворимые и нерастворимые фибронектины. Растворимые определяют, например, в плазме, цереброспинальной и амниотической жидкостях. Нерастворимые ФН (клеточные) регулируют форму и организацию цитоскелета. Зрелый плазменный ФН является растворимым димером, из которого образуется нерастворимая форма ФН. Плазменный фибронектин играет значительную роль в процессах репарации тканей, обеспечивая миграцию и адгезию клеток.

Одним известным и популярным биохимическим маркером ПР является фетальный фибронектин. Фетальный ФН - относится к семейству высокомолекулярных гликопротеидов, который вырабатывается клетками хориона и участвует в прикреплении плодных оболочек к децидуальной оболочке матки. Предполагается, что расщепление металлопротеиназами компонентов ВКМ, в том числе фибронектина, является одной из составляющих процесса родов. Таким образом, обнаружение фетального ФН во влагалищном отделяемом помогает определить временной интервал исхода беременности [74]. Согласно исследованию Nguyen A.D. и соавт. (2019) [123], более точно можно прогнозировать вероятность

ПР, определяя фетальный ФН во влагалищном секрете у женщин с клинической картиной угрозы ПР. Подобные результаты получил в своём исследовании Son M. и соавт. (2017) [138], где говорится о том, что определение фетального ФН имеет прогностическую ценность в комбинации с укорочением длины шейки матки менее 25 мм по данным трансвагинальной УЗ-цервикометрии и наличием клинической картины ПР. Так как при ИЦН происходит бессимптомное укорочение шейки матки и трансвагинальную УЗ-цервикометрию при первом скрининге проводят не всем беременным, следует отметить, что определение фетального ФН во влагалищном секрете является поздним признаком угрозы ПР. Учитывая, что мы рассматриваем инфекционный генез ИЦН, и то, что укорочение и дилатация шейки матки происходит в связи с изменением соотношения её структурных компонентов по причине активации коллагеназ и расщепления компонентов ВКМ, стоит отметить, что на ранних стадиях воспаления нейтрофилы и макрофаги выделяют биологически активные вещества. Последние активируют фибробласты, вследствие чего усиливается синтез ФН, который в свою очередь участвует в синтезе коллагена, а также обеспечивает необходимый минимум механической прочности грануляционно-фиброзной ткани на ранней стадии её развития [65]. Сывороточный ФН, является белком острой фазы и вырабатывается гепатоцитами. Помимо адгезивных свойств, ФН активирует протеиназы, усиливает фагоцитоз и очищает кровь от продуктов распада коллагена. По некоторым данным ФН может быть повышен при осложнённой беременности [65].

В связи с этим повышение ФН в сыворотке крови женщин во II триместре беременности может быть ранним прогностическим признаком формирования ИЦН, учитывая его участие в синтезе и распаде коллагена.

## 1.9. Влияние матриксных металлопротеиназ на формирование ИЦН

В последнее время многие учёные заняты поиском более точных прогностических биохимических маркеров, позволяющих выявить женщин с высоким риском формирования ИЦН и как следствие ПР. На роль таких маркеров претендуют матриксные металлопротеиназы, которые на сегодняшний день мало изучены в акушерстве.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это энзимы, которые разрушают внеклеточный матрикс соединительных тканей. ММП являются представителями цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз. Их роль важна во многих физиологических процессах, таких как эмбриогенез, морфогенез, ремоделирование тканей, а также отмечено повышение их активности при патологических процессах, например при злокачественном росте и при сердечно-сосудистых заболеваниях [30, 37]. Большинство ММП секретируются в неактивных формах и в обычных условиях их количество незначительно, однако активация этих энзимов посредством внеклеточных факторов приводит к разрушению белков, которые окружают клетку [75, 84, 105, 147]. На активность ММП влияют тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), которые блокируют разрушение внеклеточного матрикса [37]. Под воздействием воспалительных цитокинов усиливается синтез металлопротеиназ, а их источниками являются такие клетки, как макрофаги, фибробласты, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы [37, 44].

Классификация металлопротеиназ по специфичности представлена в таблице 1.

**Таблица 1 - Классификация металлопротеиназ**

| ММП | Альтернативные названия | Субстраты |
|---|---|---|
| ММП-1 | • коллагеназа<br>•коллагеназа фибробластов<br>•межтканевая металлопротеиназа | Коллагены (I, II, III, VII, VIII и X); желатин; аггрекан; протеогликан-связанный белок; α1-антитрипсин/α1-протеиназный ингибитор; α1-антихимотрипсин, ассоциированный с беременностью α2-макроглобулин; L-селектин; IL-1β; сывороточный амилоид А; IGFBP-5; IGFBP-3; ММП-2; -9 |
| ММП-2 | • 72-kDa желатиназа<br>• желатиназа А<br>• коллагеназа типа IV<br>•нейтрофильная желатиназа | Коллагены (I, IV, V, VII, X, XI и XIV); желатин; эластин; фибронектин; ламинин-1 и -5; галестин-3; аггрекан; протеогликан-связанный белок; остеонектин; IL-1β; ААТ; IGFBP-5; IGFBP-3; рецептор фактора роста фибробласта-1; ММП-1;-9;-13 |
| ММП-3 | • стромелизин-1<br>• транзин | Коллагены (III, IV, V, IX); желатин; аггрекан; протеогликан-связанный белок;большой тенасцин -С; фибронектин; ламинин; энтактин; остеонектин;эластин; казеин; ААТ; антитромбин-II; субстанция Р; IL-1β; сывороточный амилоид А; IGFBP-3; фибриноген и стабилизированный фибрин; плазминоген; ММП-1; ММП-2/ТИМП-2 комплекс;ММП-7;-8;-9;-13 |
| ММП-7 | • матрилизин | Коллагены IV и X; желатин; аггрекан; протеогликан-связанный белок; фибронектин и ламинин; нерастворимые фибриллы фибронектина; энтактин; остеонектин; β4 интегрин; эластин; казеин; трансферрин; ААТ; плазминоген; ММП-1; ММП-2; ММП-9; ММП-9/ТИМП-1 комплекс |
| ММП-8 | •нейтрофильная коллагеназа<br>• коллагеназа 1 | Коллагены (I, II, III, V, VII, VIII и X); желатин; аггрекан; ААТ; α2- антиплазмин; фибронектин |
| ММП-9 | • желатиназы>92 kDa<br>• желатиназа В | Коллагены (IV, V, VII, X, XIV); желатин; эластин; галектин-3; аггрекан; протеогликан-связанный белок; фибронектин; остеонектин; ААТ; IL-1β; плазминоген |

***Продолжение таблицы 1***

| | | |
|---|---|---|
| ММП-10 | • стромелизин-2 | Коллагены (III, IV, и V); желатин; казеин; аггрекан; эластин; протеогликан-связанный белок; ММП-1; ММП-8; |
| ММП-11 | • стромелизин-3 | Ферменты человеческого происхождения: ААТ; казеин; IGFBP-1; ламинин, фибронектин, желатин, коллаген IV |
| ММП-12 | •макрофагальная металлоэластаза | Коллаген IV; желатин; эластин и k-эластин; казеин; ААТ; фибронектин; витронектин; ламинин; протеогликан мономер; TNF; фибриноген; фибрин; плазминоген |
| ММП-13 | • коллагеназа 3 | Коллагены (I, II, III, IV, IX, X и XIV); желатин; ингибитор активатора плазминогена 2; аггрекан; фибронектин; остеонектин; ММП-9 |

Известно, что высокий уровень провоспалительных цитокинов может приводить к размягчению и укорочению шейки матки несколькими путями: IL-1β и ФНО-α увеличивают продукцию ферментов - матриксных металлопротеиназ (ММП): ММП-1, ММП-3, ММП-9. В то же время IL-1β снижает экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ. Эти ферменты разрушают волокна коллагена и эластина в межклеточном матриксе шейки матки [29]. Повышение в амниотической жидкости уровней IL-8, ФНО-α под действием липополисахаридов приводит к появлению маточных сокращений [103]. Подобные результаты были получены и в других исследованиях, в которых помимо уровня IL-6 определяли концентрацию ММП-8 в околоплодных водах. Повышение обоих маркеров свидетельствовало о внутриамниотическом воспалении независимо от наличия или отсутствия микробной инвазии [101, 132].

Для более точного прогнозирования риска преждевременных родов рекомендовано определение уровня сразу нескольких биохимических маркеров в сочетании с клиническими признаками угрозы ПР. Так Lee S.M. и соавт. (2016) [111] предложили одновременно определять уровни пяти цитокинов (IL-6, IL-8,

моноцитарный хемотаксический протеин-1, макрофагальный белок воспаления-1, ФНО-α) и пяти металлопротеиназ (ММП-1,ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9).

Имеются данные о повышении уровней матриксных металлопротеиназ у женщин, имеющих в анамнезе ПР [113, 140]. Во время беременности и родов происходит ремоделирование внеклеточного матрикса шейки матки за счёт разрушения коллагеновых волокон и эластина. Ulrich C.C. (2019) провёл эксперимент на лабораторных мышах, применив к ним ингибиторы металлопротеиназ, что отсрочило роды. А также, в этом исследовании использовали очищенные металлопротеиназы 2 и 9, применяя их к участкам миометрия человека, что усилило сократительную активность ткани, в то время как ингибиторы ММП-2 и 9 уменьшали сократительный ответ миометрия [140].

ММП-2 синтезируется преимущественно фибробластами, а также нейтрофилами и макрофагами. Экспрессия ММП-2 постоянна и как правило не усиливается цитокинами или факторами роста. Субстартами для ММП-2 являются коллагены I, IV, V, X типов, желатин, а также фибронектин и некоторые другие белки. За синтез ММП-9 отвечают лейкоциты, макрофаги, фибробласты, а также кератиноциты и моноциты. Экспрессия ММП-9 может усиливаться за счёт повышения активности цитокинов, в том числе ФНО-α. Субстратом для этой металлопротеиназы являются коллагены I и IV типов, нативные коллагены IV, V, VII, X и XI типов, фибронектин, IL-1 и некоторые другие белки. ММП-9 участвует в процессах воспаления, наряду с ММП-2 может обладать как провоспалительной, так и противовоспалительной активностью. ММП-2 совместно с ММП-9 участвуют в деградации коллагена IV типа, главного компонента базальных мембран и желатина (денатурированного коллагена) [107, 149]. Обычно металлопротеиназы синтезируются в небольших количествах. Их экспрессия регулируется цитокинами, гормонами и факторами роста, например IL-1, IL-4, IL-6, трансформирующими факторами роста или ФНО-α. Помимо этого, повреждение или сам инфекционный

агент могут активировать металлопротеиназы. Половые стероиды (эстрогены и прогестерон) также контролируют синтез и активность металлопротеиназ посредством местных регуляторов, в том числе цитокинов. ТИМП подавляют экспрессию этих ферментов. Выделяют 4 типа ТИМП, которые обладают специфичностью к металлопротеиназам, например ТИМП-2 наиболее активен в отношении ММП-2, а ТИМП-1 преимущественно связывается с ММП-9 [66]. Таким образом, для поддержания физиологических процессов в организме человека важен баланс между протеолитической активностью металлопротеиназ и их ингибиторов [80].

Учитывая структурные особенности строения шейки матки, коллагенолиз является основополагающим процессом в механизме формирования ИЦН. Таким образом, изучение металлопротеиназ, как основных энзимов, участвующих в разрушении коллагена, является важным в понимании этиопатогенеза ИЦН.

## Заключение

Таким образом, для улучшения перинатальных исходов у женщин с укороченной шейкой матки, имевших поздние репродуктивные потери беременности, важна и обязательна оценка факторов риска.

Для своевременной диагностики укорочения шейки матки курация беременных должна проводиться согласно приказу МЗ РФ №1130н от 20.10.2020 "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология". При этом тактика ведения в настоящее время предопределена анамнезом пациенток и длиной шейки матки по результатам ультразвуковой цервикометрии. Это позволяет оценить состояние шейки матки в динамике и решить вопрос о проведении инвазивной коррекции ИЦН. Однако, это не всегда

этиологически обосновано, что создаёт предпосылки для поиска новых методов диагностики и подходов к терапии.

В понимании этиопатогенеза ИЦН важно учитывать анатомо-гистологические особенности строения шейки матки. Поэтому акцент следует делать на изучение синтеза и распада коллагена.

Общепризнанным фактом в клинической медицине считается инфекционный генез ИЦН. Однако, это не всегда подтверждается результатами бактериологических исследований. Имеющиеся на сегодня данные склоняются к концепции «стерильного» воспаления, проявляющегося достоверным повышением уровней провоспалительных цитокинов в околоплодных водах как при наличии микробной инвазии, так и без неё. Это говорит о том, что отрицательный результат культуральных методов исследования не исключает инфекционного генеза ИЦН, что свидетельствует о необходимости поиска новых методов диагностики и своевременного принятия решения о проведении антибактериальной терапии при выявлении ИЦН.

В настоящее время верифицированы наиболее специфические и информативные цитокины (IL-6, IL-2) и определена их роль в воспалительном процессе, однако имеющиеся данные не позволяют однозначно ответить на вопрос об адекватности иммунного ответа, что определяется наличием рецепторного комплекса IL-2 (IL-2R) на мембране клеток-мишеней. IL-2R - маркер активации лимфоцитов всей иммунной системы, однако сведений о его роли в формировании ИЦН недостаточно. Также недостаточно данных о роли протеина-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), как о биохимическом маркере ИЦН. Важное значение в процессе распада и синтеза коллагена имеет фибронектин. Однако, при изучении проблем НБ вектор большинства исследований направлен в сторону плодового фибронектина. В то время кае сывороточный фибронектин являяется основным регуляторным белком межклеточного матрикса и повышение

его уровня в крови можно расценивать в качестве маркера деструктивных процессов в тканях. В настоящее время прослежена корреляция его содержания в крови со степенью деструктивных и репаративных процессов в клетках печени и сосудистого эндотелия. Данные же о «поведении» этого маркера при ИЦН в литературе отсутствуют. Важным также следует считать изучение металлопротеиназ, как основных энзимов, участвующих в разрушении коллагена. В настоящее время они мало изучены в акушерстве, но их роль в понимании этиопатогенеза ИЦН трудно переоценить.

Таким образом, существующий в настоящее время так называемый «комплексный» подход к ведению пациенток с укороченной шейкой матки (гестагены, акушерский пессарий, цирклаж) является своеобразным «тормозом» для проведения дифференцированных, патогенетически обоснованных методов диагностики, профилактики и коррекции при данном осложнении беременности, так как проведя все три мероприятия  врач уверен в том, что сделано все. Поскольку шейка матки является иммунокомпетентным органом, в состав которого помимо соединительной ткани входят иммунные клетки, сочетание УЗ-цервикометрии с измерением биохимических маркеров, участвующих в процессах, связанных с ремоделированием шейки матки накануне родов, позволит прогнозировать НБ на ранних этапах и  найти дифференцированные подходы к выбору тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки.

# ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

## 2.1. Распределение обследованных на группы

В исследовании приняли участие 105 беременных женщин в возрасте от 20 до 44 лет со сроком гестации 11-28 недель. Все женщины дали информированное согласие на участие в исследовании на базе акушерского обсервационного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Критерии включения в исследование: наличие одноплодной беременности; наличие инфекционного заболевания урогенитального тракта в анамнезе и/или во время настоящей беременности; укорочение шейки матки, выявленное в результате ультразвукового исследования.

Критерии исключения: многоплодная беременность, женщины, перенесшие хирургическое вмешательство на матке и придатках, органическая патология репродуктивной системы (миома матки, кисты яичников), врождённые пороки развития плода, эндокринные и неврологические заболевания, пороки сердца.

В проспективном наблюдении беременные были разделены на три группы в зависимости от длины шейки матки:

Группа I - 30 беременных – с условно нормальной длиной шейки матки (> 2,5 см);
Группа II - 30 беременных – длина шейки матки 2-2,5 см;
Группа III - 45 беременных – длина шейки матки менее 2 см.

Все беременные прошли полное клинико-лабораторное обследование включающее:

1. Сбор анамнеза;
2. Общий осмотр и акушерско-гинекологический осмотр. В акушерско-гинекологический осмотр входило измерение окружности живота, высоты

стояния дна матки, размеров таза, оценка состояния и развития наружных половых органов, влагалищное исследование, осмотр шейки матки в зеркалах;

3. Ультразвуковое исследование (УЗИ) с трансвагинальной ультразвуковой цервикометрией;

4. В состав клинико-лабораторного обследования входило:

- клинический и биохимический анализы крови с определением маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибронектин, ферритин, альфа-1-антитрипсин, альфа-1-гликопротеид) и цитокинов (интерлейкин-6 и рецептор к интерлейкину-2);
- определение биохимических маркеров прерывания беременности (матриксные металлопротеиназы 2 и 9; протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3);
- исследование гормонов фетоплацентарного комплекса (прогестерон, свободный эстриол, α-фетопротеин, плацентарный лактоген, кортизол);
- общий анализ мочи и бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам;
- микроскопия влагалищного мазка, бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и анализ на флороценоз влагалища методом ПЦР.

Клинический и биохимический анализы крови, определение уровня гормонов ФПК и уровня биохимических маркеров прерывания беременности проводилось трижды за время наблюдения, в сроки гестации: 11-14 недель (первый скрининг), 18 – 22 недели (второй скрининг), 26 – 28 недель.

Всем беременным проводилось ультразвуковое исследование согласно стандартам оказания медицинской помощи. После получения результатов первого

скринингового ультразвукового и биохимического исследования и исключения врожденных пороков развития плода, пациентки подписывали информированное согласие на участие в данном исследовании. Для оценки состояния шейки матки как на амбулаторном, так и на стационарном этапе в ГБУЗ МО МОНИИАГ было проведено ультразвуковое исследование на аппарате Samsung Medison Accuvix V20 с применением конвексного абдоминального датчика C 2-6IC, конвексного вагинального датчика EC 4-9IS.

## 2.2. Клинико-лабораторное обследование беременных

Клинико-лабораторная диагностика включала все необходимые обследования, согласно стандартам оказания медицинской помощи в нашей стране. Все лабораторные исследования проводились в клинико-диагностическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Все анализы крови выполнялись натощак и взятие материала проводилось из локтевой вены в вакуумный шприц. Общеклинические исследования выполнялись на автоматических гематологических анализаторах МЕК-7222 и МЕК-8222. Исследование мочи проводилось на автоматическом анализаторе «Sysmex UX-2000».

Стандартные биохимические исследования крови, а также определение маркеров воспаления (С-РБ, ферритин, α-1-антитрипсин, α-1-гликопротеид) выполнялись на автоматическом анализаторе «OLYMPUS-AU-400». Помимо этого, методом иммуноферментного анализа (ИФА) выполнялось определение маркеров укорочения шейки матки (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3) с применением реагентов фирмы Calbiochem, а также определение ФН и цитокинов (IL-6 и IL-2R) с применением реагентов фирмы Bender Medsystems на анализаторе IMMULITE 2000 XPi согласно инструкции. Кровь для анализа подвергалась отстаиванию в течение 30

минут с последующим центрифугированием в течение 10 минут со скоростью 3000 оборотов в минуту. Кроме того, методом ИФА проводилось определение концентрации гормонов ФПК на анализаторе IMMULITE 2000 XPi.

Взятие материала для бактериоскопического исследования мазка из влагалища производилось одноразовым зондом. Было определено наличие эпителиальных клеток, количество лейкоцитов в поле зрения, наличие патогенной флоры, а именно Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis и Candida albicans. Для бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала производилось взятие материала стерильным одноразовым зондом. Помимо этого было произведено исследование биоценоза влагалища методом ПЦР с помощью амплификатора «DT-prime». Взятие биоматериала для выявления урогенитальных инфекций производилось стерильным одноразовым зондом с последующим помещением в транспортную среду.

## 2.3. Структура экстрагенитальных заболеваний обследованных беременных

Оценив соматический статус обследованных пациенток, было выявлено, что у 42,3% был хронический пиелонефрит, который обострился в данную беременность у 10,5%. В I группе обострение данного заболевания отмечено у 10% беременных, во II группе - у 16,7%, а в III группе - у 6,7%. Одними из наиболее часто встречающихся экстрагенитальных заболеваний были хронические неспецифические заболевания лёгких (ХНЗЛ), выявленные у 29,5% обследованных женщин, из них у 10,5% в данную беременность было обострение. В I группе обострение ХНЗЛ отмечено у 16,7%, во II группе - у 6,7%, а в III группе - у 8,9% обследованных беременных. Также обращает на себя внимание наличие варикозного расширения

вен нижних конечностей у 21,4% обследованных женщин, из них в I группе данное заболевание было у 6,7%, во II группе - у 16,7%, а в III группе - у 17,1% беременных. Таким образом, в I группе наиболее частым экстрагенитальным заболеванием было обострение хронического бронхита (16,7%). Во II группе с одинаковой частотой встречались обострение хронического пиелонефрита и варикозное расширение вен нижних конечностей (16,7%). В III группе наиболее частым экстрагенитальным заболеванием было варикозное расширение вен нижних конечностей (17,1%). Помимо этого, одним из осложнений беременности явился сахарный диабет беременных, который был диагностирован у 49 (46,7%) обследованных пациенток, из них в I группе гестационный сахарный диабет (ГСД) встречался с частотой 46,7%, во II группе - 43,3%, а в III группе - 48,9% (рис. 1).

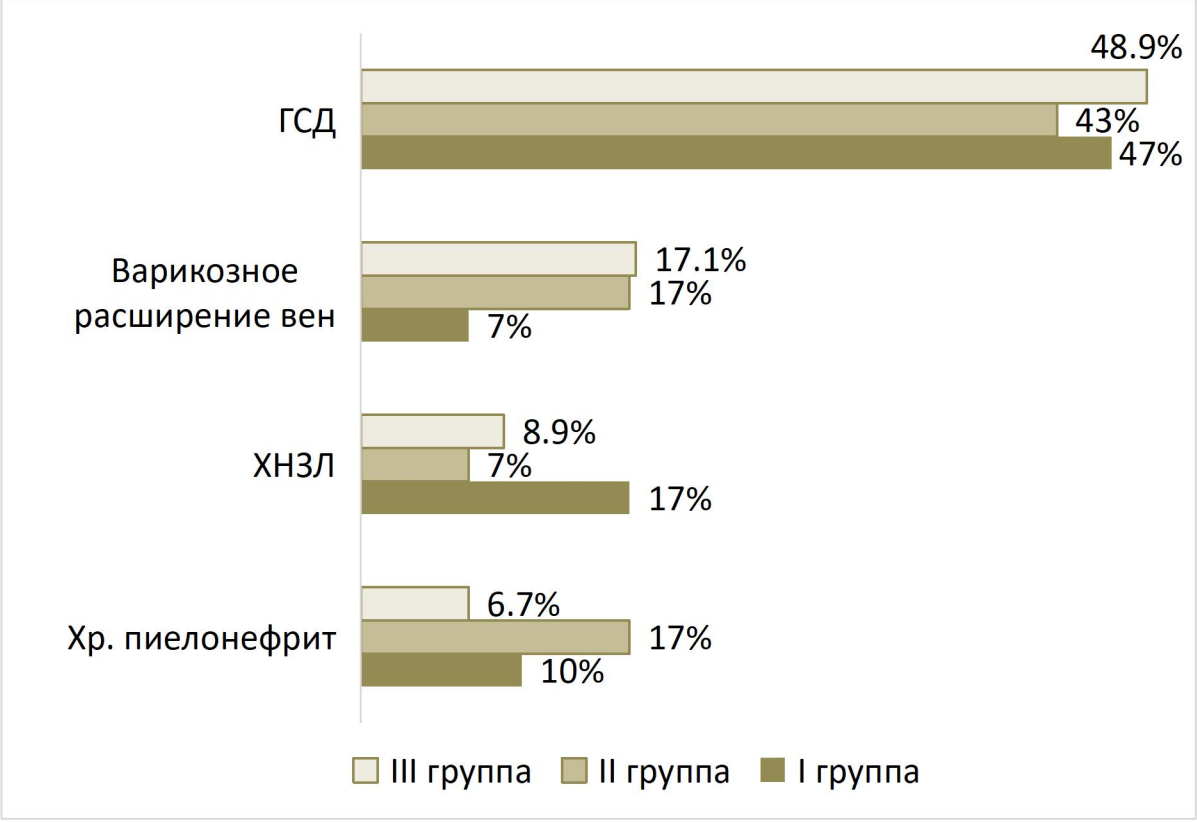


**Рисунок 1 - Экстрагенитальные заболевания беременных**

## 2.4. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза

Анализ паритета беременных показал, что из 105 беременных было 52 (49,5%) первородящих и 53 (50,5%) повторнородящих. В I группе было 17 (56,7%) первородящих и 13 (43,3%) повторнородящих, во II группе первые роды предстояли 14 (46,7%) беременным, а повторные - 16 (53,3%), и в III группе было 21 (46,7%) первородящих и 24 (53,3%) повторнородящих.

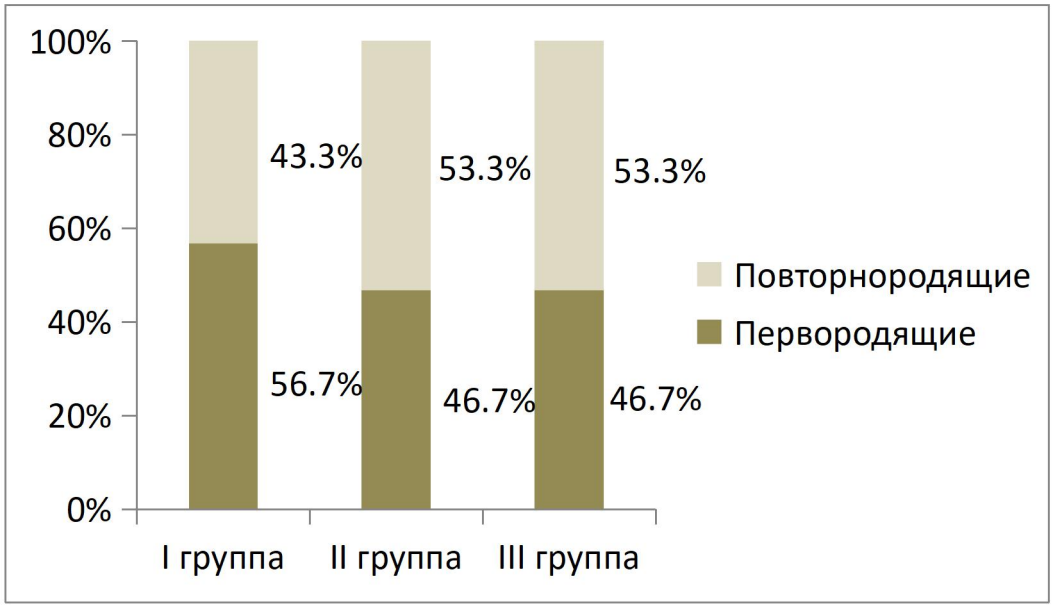


**Рисунок 2 – Паритет обследованных беременных**

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено, что у 20% обследованных женщин предыдущие беременности осложнились ИЦН, а у 19% в анамнезе были поздние выкидыши и/или ПР. Помимо этого, как фактор риска формирования ИЦН, было установлено, что почти у половины обследованных пациенток (48,6%) ранее производилось выскабливание стенок полости матки. В I группе не была выявлена ИЦН в анамнезе, однако у 16,7% были поздние потери (поздний выкидыш и/или ПР), а выскабливание производилось у 43,3%. Во II группе предыдущая беременность осложнилась ИЦН у 23,3%, а у 53,3% были поздние потери беременности, выскабливание стенок полости матки производилось 46,7%. В

III группе акушерско-гинекологический анамнез был отягощён формированием ИЦН у 31,1%, поздними репродуктивными потерями - у 42,2% и выскабливанием стенок полости матки - у 53,3%.

Также по данным анамнеза было установлено, что инфекционными заболеваниями урогенитального тракта до наступления настоящей беременности страдали 88 из 105 (83,3%) обследованных женщин. В I группе урогенитальные инфекции (УГИ) в анамнезе были у 80% беременных, во II группе - у 83,3%, а в III группе - у 86,7%.

Кроме того, все беременные были обследованы на TORCH-инфекции по месту жительства. Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что у 40 (38,1%) беременных имелась хроническая герпесвирусная инфекция, обострение которой в данную беременность, полагаясь на типичную клиническую картину, было отмечено у 16 (15,2%) женщин. В I группе обострение герпесвирусной инфекции было у 20%, во II группе у 16,7% и в III группе у 11,1%.

### 2.5. Особенности течения данной беременности у обследованных женщин

Обращает внимание, что клинические признаки угрозы прерывания беременности, включая повышенный тонус матки, тянущие боли внизу живота и в пояснице отмечены у 58 (55,2%) обследованных беременных: в I группе у 40%, во II группе у 36,7%, а в III группе у 77,8%. Для лечения угрозы прерывания беременности или преждевременных родов пациенткам проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности. Таким образом, с этой целью гексопреналин назначен 51 (48,6%), нифедипин 17 (16,2%), метоциния йодид 13 (12,4%) пациенткам. Помимо этого, 54 (51,4%) беременным с целью нейропротекции для плода проводилась магнезиальная терапия. Все препараты назначались согласно

инструкции к применению с учётом рекомендуемых схем, прописанных в клинических рекомендациях. Распределение по группам представлено в таблице 2.

**Таблица 2 - Проводимая терапия, направленная на пролонгирование беременности**

| | Всего (n=105) | I группа (n=30) | II группа (n=30) | III группа (n=45) |
|---|---|---|---|---|
| Гексопреналин 20 мкг в/в капельно 1 р/д | 51 (48,6%) | 6 (20%) | 14 (46,7%) | 31 (68,9%) |
| Нифедипин 10 мг per os х 3 р/д | 17 (16,2%) | 6 (20%) | 4 (13,3%) | 7 (15,6%) |
| Метоциния йодид 2 мг per os х 2 р/д | 13 (12,4%) | 0 | 4 (13,3%) | 9 (20%) |
| Сульфат магния 25% 30 мл в/в капельно 1 р/д | 54 (51,4%) | 11 (36,7%) | 14 (46,7%) | 29 (64,4%) |

С целью профилактики и коррекции ИЦН все беременные получали микронизированный прогестерон интрвагинально. При наличии и прогрессировании признаков ИЦН применялись инвазивные методы коррекции Акушерский пессарий применён у 37 (35,2%) беременных, а хирургическая коррекция проводилась 40 (38,1%) пациенткам с ИЦН. С учётом особенностей формирования групп наблюдения на основе длины шейки матки, инвазивная коррекция преимущественно проводилась у беременных II и III групп (90% и 91,1%, соответственно), а в I группе большинство беременных получали монотерапию микронизированным прогестероном (70%). Во II группе лидирующим методом коррекции был акушерский пессарий (53,3%), а в III группе - хирургическая коррекция (51,1%) (рис. 3).

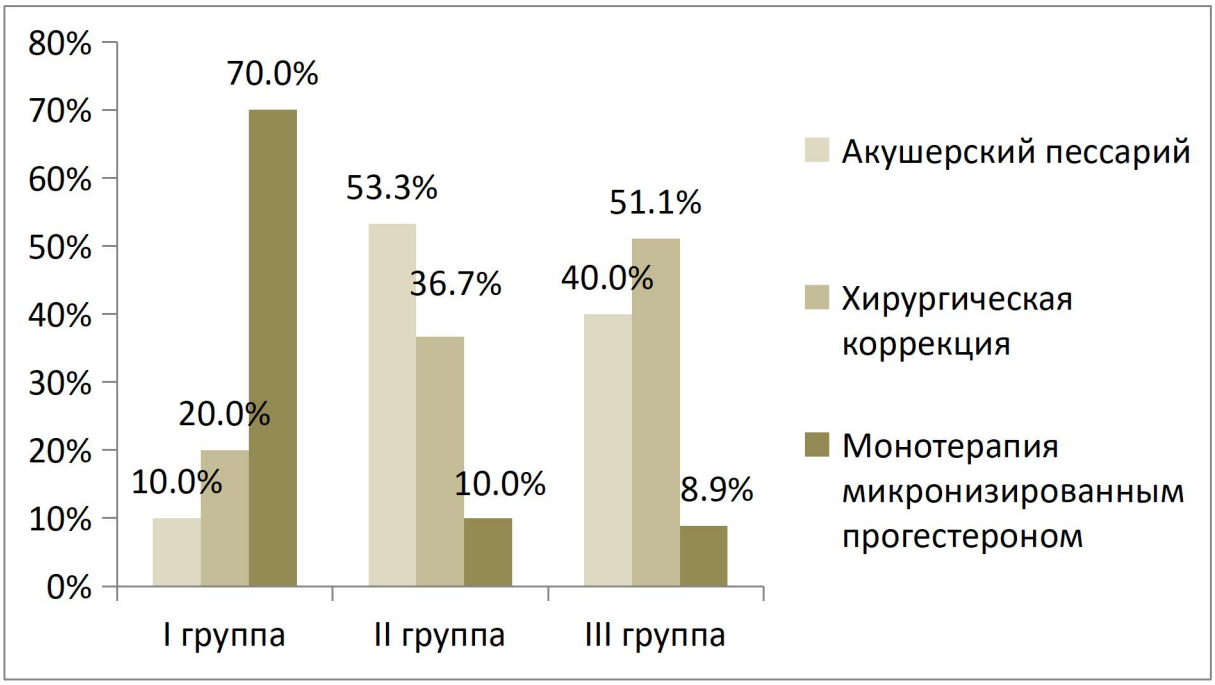


**Рисунок 3 – Лечебные технологии ИЦН**

При оценке исхода беременности у 105 пациенток было отмечено, что роды в срок произошли у 82 (78,1%), у 19 (18,1%) роды были преждевременными, а у 4 (3,8%) произошёл поздний выкидыш. В I группе все пациентки родили в срок, из них у 6,7% (2) было плановое кесарево сечение в связи с тазовым предлежанием плода. Во II группе роды в срок произошли у 76,7% (23), из них кесарево сечение произведено у 16,7% (5) в связи с тазовым предлежанием плода, а у 10% (3) - в связи с острой гипоксии плода в родах. Также во II группе произошло 20% (6) преждевременных родов и 3,3% (1) - поздний выкидыш. В III группе 64,4% (29) женщин родили в срок, из них путём кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием завершилось 11,1% (5) беременностей, а в связи с острой гипоксии плода в родах - у 4,4% (2). Преждевременные роды в III группе произошли у 28,9% (13) женщин, а поздний выкидыш у 6,7% (3).

Следует отметить, что преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) произошёл у 33,3% обследованных женщин, из них у 10% (3) в I группе, у 40% (12)

во II группе и у 44,4% (20) в III группе. Все преждевременные роды и поздние выкидыши сопровождались ПРПО.

По результатам анализа на флороценоз влагалища наиболее часто встречались следующие нозологические единицы: вагинальный кандидоз , при котором в отделяемом из влагалища выявлена Candida albicans у 43 (41%), бактериальный вагинит, преимущественным возбудителем которого была Escherichia coli у 40 (38,1%), а также анаэробный дисбиоз беременных, при котором, в значимом титре выявлялись Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae у 15 (14,3%). Выявленные инфекционные заболевания урогенитального тракта по группам распределились следующим образом: вагинальный кандидоз в I группе был выявлен у 10% обследованных женщин, и с одинаковой частотой встречался во II и III группах - 53,3%; бактериальный вагинит диагностирован у 36,7% пациенток I группы, во II и III группах у 23,3% и 48,9%, соответственно; анаэробный дисбиоз был выявлен в I группе у 20%, во II группе у 10%, а в III группе у 13,3% обследованных беременных (рис. 4).

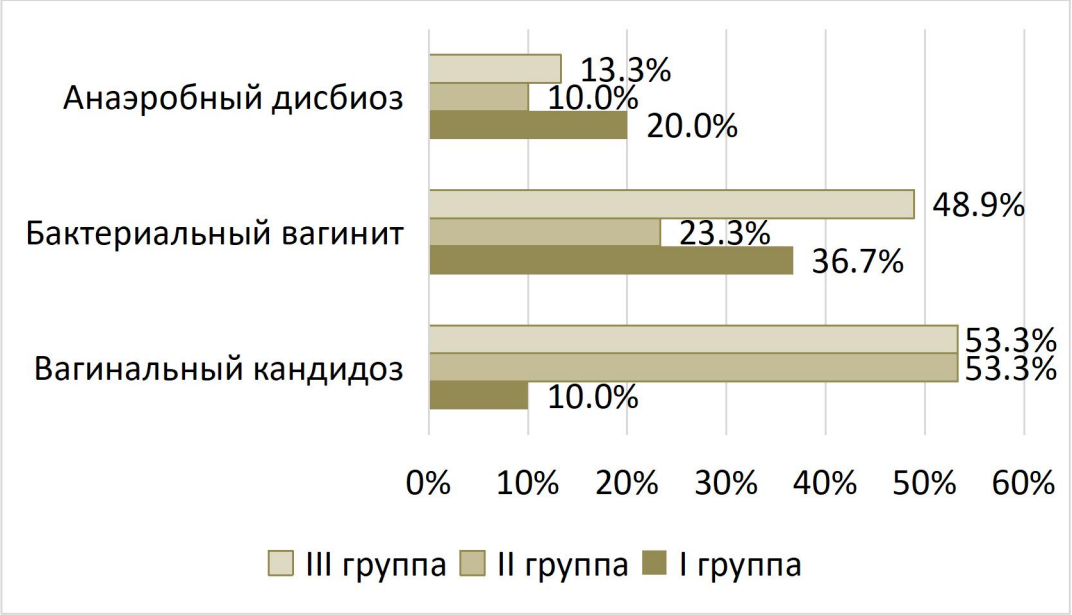


**Рисунок 4 - Урогенитальные инфекции, выявленные у обследованных беременных**

Ещё одним инфекционным осложнением во время беременности была бессимптомная бактериурия, которая встречалась у 43 (41%) из всех обследованных беременных. По результатам бактериологического исследования мочи наиболее часто высевалась Escherichia coli. В I группе бессимптомная бактериурия была выявлена у 8 (26,7%), во II группе у 10 (33,3%), а в III группе у 25 (55,6%) женщин.

Учитывая инфекционный генез ИЦН, а также полученные данные клинико-лабораторного обследования, полагаясь на клинические рекомендации, антибактериальные препараты получали 66 из 105 (62,9%) беременных. В I группе терапия антибиотиками проводилась 11 (36,7%) женщинам, во II группе 21 (70%), и в III группе 34 (75,6%) беременным. Следует отметить, что антибиотикопрофилактику получали все беременные, которым проводилась хирургическая коррекция ИЦН.

Проанализировав полученные данные УЗ-цервикометрии было отмечено, что средняя длина шейки матки в I группе составила 26,5 мм, во II группе 21,5 мм, в III группе 17,1 мм, при этом наибольшее расширение цервикального канала было зафиксировано во II и III группах - до 3 мм. Помимо этого, были изучены и другие признаки, которые наиболее часто сопровождали ИЦН и рассматривались как косвенные признаки врождённой инфекции. Таким образом, «сладж» в области внутреннего зева шейки матки не был выявлен в I группе, а во II и III группах встречался у 26,7%  и у 35,6% женщин, соответственно. Взвесь в околоплодных водах была выявлена в I и II группах в 30% наблюдений, и в III группе у 60% обследованных женщин. Кроме того, у 34 (32,4%) обследованных женщин были обнаружены кисты эндоцервикса по данным УЗИ, из них во II и III группах данная патология была выявлена у 33,3%  пациенток, а в I группе у 30%.

По данным УЗИ также оценивали состояние плаценты, а именно её толщину, поскольку патологическая толщина плаценты также рассматривалась  в качестве косвенного признака врождённой инфекции. Границы нормы оценивали по данным

справочной литературы [42]. Патологически толстая плацента визуализирована у 39 (37,1%) из всех обследованных женщин, из них в I группе у 23,3%, во II группе у 43,3%, а в III группе у 42,2% беременных. Распределение по группам данных УЗ-признаков представлено на рисунке 5.

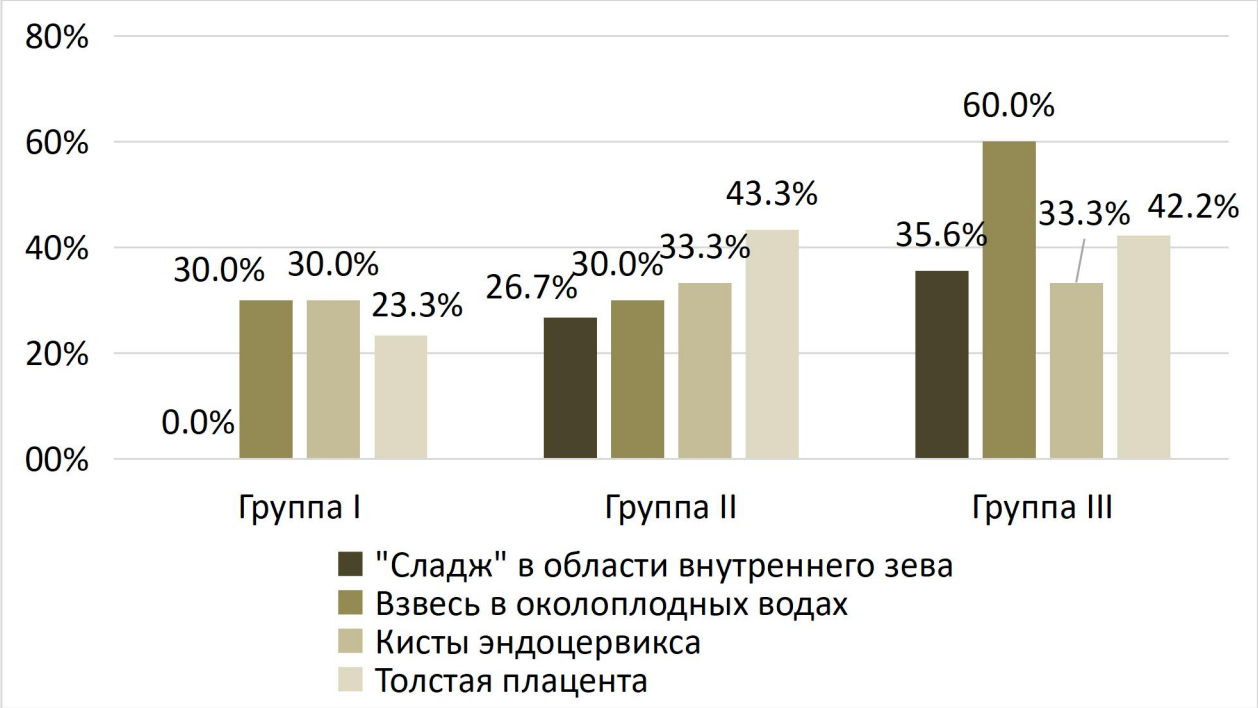


**Рисунок 5 - УЗ-признаки, сопутствующие ИЦН**

Анализируя количество околоплодных вод по данным УЗИ, у 37 (35,2%) было отмечено многоводие, а у 18 (17,2%) беременных маловодие. Таким образом нормальное количество околоплодных вод было у 50 (47,6%) пациенток (табл. 3).

**Таблица 3 - Количество околоплодных вод по данным УЗИ**

| Группы / Кол-во вод | Всего (n=105) | I группа (n=30) | II группа (n=30) | III группа (n=45) |
|---|---|---|---|---|
| Многоводие | 37 (35,2%) | 8 (26,7%) | 12 (40%) | 17 (37,8%)* |
| Маловодие | 18 (17,2%) | 2(6,7%) | 6 (20%) | 10 (22,2%)* |

***Продолжение таблицы 3***

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Нормальное количество околоплодных вод | 50 (47,6%) | 20 (66,7%) | 12 (40%) | 18 (40%) |

Примечание - статистически значимая разница по Z критерию $p<0,05$ между: *I и III группами.

## 2.6. Статистическая обработка данных

Для обработки полученных результатов исследования была создана единая база данных, в которую вводились как количественные параметры, так и качественные. Качественные параметры были закодированы для оценки их взаимосвязи в исследуемых группах. Анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием стандартных программ, таких как Microsoft Word 2010, Microsoft Excel 2010, Statistica 10.

Качественные показатели анализировались с помощью непараметрического метода – расчёт критерия Хи-квадрат, который позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей, а также Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Помимо этого, для оценки качественных параметров был рассчитан Z-критерий, который относится к методам статистической проверки гипотез, основанных на нормальном распределении (проверка нулевой гипотезы).

Для проверки количественных параметров были применены как параметрические методы статистической обработки данных, так и непараметрические. Достоверность различий была проверена с помощью расчёта t-критерия Стьюдента, который позволил сравнить среднее значение выборок при нормальном распределении показателей, а также использовался расчёт U-критерия Манна-Уитни для оценки различий между независимыми выборками.

Для всех числовых значений при нормальном распределении были рассчитаны: M - среднее значение, m - стандартная ошибка среднего значения, σ – стандартное отклонение, максимальное (Max) и минимальное (Min) значения, а также медиана (Me) с расчётом верхнего и нижнего квартилей ($Q_1$ и $Q_3$).

При значении $p<0,05$ (95% доверительный интервал) надёжность интервальной оценки считалась приемлемой, при значении $p<0,01$ (99% доверительный интервал) надёжность интервальной оценки считалась удовлетворительной, а при значении $p<0,001$ (99,9% доверительный интервал) надёжность интервальной оценки считалась высокой.

Помимо этого, для подтверждения или опровержения взаимосвязи признаков, был применён корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции (r) и последующей оценкой силы связи по шкале Чеддока (табл. 4). Отрицательное значение коэффициента корреляции свидетельствует об обратной силе связи признаков.

**Таблица 4 - Шкала Чеддока**

| Коэффициент корреляции | 0,1-0,3 | 0,3-0,5 | 0,5-0,7 | 0,7-0,9 | 0,9-1 |
|---|---|---|---|---|---|
| Сила связи | слабая | умеренная | заметная | высокая | сильная |

# ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЛИНЫ ШЕЙКИ МАТКИ И УРОВНЯ ИССЛЕДУЕМЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИНАМИКЕ.

Критерии постановки диагноза ИЦН просты, однако выявление признаков, свидетельствующих об ИЦН, не всегда своевременно. Трансвагинальная УЗ-цервикометрия является золотым стандартом диагностики ИЦН в современном мире, но возможности её могут быть реализованы с 15-16 недель беременности [82]. В связи с этим поиск более ранних диагностических признаков остаётся актуальным. В данном исследовании в качестве биохимических маркеров укорочения шейки матки рассматриваются матриксные металлопротеиназы (ММП-2, ММП-9) и IGFBP-3. Для ответа на поставленные задачи были изучены уровни исследуемых маркеров в динамике у каждой пациентки. Забор крови для проведения анализа производился трижды - в 11-14 недель, 18-22 недели и 26-28 недель беременности. Цервикометрия проводилась в аналогичные сроки для оценки взаимосвязи с уровнем исследуемых биохимических маркеров укорочения шейки матки.

Полученные результаты подвергались анализу на предмет достоверности различий между группами при каждом визите путём расчёта U-критерия Манна-Уитни, а значимость динамических изменений в каждой группе определялась посредством расчёта t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ был произведён путём расчёта коэффициента корреляции (r) с последующей оценкой значения по шкале Чеддока [38].

## 3.1. Анализ данных трансвагинальной УЗ-цервикометрии.

После определения длины шейки матки при УЗ-цервикометрии был проведён корреляционный анализ со сроком завершения беременности, при котором

коэффициент корреляции составил 0,452, что соответствует умеренной силе прямой связи по шкале Чеддока (табл. 5).

**Таблица 5 - Коэффициент корреляции длины шейки матки и срока родоразрешения**

| Группа | I группа | II группа | III группа |
|---|---|---|---|
| Средняя длина шейки матки, мм | 26,5 | 21,5 | 17,1 |
| Коэффициент корреляции | 0,072 | 0,139 | 0,462 |
| Сила связи | слабая | слабая | умеренная |

Примечания - для расчётов взято среднее значение длины шейки матки за время наблюдения.

Не было отмечено взаимосвязи со сроком родоразрешения при относительно нормальной длине шейки матки (I группа), а также при укорочении шейки матки (20-24 мм) . При этом имелась чёткая тенденция к увеличению коэффициента корреляции при уменьшении длины шейки матки.

Таким образом, ценность цервикометрии для прогноза срока родоразрешения тем точнее, чем более выражены признаки ИЦН. Однако, клиницисты зачастую встречают в своей практике преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных как с признаками ИЦН, так и при условно нормальной длине шейки матки (25-30 мм), особенно при наличии анамнеза, отягощённого по невынашиванию беременности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что длина шейки матки не всегда коррелирует со сроком родоразрешения, что подтверждает актуальность поиска новых диагностических критериев.

### 3.1.1. Ультразвуковые признаки инфекционного генеза ИЦН

Для ответа на поставленные задачи исследования были проанализированы полученные данные цервикометрии и произведена оценка взаимосвязи срока завершения беременности с проводимой терапией при учёте длины шейки матки. Признаками, подтверждающими взаимосвязь ИЦН с инфекционным фактором по данным УЗИ были: «сладж» в области внутреннего зева, взвесь в околоплодных водах, кисты эндоцервикса.

Был проведён корреляционный анализ между УЗ-признаками наличия инфекции и сроком завершения беременности. При наличии «сладжа» в области внутреннего зева средний срок родоразрешения был 33,4 недели, при выявлении взвеси в околоплодных водах - 35,6 нед., а при выявлении кист эндоцервикса срок - 38,3 нед. Преждевременный разрыв плодных оболочек наиболее часто сопровождался наличием взвеси в околоплодных водах во время беременности (18 пациенток). У 13 женщин с ПРПО по данным УЗИ был выявлен «сладж» в области внутреннего зева, а у 4 пациенток с ПРПО были выявлены кисты эндоцервикса. Таким образом прогностически наиболее неблагоприятными УЗ-признаками наличия инфекции при ИЦН были «сладж» в области внутреннего зева и взвесь в околоплодных водах.

Помимо этого, был рассчитан средний срок исхода гестации у пациенток с УЗ-признаками инфекции в зависимости от тактики ведения. У беременных, которым проводилась коррекция ИЦН акушерским пессарием, а по данным УЗИ был выявлен «сладж» в области внутреннего зева и/или взвесь в околоплодных водах, средний срок исхода гестации составил 36,7 недель. У беременных, которым были наложены швы на шейку матки, а по данным УЗИ выявлен «сладж» в области внутреннего зева и/или взвесь в околоплодных водах, средний срок исхода гестации составил 35,7

недель. У беременных с УЗ-признаками инфекции, получающих монотерапию микронизированным прогестероном средний срок родоразрешения составил 38,3 недели.

Принимая во внимание инфекционный фактор формирования ИЦН, а также учитывая клиническую картину и данные клинико-лабораторного обследования, 62,9% беременных проводилась антибактериальная терапия. В ходе исследования была проанализирована взаимосвязь между наличием клинической картины инфекционного заболевания у беременных и УЗ-признаками инфекции, однако коэффициент корреляции составил 0,078, что говорит об отсутствии связи признаков. Также было оценено влияние антибактериальной терапии на срок исхода гестации при выявлении УЗ-признаков инфекции. Стоит отметить, что у беременных с УЗ-признаками инфекции, которые получали антибактериальные препараты, срок исхода гестации был в среднем больше на 1,1 недели беременности.

Принимая во внимание полученные результаты, можно сделать вывод о том, что выявление по данным УЗИ «сладжа» в области внутреннего зева и/или взвеси в околоплодных водах подтверждает наличие инфекционного фактора, влияющего на формирование ИЦН и риск преждевременных родов. Помимо этого, при выявлении УЗ-признаков наличия инфекции, несмотря на отсутствие клинических и лабораторных данных, свидетельствующих об обострении сопутствующих экстрагенитальных или урогенитальных инфекций, показано назначение антибактериальной терапии с целью улучшения перинатальных исходов за счёт увеличения срока пролонгирования беременности. Поскольку пролонгирование беременности даёт возможность провести профилактику РДС новорожденного.

### 3.1.2. Риск формирования ИЦН с учётом акушерско-гинекологического анамнеза

При сборе анамнеза особое внимание было уделено наличию анамнестических факторов риска формирования ИЦН в данную беременность, а именно: ИЦН, поздние выкидыши и/или преждевременные роды, выскабливание стенок полости матки и УГИ в анамнезе. С учётом данных критериев был произведён расчёт средней длины шейки матки в данную беременность и среднего срока завершения данной беременности (табл. 6).

**Таблица 6 - Анамнестические факторы риска формирования ИЦН у обследованных**

| Данные анамнеза | Средняя длина шейки матки, мм | Срок исхода гестации, нед. |
|---|---|---|
| ИЦН | 18,8 | 34,3 |
| Поздние выкидыши и/или ПР | 19,2 | 34,1 |
| Выскабливание стенок полости матки | 21,1 | 36,4 |
| УГИ | 21,3 | 36,8 |

При анализе полученных данных было выявлено, что срок исхода гестации и длина шейки матки больше у беременных с выскабливанием стенок полости матки и УГИ в анамнезе. А поздние выкидыши и/или ПР и ИЦН в анамнезе были ассоциированы с меньшей длиной шейки матки и более ранним сроком родов.

Таким образом, у женщин с поздним выкидышем и/или ПР или ИЦН в анамнезе выше риск укорочения шейки матки в данную беременность и, как следствие, преждевременных родов.

## 3.2. Колебания уровня ММП-2 у обследованных женщин

При первом визите среднее значение уровня ММП-2 в III группе было значимо выше, чем в I группе ($p_{I-III}<0,05$) и во II группе выше чем в I группе ($p_{I-II}<0,05$). При анализе уровня ММП-2 у обследованных женщин при втором визите было выявлено, что показатели этого маркера выше во II и III группах ($p_{I-II}<0,001$, $p_{I-III}<0,001$). К концу второго триместра беременности (третий визит) среднее значение уровня ММП-2 также было достоверно выше во II и III группах ($p_{I-II}<0,001$, $p_{I-III}<0,001$) (табл. 7).

**Таблица 7 - Динамика уровня ММП-2 у обследованных всех групп.**

| Группы / ММП-2, нг/мл | 1 визит | | | 2 визит | | | 3 визит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max |
| I группа n=30 | 106,6± 5,7 | 109 | 74,53-185,6 | 108,5± 5,1 | 103 | 74,25-178,2 | 107,1± 3,6 | 102 | 81,2-145,7 |
| II группа n=30 | 124,8± 4,5* | 126 | 75,78-166,6 | 145,0± 4,2^ | 147 | 87,59-187,9 | 146,8± 4,8^ | 153 | 82,23-190 |
| III группа n=45 | 120,8± 3,4** | 124 | 75,78-155,7 | 139,7± 3,6^^ | 141 | 88,5-188,3 | 143,6± 4,5^^ | 152 | 101,2-191,2 |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p<0,05$ между: * I и II группами, ** I и III группами; $p<0,001$ между: ^ I и II группами, ^^ I и III группами. Референтные значения: 97,5-137,5 нг/мл.

Помимо этого, было произведено сравнение среднего уровня ММП-2 в динамике. В I группе статистически значимой разницы между точками забора крови не было. Концентрация ММП-2 во II группе достоверно выше к концу второго триместра беременности (третий визит) по сравнению с концентрацией ММП-2 в

сыворотке крови обследованных женщин при первом ($p<0,05$) и втором ($p<0,05$) визитах. Сопоставимые данные были получены и в III группе (рис. 6).

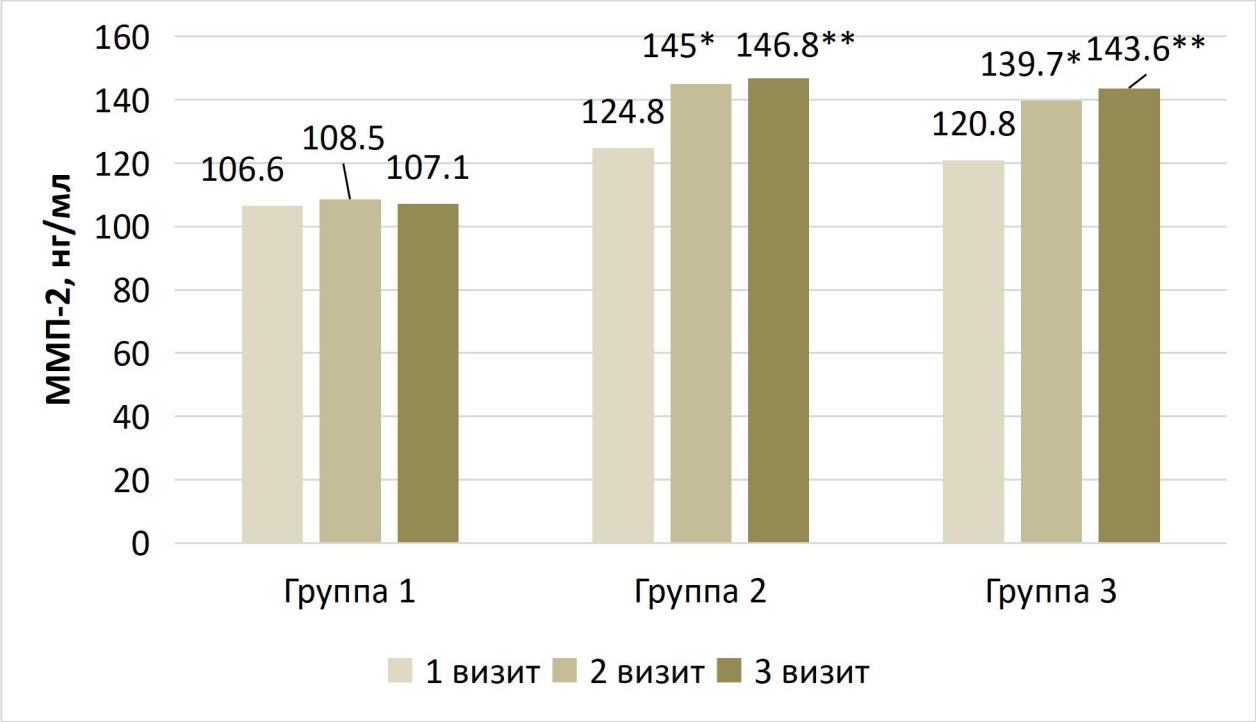


**Рисунок 6 - Среднее значение уровня ММП-2**

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **2 и 3 визитами. Во II группе $p_{1-2,1-3}<0,05$; в III группе $p_{1-2,1-3}<0,001$.

Отмечено повышение концентрации ММП-2 со сроком гестации, о чем свидетельствуют полученные результаты и что послужило основанием для проведения корреляционного анализа. Коэффициент корреляции между уровнем ММП-2 в начале исследования и длиной шейки матки составил -0,259, что соответствует слабой силе обратной связи по шкале Чеддока, а в середине второго триместра соответствует умеренной силе обратной связи ($r_2$= -0,460), в то время как в конце второго триместра беременности отмечена заметная сила обратной связи ($r_3$= -0,514). Коэффициент корреляции между уровнем ММП-2 в начале второго триместра и сроком исхода гестации у обследованных женщин составил -0,211

(слабая сила обратной связи), а в середине ($r_2$= -0,428) и в конце ($r_3$= -0,401) второго триместра беременности соответствует умеренной силе обратной связи.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что повышение уровня ММП-2 в конце второго триместра беременности коррелирует как с длиной шейки матки, так и и со сроком родоразрешения.

### 3.3. Колебания уровня ММП-9 у обследованных женщин

Подобные расчёты были произведены и для ММП-9. При первом визите сравнив уровень средних значений между группами мы выявили, что во II и в III группах в сроке гестации 11-14 недель концентрация ММП-9 в сыворотке крови достоверно выше, чем в I группе ($p_{I-II}$<0,05, $p_{I-III}$<0,05). Изучив уровень ММП-9 у обследованных женщин при втором визите, была выявлена статистически значимая разница также между I и II ($p$<0,001) и между I и III ($p$<0,001) группами. В 26-28 недель беременности среднее значение уровня исследуемого маркера в сыворотке крови также было выше во II и III группах ($p_{I-II}$<0,001, $p_{I-III}$<0,001). Различий по уровню ММП-9 между II и III группами не обнаружено (табл. 8).

**Таблица 8 - Среднее значение уровня ММП-9**

| Группы / ММП-9, нг/мл | 1 визит | | | 2 визит | | | 3 визит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max |
| I группа n=30 | 123,7± 7,0 | 126 | 82,4-217,8 | 126,1± 6,1 | 124 | 87,9-210,7 | 121,3± 4,1 | 117 | 89,3-169,7 |

***Продолжение таблицы 8***

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II группа n=30 | 144,6± 5,2* | 148 | 87,9-193,2 | 167,8± 4,4^ | 173 | 101,2-203,6 | 158,7± 6,4^ | 169 | 96,2-213,7 |
| III группа n=45 | 140,3± 4,2** | 147 | 87,9-190,23 | 160,0± 4,0^^ | 164 | 101,2-207,8 | 159,5± 6,0^^ | 175 | 106,8-211,2 |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p<0,05$ между: * I и II группами, ** I и III группами; $p<0,001$ между: ^ I и II группами, ^^ I и III группами. Референтные значения: 112,7-156,8 нг/мл.

При сравнении среднего уровня ММП-9 в сыворотке крови в динамике в I группе разница между визитами достоверно не различалась. Во II группе средний уровень исследуемого биохимического маркера был достоверно выше при втором визите по сравнению с первым ($p<0,05$). В III группе статистически значимой получилась разница между первым и вторым ($p<0,05$), а также между первым и третьим ($p<0,05$) заборами крови (рис. 7).

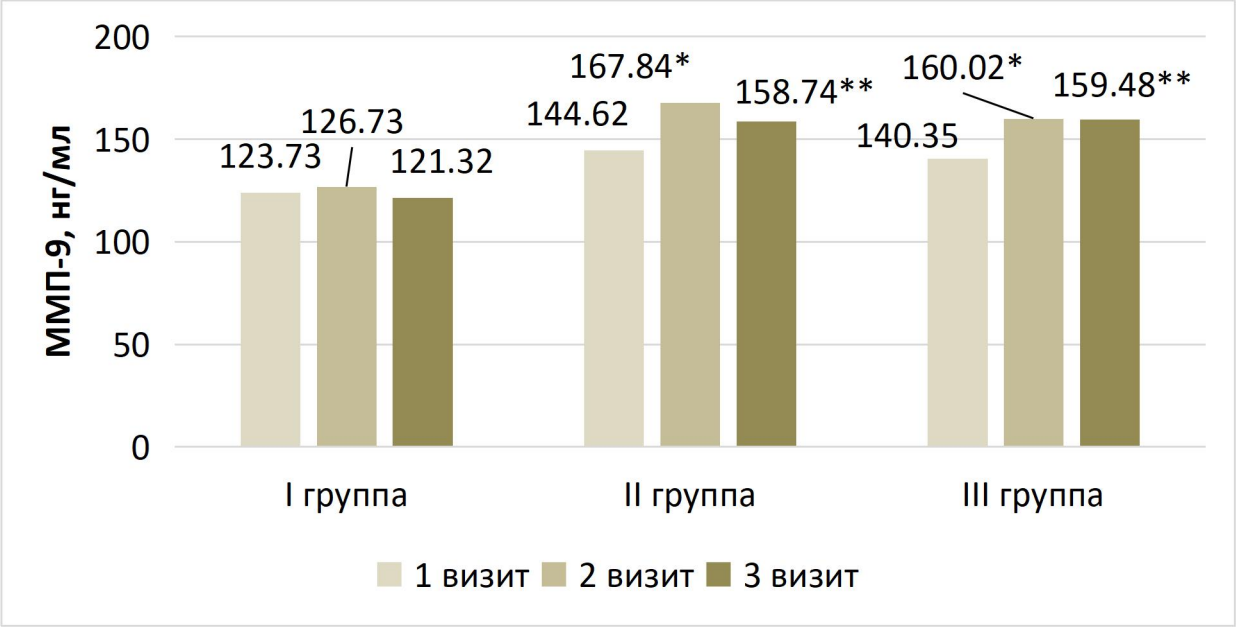


**Рисунок 7 - Сравнение средних значений уровня ММП-9**

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами; во II группе $p_{1-2}<0,05$; в III группе $p_{1-2,1-3}<0,05$.

Коэффициент корреляции между уровнем ММП-9 при первом визите и длиной шейки матки составил -0,261 (слабая сила обратной связи), в то время как при втором ($r_2$= -0,410) и третьем ($r_3$= -0,455) визитах он соответствовал умеренной силе обратной связи. Взаимосвязь концентрации ММП-9 в сыворотке крови и срока исхода гестации соответствует слабой силе обратной связи ($r_1$= -0,209) при первом визите, а при втором и третьем визите - умеренной силе обратной связи ($r_2$= -0,383, $r_3$= -0,476, соответственно).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что средний уровень ММП-9 повышается у женщин с признаками ИЦН (II и III группы) к концу второго триместра беременности, что определяет повышенный риск преждевременных родов при ИЦН.

## 3.4. Колебания уровня протеина-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста у обследованных женщин

Был получен средний уровень IGFBP-3 в сыворотке крови обследованных женщин. В 11-14 недель беременности при анализе уровня IGFBP-3, было выявлено, что статистически значимой была разница между I и II группами ($p<0,05$). При втором заборе крови в ходе исследования отмечено достоверное повышение концентрации IGFBP-3 в III группе ($p_{I-III}<0,001$, $p_{II-III}<0,05$). При третьем визите в сыворотке крови женщин III группы концентрация IGFBP-3 также была достоверно выше ($p_{I-III}<0,001$) (табл. 9).

**Таблица 9 - Уровень IGFBP-3 у обследованных женщин**

| Группы / IGFBP-3, мкг/мл | 1 визит | | | 2 визит | | | 3 визит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max |
| I группа n=30 | 3,1±0,2 | 3,01 | 1,7-5,3 | 3,7± 0,2 | 3,87 | 1,64-5,64 | 4,3± 0,3 | 5,13 | 1,84-5,99 |
| II группа n=30 | 3,9± 0,3* | 3,66 | 0,887-6,9 | 4,4± 0,3 | 4,12 | 1,8-7,3 | 4,9± 0,4 | 5,3 | 0,78-7,56 |
| III группа n=45 | 3,7± 0,2 | 3,6 | 1,4-6,92 | 5,1± 0,1^^ ** | 5,06 | 3,5-7,32 | 5,9± 0,1^^ | 5,95 | 4,1-7,56 |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p<0,05$ между: * I и II группами, ** II и III группами; $p<0,001$ между: ^ I и II группами, ^^ I и III группами. Референтные значения: 2,2-4,8 мкг/мл.

При анализе уровня IGFBP-3 в динамике было выявлено значимое его повышение как в I ($p_{1-3}<0,001$), так и во II ($p_{1-3}<0,05$) группах в конце второго триместра беременности. В III группе отмечено статистически значимое повышение уровня исследуемого маркера во всех трёх контрольных точках измерения ($p_{1-2,\ 1-3,\ 2-3}<0,001$) (рис. 8).

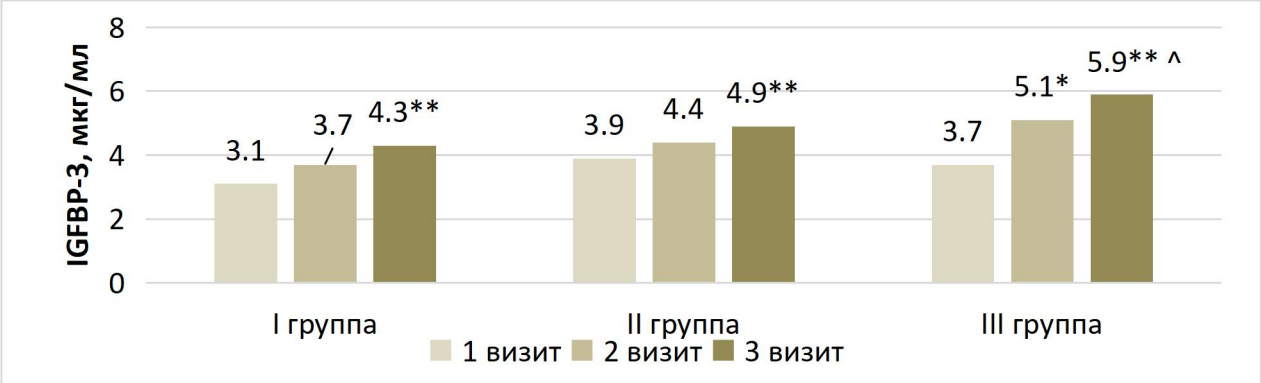


**Рисунок 8 - Сравнение средних значений уровня IGFBP-3**

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами, ^2 и 3 визитами; в I группе $p_{1-3}<0,001$; во II группе $p_{1-3}<0,05$; в III группе $p_{1-2,1-3,2-3}<0,001$.

Корреляционный анализ показал наличие умеренной силы обратной связи между концентрацией IGFBP-3 в сыворотке крови беременных и длиной шейки матки в середине и в конце второго триместра ($r_2$= -0,429, $r_3$= -0,398). Срок родоразрешения также имел зависимость от концентрации IGFBP-3 - умеренная сила обратной связи была выявлена при всех трёх контрольных точках забора крови ($r_1$= -0,431, $r_2$= -0,438, $r_3$= -0,393).

Таким образом, на момент начала исследования уровень IGFBP-3 был выше во II и III группах, однако значимое повышение отмечено лишь во II группе. В ходе исследования при втором и третьем заборах крови уровень исследуемого маркера был достоверно выше в III группе. Наиболее значимое повышение уровня IGFBP-3 в динамике отмечено в III группе.

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня IGFBP-3 в сыворотке крови является прогностически неблагоприятным признаком и ассоциировано с высоким риском ПР при ИЦН.

## 3.5. Цитокиновый статус обследованных женщин

В проведённом исследовании с целью изучения особенностей воспалительного процесса при ИЦН, был исследован уровень цитокинов в сыворотке крови обследованных женщин во втором триместре беременности, а именно уровень IL-6 и IL-2R. Также как и другие биохимические маркеры, цитокины определяли трижды за время наблюдения.

### 3.5.1. Колебания уровня IL-6 у обследованных женщин

В ходе проведённого исследования был отмечен рост уровня исследуемого цитокина, который прямо пропорционален сроку беременности. В 11-14 недель беременности значимой разницы уровней интерлейкина-6 между группами не отмечено. При втором визите наиболее высокое значение IL-6 было в III группе по сравнению с остальными группами ($p_{I-II,\ I-III}$,<0,05). При третьем визите повышение уровня данного цитокина было отмечено во II и III группах по сравнению с I группой ($p_{I-II}$<0,05, $p_{I-III}$<0,001) (табл. 10).

**Таблица 10 - Уровень IL-6 у обследованных женщин**

| Группы / IL-6, пг/мл | 1 визит | | | 2 визит | | | 3 визит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M± m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max |
| I группа n=30 | 1,8± 0,1 | 1,89 | 0,6-2,78 | 1,9± 0,1 | 1,85 | 1,2-2,67 | 2,2± 0,1 | 1,99 | 1,58-3,87 |
| II группа n=30 | 1,9± 0,1 | 1,78 | 0,8-3,1 | 2,3± 0,1* | 2 | 1,62-3,96 | 2,8± 0,2* | 2,35 | 1,75-6,85 |
| III группа n=45 | 1,9± 0,1 | 1,98 | 0,8-3,1 | 2,6± 0,2** | 2,11 | 1,47-5,87 | 3,0± 0,2^ | 2,32 | 1,89-5,87 |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни p<0,05 между: * I и II группами, ** I и III группами; p<0,001 между: ^ I и III группами. Референтные значения: 1,5-2,1 пг/мл.

При анализе показателей в динамике в I группе в конце второго триместра отмечено достоверное повышение IL-6 ($p_{1-3}$<0,05). Во II группе повышение было как при втором, так и при третьем визите ($p_{1-2}$<0,05, $p_{1-3}$<0,001). Наиболее значимый рост уровня IL-6 в ходе исследования был выявлен в III группе ($p_{1-2,1-3}$<0,001) (рис. 9).

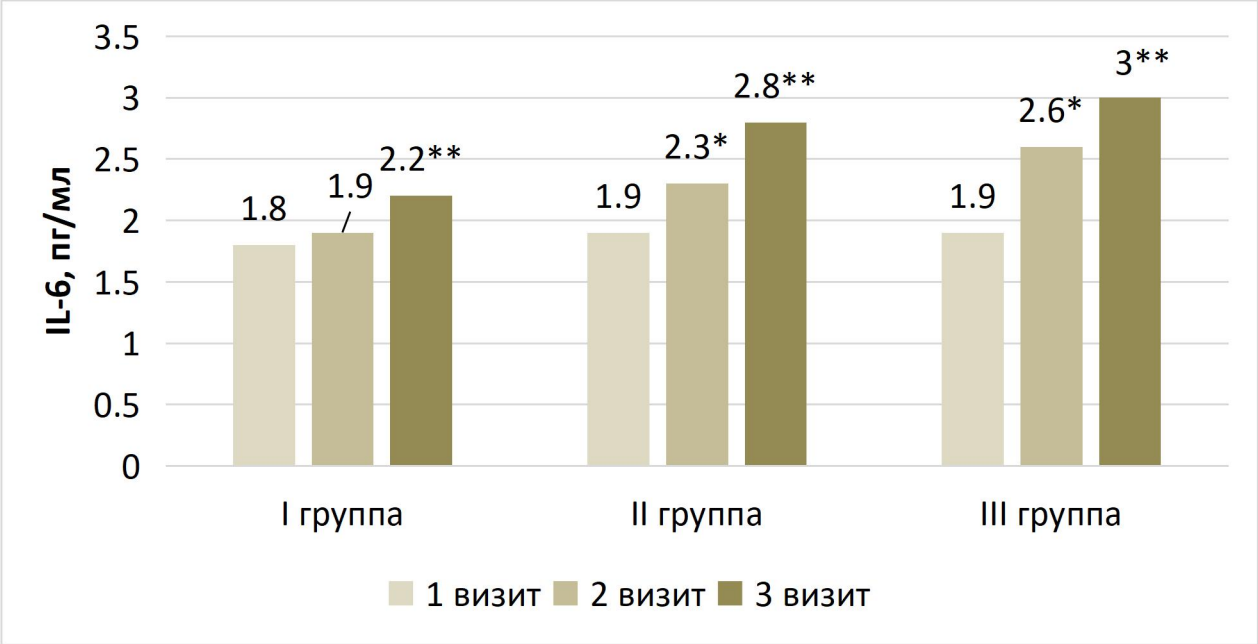


**Рисунок 9 - Сравнение уровня IL-6 по группам в динамике наблюдения**

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами; в I группе $p_{1-3}<0,05$; во II группе $p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,001$; в III группе $p_{1-2,1-3}<0,001$.

Коэффициент корреляции между уровнем IL-6 и длиной шейки матки в середине и в конце второго триместра соответствует умеренной силе обратной связи ($r_2$= -0,448, $r_3$= -0,392). Значимая взаимосвязь концентрации IL-6 и срока исхода гестации была отмечена также в середине и в конце второго триместра беременности ($r_2$= -0,694, $r_3$= -0,384).

Таким образом, обнаружено значимое повышение уровня IL-6 у обследованных с наиболее короткими шейками матки (II и III группы). В III группе в начале исследования уровень IL-6 был выше по сравнению с другими группами, и его рост в динамике обследования также был наиболее отчётливым.

Анализ полученных данных у обследованных всех групп свидетельствует о том, что повышение IL-6 в сыворотке крови у беременных с укорочением шейки

матки в середине второго триместра беременности (18-22 недели) свидетельствует о высоком риске ПР.

### 3.5.2. Колебания уровня IL-2R

Был определён уровень IL-2R и проведена оценка разницы в полученных данных между группами. Следует отметить, что значимой разницы в полученных данных уровня IL-2R при первом визите между группами не было. При повторном визите статистически значимая разница обнаружена между I и II ($p<0,05$) и I и III группами ($p<0,001$). В конце второго триместра повышенные показатели были отмечены у женщин II и III групп по сравнению с I группой ($p_{I-II}<0,05$, $p_{I-III}<0,001$) (табл. 11).

**Таблица 11 - Уровень IL-2R при наличии укорочения шейки матки во время беременности**

| Группы / IL-2R, пг/мл | 1 визит | | | 2 визит | | | 3 визит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max |
| I группа n=30 | 265,1 ±10,4 | 266 | 180-400 | 267,8± 12,4 | 254 | 187-426 | 282,2± 15,4 | 253 | 192-443 |
| II группа n=30 | 276,3 ±19,1 | 251 | 128-526 | 341,7± 22,7* | 311 | 156-631 | 402,8± 26,8* | 377 | 156-656 |
| III группа n=45 | 299± 22,8 | 298 | 111-761 | 383,1± 21,1^ | 340 | 189-741 | 402,5± 18,5^ | 383 | 192-682 |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p<0,05$ между: * I и II группами; $p<0,001$ между: ^ I и III группами. Референтные значения: 223-332 пг/мл.

Сравнение показало, что в динамике исследования в I группе достоверного повышения IL-2R не отмечено. Во II группе повышение показателей было отмечено как при втором, так и при третьем заборах крови ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,001$), однако значимого повышения между второй и третьей точками забора крови не обнаружено. В III группе, также как и во II группе, отмечено повышение в середине и в конце второго триместра беременности ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,001$) (рис. 10).

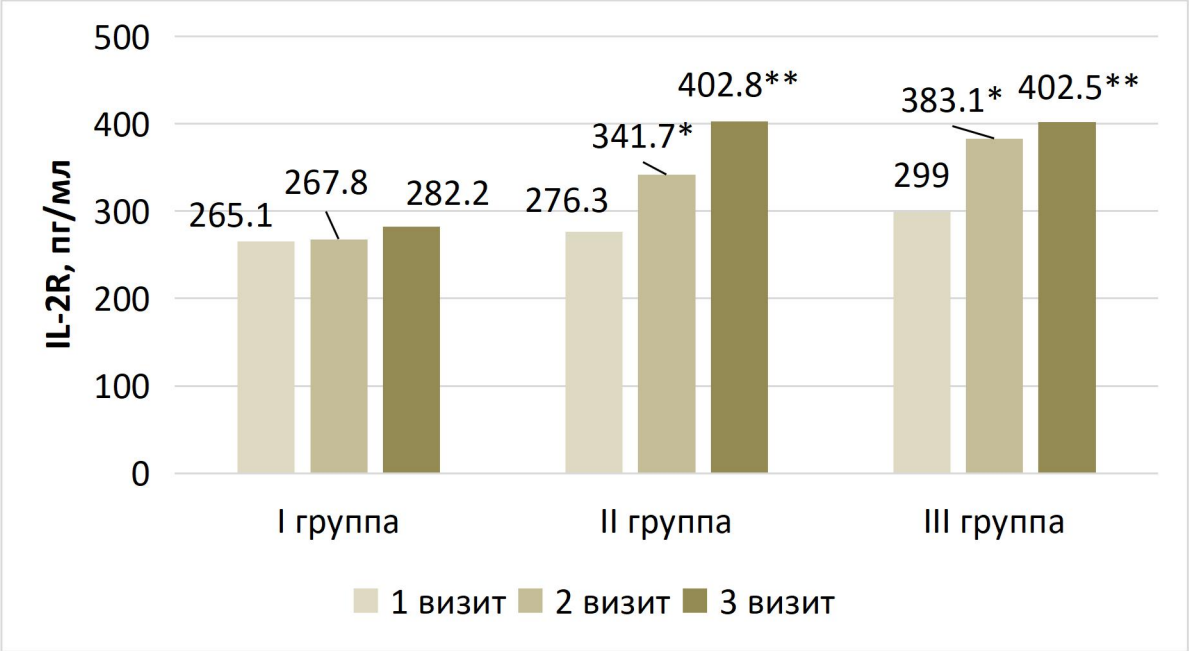


**Рисунок 10 - Сравнение уровня IL-2R по группам в динамике исследования**

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами; во II группе $p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,001$; в III группе $p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,001$.

Корреляционный анализ показал наличие умеренной силы обратной связи уровня IL-2R и длины шейки матки в середине и в конце второго триместра беременности ($r_2$= -0,421, $r_3$= -0,365). Сопоставимые данные были получены при оценке взаимосвязи уровня исследуемого цитокина и срока наступивших родов: в середине и в конце второго триместра беременности значение коэффициента корреляции соответствовало умеренной силе обратной связи ($r_2$= -0,466, $r_3$= -0,393).

Полученные данные свидетельствуют о том, что со сроком гестации увеличивалась концентрация IL-2R у беременных II и III группы.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод о том, что повышение уровня IL-2R в сыворотке крови беременных женщин может свидетельствовать о высоком риске ПР при ИЦН.

### 3.6. Оценка уровней гормонов фетоплацентарного комплекса

Гормоны фетоплацентарного комплекса (ФПК) играют важную роль в развитии беременности, а их уровень влияет на течение беременности и внутриутробное состояние плода [18]. Мы определяли следующие гормоны: прогестерон, свободный эстриол, α-фетопротеин (АФП), плацентарный лактоген, кортизол. Был проведен анализ и сравнение процентных показателей исследуемых гормонов ФПК посредством расчёта t-критерия Стьюдента.

Прогестерон является основным гормоном беременности, который способствует её пролонгированию за счет релаксирующего действия на гладкомышечные клетки миометрия. Уровень прогестерона в 11-12 недель беременности был ниже у женщин III группы, однако на фоне терапии микронизированным прогестероном отмечено его достоверное повышение при третьем визите ($p<0,05$).

Свободный эстриол влияет на синтез простогландинов в клетках эндометрия, которые в свою очередь вызывают маточные сокращения [47]. Помимо этого данный гормон способствует всасыванию холестерина, что необходимо для синтеза прогестерона в плаценте. Свободный эстриол повышается в сыворотке крови женщины к концу беременности. В проведенном исследовании выраженной динамики показателей уровня свободного эстриола в группах не отмечено.

АФП является одним из маркеров состояния плода при беременности [64]. Его повышение при одноплодной беременности может быть признаком как внутриутробной инфекции, так и врожденных пороков развития. В ходе исследования уровень АФП был повышен в середине и в конце второго триместра беременности у пациенток II и III группы ($p_{1-2,1-3}<0,05$), однако к концу второго триместра беременности его уровень не отличался между группами, что может говорить о положительном эффекте от проводимой комплексной терапии.

Плацентарный лактоген в норме повышается со сроком беременности и отражает функцию плаценты [95]. Его резкое снижение является неблагоприятным прогностическим признаком для плода. В данном исследовании достоверного изменения уровня плацентарного лактогена отмечено не было.

Кортизол относится к стрессовым гормонам и его повышение при беременности отмечено при выраженных признаках угрозы прерывания беременности или преждевременных родов, а также накануне родов. Помимо этого, кортизол может быть повышен при остром течении инфекций [19]. Стоит отметить повышение кортизола в сыворотке крови женщин в середине второго триместра во II и III группах по сравнению с I группой ($p_{I-II,I-III}<0,05$), что можно связать с манифестацией клинических признаков угрозы прерывания беременности и укорочением шейки матки (табл.12).

**Таблица 12 – Уровень гормонов ФПК у обследованных женщин**

| | | I группа n=30 | II группа n=30 | III группа n=45 |
|---|---|---|---|---|
| | | M±m | M±m | M±m |
| 1 визит | Прогестерон,% | 102,45±9,1 | 101,2±5,4 | 94,7±5,6** |
| | Эстриол св.,% | 57,1±3,4 | 101,43±22,7* | 111,9±25,8 |
| | АФП,% | 91,84±7,7 | 119,38±10,3* | 130,8±11,0** |
| | Пл. лактоген,% | 174,6±11,6 | 143,67±13,7* | 163,4±15,9 |
| | Кортизол,% | 129,28±5,4 | 115,28±6,9 | 119,2±7,7 |

***Продолжение таблицы 12***

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 2 визит | Прогестерон,% | 97,91±6,0 | 110,72±6,4 | 113,3±6,0 |
| | Эстриол св.,% | 53,87±2,7 | 96,03±23,4* | 118,6±26,2** |
| | АФП,% | 88,51±7,4 | 115,43±12,0* | 124,0±11,2** |
| | Пл. лактоген,% | 155,67±12,1 | 151,07±15,1 | 163,8±16,3 |
| | Кортизол,% | 115,6±7,6 | 115,42±7,9 | 130,6±7,8 |
| 3 визит | Прогестерон,% | 102,58±5,0 | 107,08±7,4 | 100,9±3,3 |
| | Эстриол св.,% | 53,2±2,5 | 71,93±5,0* | 69,4±3,2^ |
| | АФП,% | 89,12±5,9 | 97,54±8,7 | 91,4±5,2 |
| | Пл. лактоген,% | 131,28±10,3 | 131,14±6,8 | 131,9±4,6 |
| | Кортизол,% | 86,39±3,7 | 106,13±5,5* | 107,5±6,1** |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p<0,05$ между: * I и II группами, ** I и III группами; $p<0,001$ между: ^ I и III группами.

Проанализировав полученные данные и проведя корреляционный анализ, значимой связи между уровнем гормонов, длиной шейки матки и сроком исхода гестации выявлено не было. Однако, известно, что прогестерон снижает продукцию ММП, препятствуя ремоделированию шейки матки [92]. В связи с этим мы ориентировались на результаты гормональных исследований, и это позволило увеличивать дозировку микронизированного прогестерона в случае неустойчивой или сниженной гормональной функции ФПК.

## 3.7. Воспалительные изменения в общеклиническом и биохимическом анализах крови

Воспалительный процесс - это местная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение. При воспалении, помимо местного ответа, существует системная реакция организма, которая характеризуется повышением уровня лейкоцитов и усилением синтеза белков острой фазы гепатоцитами, который индуцирован повышением уровня цитокинов [10]. Учитывая,

что ИЦН является следствием инфекционного процесса и то, что в данном исследовании было выявлено повышение уровня цитокинов в III группе, было решено изучить уровень «реактантов острой фазы воспаления» в сыворотке крови обследованных женщин. К «реактантам острой фазы» (белки острой фазы), которые были рассмотрены в исследовании относятся: фибронектин, С-реактивный белок, ферритин, α-1-антитрипсин (AAT), α-1-гликопротеид (AAG) [10]. Фибронектин взаимодействует с коллагеном и регулирует сборку коллагеновых фибрилл. А при воспалении фибронектин обсепечивает связь фибробластов с фибриллярными структурами клетки [12]. Исследование концентрации белков острой фазы целесообразно для оценки выраженности течения инфекционного процесса, учитывая тенденцию к асептическому воспалению и всё более частым отрицательным результатам культуральных методов исследования [4, 58].

### 3.7.1. Анализ уровня лейкоцитов в сыворотке крови обследованных женщин

В клиническом анализе крови особое внимание было уделено уровню лейкоцитов. Стоит отметить, что лейкопении не было ни у одной пациентки. Лейкоцитоз был отмечен у 21 (20%) женщин. Из них у 7 (6,7%) повышение уровня лейкоцитов совпало с обострением пиелонефрита, у 5 (4,5%) с обострением хронического бронхита. У 9 (8,6%) пациенток не было клинических признаков острого течения инфекционного заболевания. Распределение по группам и уровень лейкоцитоза представлены в таблице 13 и на рисунке 11.

**Таблица 13 - Средний уровень лейкоцитоза у обследованных женщин**

| Группа / Инфекц. заб- | О. пиелонефрит | О. бронхит | Нет клинической картины |
|---|---|---|---|
| I группа | $12,3x10^{12}$/л n=1 | $12,5x10^{12}$/л n=2 | $12,4x10^{12}$/л n=2 |

***Продолжение таблицы 13***

| | | | |
|---|---|---|---|
| II группа | $12,6x10^{12}$/л<br>n=3 | $12,5x10^{12}$/л<br>n=1 | $12,7x10^{12}$/л<br>n=3 |
| III группа | $12,9x10^{12}$/л<br>n=3 | $12,4x10^{12}$/л<br>n=2 | $12,8x10^{12}$/л<br>n=4 |

**Рисунок 11 - Лейкоцитоз в группах**

Помимо этого, был рассчитан коэффициент корреляции (r) между уровнем лейкоцитов у обследованных женщин и длиной шейки матки, который составил -0,195. Также был рассчитан коэффициент корреляции между уровнем лейкоцитов и сроком исхода гестации, который составил -0,152. Оба полученных значения соответствуют слабой силе обратной связи по шкале Чеддока.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что повышение уровня лейкоцитов в периферической крови не является предиктором или маркером досрочного завершения гестации, а лейкоцитоз не относится к диагностическим критериям ИЦН.

### 3.7.2. Колебания уровня фибронектина у обследованных женщин

Уровень ФН, как и других острофазовых белков, у обследованных женщин был исследован во втором триместре беременности. В 11-14 недель беременности

концентрация ФН была достоверно выше во II и III группах ($p_{I-II}<0,05$, $p_{I-III}<0,001$), а также отмечено повышение в III группе по сравнению со II ($p_{II-III}<0,05$). При втором визите уровень ФН у обследованных женщин во всех группах достоверно не отличался, также как при третьем визите (табл. 14).

**Таблица 14 - Среднее значение уровня ФН**

| Группы / ФН, мг/дл | 1 визит | | | 2 визит | | | 3 визит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max |
| I группа n=30 | 563,8±28,5 | 544 | 367-854 | 711,7±25,6 | 723 | 543-1056 | 808,7±22,9 | 816 | 630-1087 |
| II группа n=30 | 650,4±24,7* | 644 | 442-996 | 763,2±28,4 | 702 | 496-1050 | 774,9±43,4 | 775 | 397-1309 |
| III группа n=45 | 721,0±23,3^ ** | 767 | 385-946 | 739±22,9 | 765 | 447-1026 | 787,3±32,9 | 803 | 401-1294 |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p<0,05$ между: * I и II группами, ** II и III группами; $p<0,001$ между: ^ I и III группами. Референтные значения: 543-776 мг/дл.

При оценке показателей в динамике в I группе статистически значимой получилась разница между всеми точками забора крови ($p_{1-2,1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,05$). Во II группе также отмечено достоверное повышение концентрации ФН в сыворотке крови к 28 неделе беременности ($p_{1-2,1-3}<0,05$). В III группе в динамике достоверные различия отсутствовали (рис. 12).

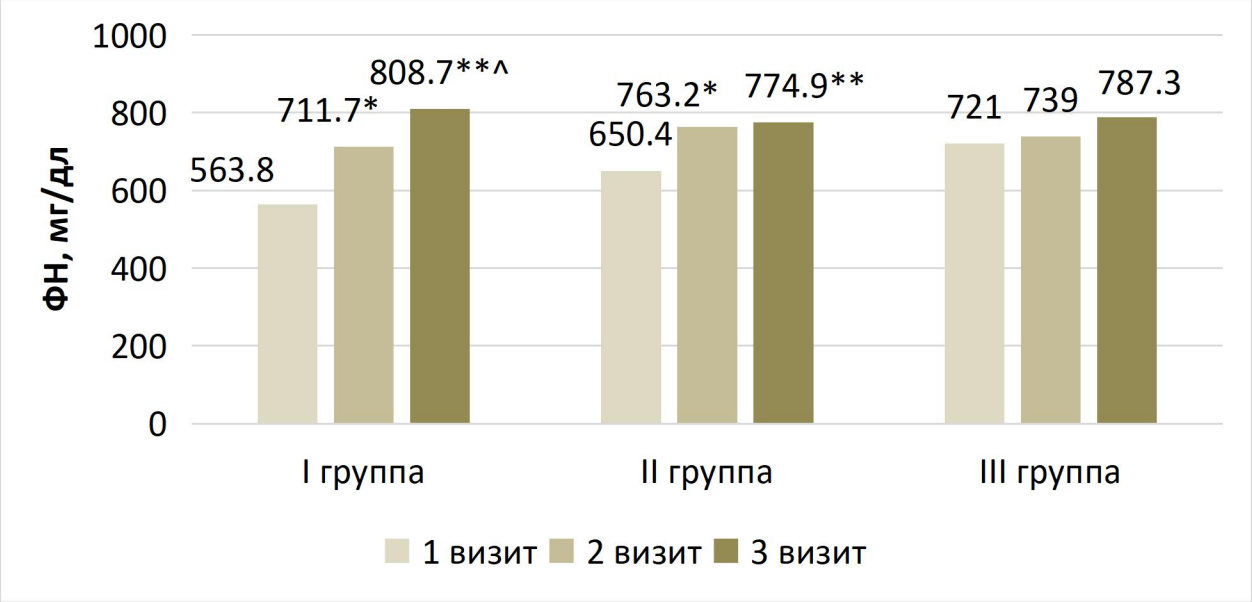


**Рисунок 12 - Изменение уровня ФН в динамике у обследованных женщин**

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между: *1 и 2 визитами, **1 и 3 визитами, ^2 и 3 визитами. В I группе $p_{1-2,1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,05$; во II группе $p_{1-2,1-3}<0,05$.

Корреляционный анализ концентрации ФН в сыворотке крови обследованных женщин и длины шейки матки, свидетельствует об умеренной силе обратной связи в начале исследования ($r_1= -0,436$), однако взаимосвязи при последующих анализах крови отмечено не было ($r_2= 0,056$, $r_3= 0,114$). Значимой связи между уровнем ФН и сроком родоразрешения обнаружено не было ($r_1= -0,183$, $r_2= 0,234$, $r_3= 0,235$).

На момент начала исследования уровень ФН был значимо выше во II и III группах. Однако, в ходе исследования при втором и третьем заборах крови значимого повышения уровня исследуемого белка в группах не было.

Учитывая имеющиеся данные, повышенный уровень ФН может быть ранним маркером формирования ИЦН. Однако, принимая во внимание слабую связь с длиной шейки матки в более поздних сроках гестации, решено было провести корреляционный анализ между концентрацией ФН в сыворотке крови и длиной шейки матки в зависимости от вида коррекции ИЦН. Умеренная сила обратной связи

между уровнем ФН и длиной шейки матки отмечена у женщин, которым были наложены швы на шейку матки ($r_1$= -0,431), в то время как у женщин на монотерапии микронизированным прогестероном отмечена значимая сила обратной связи ($r_1$= -0,654), как и у беременных, которым был установлен акушерский пессарий ($r_1$= -0,533).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что повышение концентрации ФН в сыворотке крови в начале второго триместра беременности может быть ассоциировано с высоким риском формирования ИЦН.

### 3.7.3. Концентрация С-РБ в сыворотке крови обследованных женщин

Были проведены многочисленные исследования, направленные на изучение концентрации С-РБ при преждевременных родах с целью их прогнозирования и риска развития гнойно-септических осложнений. Однако, данных о прогностической ценности уровня С-РБ в сыворотке крови как предиктора невынашивания беременности по причине ИЦН недостаточно.

Полученные данные были проанализированы путём расчёта U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Отмечено повышение уровня С-РБ при третьем визите в III группе, по сравнению с I ($p<0,05$) и II ($p<0,05$) группами. Однако не было отмечено значимых изменений уровня С-РБ в динамике ни в одной из групп (рис. 13).

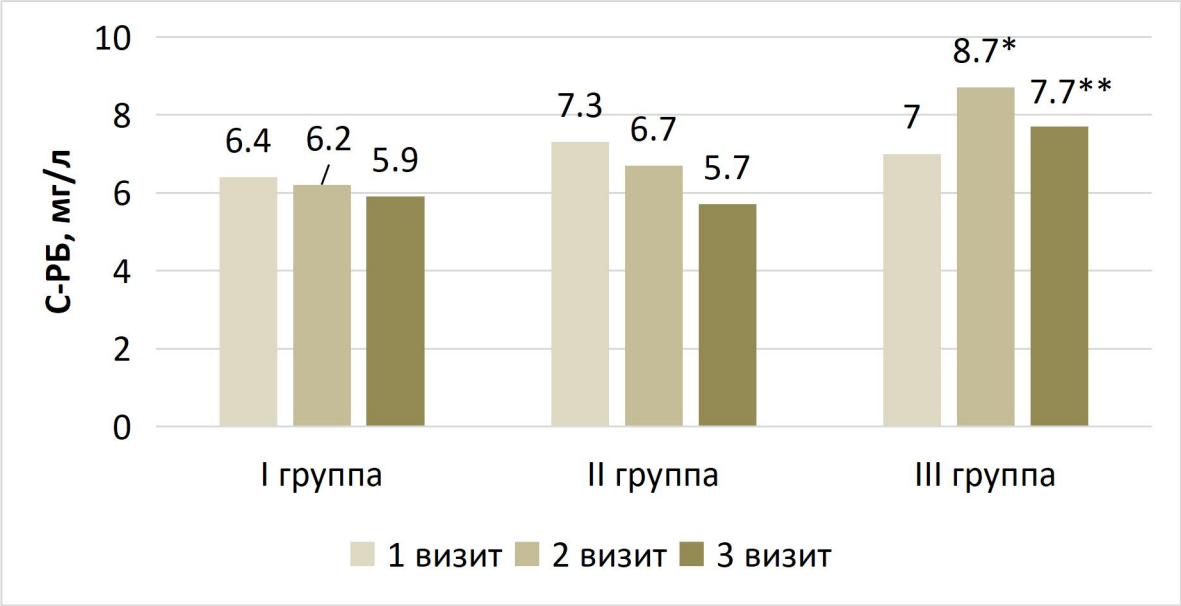


**Рисунок 13 - Уровень С-РБ в динамике обследования у беременных всех групп**

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни между: *I и II группами, **I и III группами. Референтные значения: 0-5,0 мг/л.

Помимо этого, был рассчитан коэффициент корреляции между уровнем С-РБ в сыворотке крови на всех этапах обследования во втором триместре беременности и длиной шейки матки ($r_1$= 0,039, $r_2$= -0,153, $r_3$= -0,132), что говорит об отсутствии связи между признаками. Корреляционный анализ уровня С-РБ и срока исхода гестации также не выявил наличия связи между признаками.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень С-РБ в сыворотке крови женщин во втором триместре беременности не является достоверным прогностическим признаком преждевременных родов при короткой шейке матки.

### 3.7.4. Концентрация ферритина в сыворотке крови обследованных женщин

В физиологических условиях ферритин отражает запасы железа в организме. Однако, при остром воспалительном процессе уровень ферритина в сыворотке крови резко возрастает [68]. Синтез ферритина, как и синтез С-РБ индуцируют цитокины. В литературе представлены данные о прогностической ценности определения сывороточного ферритина как предиктора преждевременных родов, однако данных о концентрации ферритина в сыворотке крови беременных женщин с ИЦН недостаточно [67, 146]. В данном исследовании был рассчитан средний уровень ферритина у беременных женщин с укорочением шейки матки (табл. 15).

**Таблица 15 - Средний уровень ферритина у обследованных женщин**

| Группы / Фер-ритин, мкг/л | 1 визит | | | 2 визит | | | 3 визит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max |
| I группа n=30 | 25,5± 3,0 | 17,8 | 6,78-65,4 | 27,6± 4,3 | 18,6 | 5,56-91,7 | 30,9± 4,8 | 21 | 4,6-99,7 |
| II группа n=30 | 21,8± 3,7 | 14 | 2,49-69,41 | 19,35± 5,9 | 18,4 | 5,93-134,2 | 33,8± 6,7* | 20,1 | 4,4-156,3 |
| III группа n=45 | 42,0± 5,9 | 24,9 | 5,5-156,3 | 50,9± 11,4 | 26,2 | 7,13-319,8 | 68,2± 23,7** | 23,1 | 8,99-584,9 |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p<0,05$ между: * I и II группами, ** II и III группами. Референтные значения: 10-300 мкг/л.

На 1 и 2 визитах обследования достоверных различий концентрации ферритина в сыворотке крови беременных женщин во всех группах не было. Отмечено, что уровень ферритина во II и III группах в конце второго триместра был выше ($p_{I-II,II-III}<0,05$). В динамике достоверного увеличения концентрации ферритина не выявлено ни в одной группе (рис. 14).

Коэфициент корреляции между уровнем ферритина и длиной шейки матки свидетельствует о слабой силе обратной связи в середине и в конце второго триместра беременности ($r_2$= -0,202, $r_3$= -0,296). Корреляционный анализ уровня ферритина и срока исхода гестации в проведённом исследовании показал отсутствие связи между исследуемыми признаками ($r_1$=0,037, $r_2$=0,041, $r_3$=0,042).

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что концентрация ферритина не является прогностически ценной для определения риска преждевременных родов при короткой шейке матки.

### 3.7.5. Концентрация α-1-антитрипсина (AAT) и α-1-гликопротеида (AAG) в сыворотке крови обследованных женщин

α-1-антитрипсин как белок острой фазы участвует в ингибировании протеаз, которые высвобождаются после активации нейтрофилов и макрофагов при воспалении. AAT обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью за счёт влияния на цитокиновый профиль и миграцию лейкоцитов [21, 41].

AAG повышается в организме при острофазовом ответе и обладает широким спекторм функциональной активности [34]. Синтез альфа-1-гликопротеида гепатоцитами напрямую зависит от уровня глюкокортикоидов и лейкоцитов. В

литературе имеются данные, что его активность повышается во время беременности и при хроническом воспалении [34].

В данном исследовании ААТ и AAG были рассмотрены как ранние маркеры воспалительного ответа, и был рассчитан их средний уровень. Анализ полученных данных не показал значимой динамики концентрации AAG в сыворотке крови у обследованных женщин. А средний уровень ААТ представлен в таблице 16.

**Таблица 16 - Средний уровень ААТ у обследованных женщин**

| Группы / ААТ, г/л | 1 визит | | | 2 визит | | | 3 визит | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max | M±m | Me | Min-max |
| I группа n=30 | 2,7± 0,1 | 2,79 | 2,12-3,1 | 2,5± 0,1 | 2,56 | 1,97-3 | 2,5± 0,1 | 2,55 | 1,73-3,5 |
| II группа n=30 | 2,6± 0,1 | 2,59 | 1,67-3,4 | 2,6± 0,1 | 2,53 | 1,73-3,8 | 2,8± 0,1* | 2,78 | 2,04-3,67 |
| III группа n=45 | 2,6± 0,1 | 2,72 | 1,67-3,4 | 2,6± 0,1 | 2,7 | 1,67-3,27 | 2,9± 0,1^ | 2,9 | 2,04-3,59 |

Примечания - статистически значимая разница по U-критерию Манна-Уитни $p<0,05$ между: * I и II группами; $p<0,01$ между: ^ I и III группами. Референтные значения: 0,9-2,0 г/л

При первом и втором визитах не было отмечено значимой разницы уровня исследуемого маркера ни в одной из групп. Средний уровень ААТ был значимо выше в конце второго триместра беременности во II и III группах по сравнению с I группой ($p_{I-II}<0,05$, $p_{I-III}<0,01$). В динамике достоверное повышение концентрации ААТ отмечено во II ($p_{1-3,2-3}<0,001$) и в III ($p_{1-3,2-3}<0,001$) группах (рис. 14).

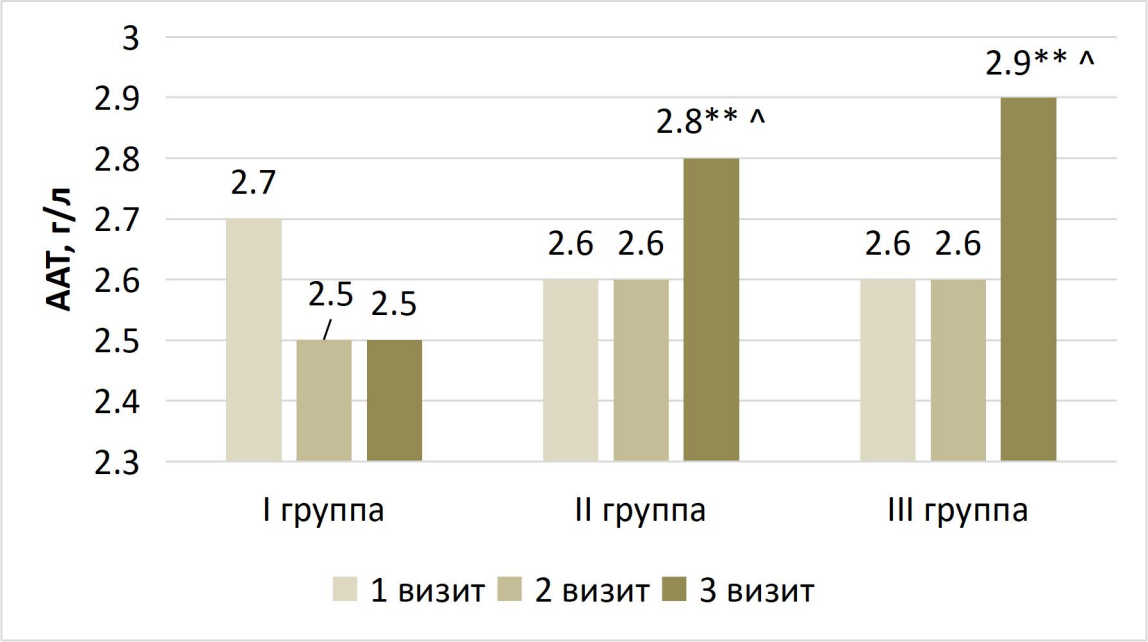


**Рисунок 14 - Сравнение средних значений уровня ААТ**

Примечания - статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента между $p<0,001$: **1 и 3 визитами, ^ 2 и 3 визитами; во II группе $p_{1-3,2-3}<0,001$; в III группе $p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,01$.

При оценке взаимосвязи концентрации ААТ в сыворотке крови беременных и длины шейки матки отмечена умеренная сила обратной связи в конце второго триместра беременности ($r_3$= -0,341), в то время как в начале и в середине исследования связи не было, или она была незначительной ($r_1$=0,043, $r_2$= -0,165). Корреляционный анализ показал умеренную силу обратной связи по шкале Чеддока ($r_3$= -0,304) между средним уровнем ААТ и сроком исхода гестации в конце второго триместра беременности, а в начале и в середине коэффициент корреляции соответствовал слабой силе обратной связи ($r_1$= -0,109, $r_2$= -0,178).

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня ААТ у женщин с ИЦН к концу второго триместра беременности можно рассматривать как прогностически неблагоприятный признак, а именно, как повышенный риск ПР.

### 3.8. Оценка состояния новорожденных в группах обследованных женщин

Сравнение новорожденных заключалось в оценке состояния по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах жизни и оценке массо-ростовых показателей при рождении. Так как высокий риск восходящей инфекции при ИЦН предрасполагает к внутриутробному инфицированию плода были проанализированы признаки врождённой инфекции (табл. 17).

**Таблица 17 - Перинатальные исходы**

| Группы | Масса, г (M) | Длина, см (M) | Апгар, 1-я -5-я минуты | Внутриутробная пневмония, % (n=8) |
|---|---|---|---|---|
| I группа n=30 | 3119±71,7 | 49,4±0,3 | 8-9 | 0 |
| II группа n=30 | 3263,1±104,9 | 48,3±1,0 | 7,65±0,3 - 8,67±0,3 | 6,7% (n=2) |
| III группа n=45 | 2925,7±150,9 | 47,2±1,5 | 7,54±0,3 - 8,52±0,3 | 13,3% (n=6) |

В I группе средняя масса новорождённых при рождении составила 3119±71,7 грамм, а длина - 49,4±0,3 см. Маловесных детей для срока гестации в I группе не было. Оценка состояния по шкале Апгар у всех новорождённых I группы составила 8 и 9 баллов (1-я и 5-я минуты, соответственно). Признаков врождённой инфекции отмечено не было.

Во II группе средняя масса новорождённых составила 3263,1±104,9 грамм, средняя длина - 48,3±1,0 см. У одного ребёнка был малый вес для гестационного возраста. Средняя оценка состояния по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни составила 7,65±0,3 баллов, на 5-ой минуте - 8,67±0,3 баллов. Средняя масса детей рождённых преждевременно (n=6) в этой группе составила 2401,7±42,2 грамм. Все ПР в этой

группе были поздними (34-36,6 недель). У двоих детей развились признаки внутриутробной пневмонии, из них один ребёнок был рождён преждевременно. Проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) новорождённым не требовалось.

Средняя масса новорождённых в III группе составила 2925,7±150,9 грамм, средняя длина - 47,2±1,5 см. Средняя оценка состояния по шкале Апгар на 1-ой минуте - 7,54±0,3, на 5-ой минуте 8,52±0,3 баллов. Масса детей рождённых преждевременно (n=13) в среднем составила 2096±67,3 грамма. В структуре ПР этой группы было двое очень ранних (до 27 недель 6 дней беременности), двое ранних (28-30 недель 6 дней беременности) и 9 поздних ПР. В III группе признаки внутриутробной пневмонии были у 6 новорождённых: у 5 недоношенных детей и у 1 доношенного. ИВЛ проводилась четырём недоношенным, остальным детям, рождённым преждевременно, проводилась кислородотерапия.

Сравнение перинатальных исходов было проведено как между группами, так и внутри каждой группы в зависимости от способа коррекции ИЦН путём расчёта t-критерия Стьюдента и критерия Хи-квадрат Пирсона. Средняя масса детей при рождении между группами не имела статистически значимых отличий ($p_{I-II,I-III,II-III}>0,05$). Оценка состояния по шкале Апгар в I группе была достоверно выше ($p_{I-II,I-III}<0,05$, $p_{II-III}>0,05$). Внутриутробная пневмония достоверно чаще встречалась в III группе ($p_{I-III}<0,05$, $p_{I-II,II-III}>0,05$).

В I группе средняя масса детей, рождённых от женщин, которые получали монотерапию прогестероном, была больше, однако разница не была статистически значимой ($p>0,05$). Во II группе статистически значимой разницы между массой детей не отмечено. Однако, у детей, рождённых от материй после инвазивной коррекции ИЦН (акушерский пессарий/швы на шейку матки), течение периода ранней неонатальной адаптации осложнилось внутриутробной пневмонией. В III группе наименьшая масса при рождении отмечена у детей, рождённых от матерей, которым проводилась консервативная терапия ИЦН прогестероном ($p<0,05$), ввиду

наличия противопоказаний к инвазивной коррекции. У этих же детей было наиболее тяжёлое течение внутриутробной пневмонии, что обусловлено степенью недоношенности.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что способ коррекции ИЦН в меньшей степени влияет на состояние детей при рождении. Наблюдаемая разница в полученных результатах между группами говорит о взаимосвязи перинатальных исходов и длины шейки матки.

### 3.9. Патологоанатомическое исследование плацент

Для ответа на поставленные задачи исследования была проведена морфологическая оценка структуры плацент как после родов, так и после выкидышей. Все плаценты подлежали гистологическому исследованию. Одним из основных параметров, отражающих состояние плацентарной системы, является масса плаценты [2]. В данном исследовании был проанализирован плацентарно-плодовый коэффициент (ПцПК), как наиболее объективный морфологический индикатор функции фетоплацентарной системы [46]. Помимо этого были проанализированы воспалительные изменения - лимфоклеточная инфильтрация, отложения фибрина, фиброз стромы, межворсинчатый тромбоз [24] (табл. 18).

**Таблица 18 - Морфологические особенности плацент**

| | I группа n=30 | II группа n=30 | III группа n=45 | Всего n=105 |
|---|---|---|---|---|
| Лимфоклеточная инфильтрация | 30% n=9 | 16,7% n=5 | 22,2% n=10 | 22,9% n=24 |
| Отложения фибрина | 66,7% n=20 | 46,7% n=14 | 33,3% n=15 | 46,7% n=49 |
| Фиброз стромы | 43,3% n=13 | 60% n=18 | 42,2% n=19 | 47,6% n=50 |

***Продолжение таблицы 18***

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Межворсинчатый тромбоз | 13,3% n=4 | 10% n=3 | 20% n=9 | 15,2% n=16 |
| Острая восходящая амниотическая инфекция | 6,7% n=2 | 3,3% n=1 | 17,8% n=8* | 10,5% n=11 |

Примечания - статистически значимая разница по Z-критерию $p<0,05$ между: *II и III группами.

Анализируя полученные данные отмечено, что лимфоклеточная инфильтрация чаще встречалась в I группе (30%), отложения фибрина также чаще наблюдалось в I группе (66,7%), а фиброз стромы отмечен чаще во II группе (60,%), в то время как межворсинчатый тромбоз - в III группе (20%). Острая восходящая амниотическая инфекция в большинстве наблюдений отмечена в III группе (17,8%). Стоит отметить, что статистически значимая разница была лишь при сравнении частоты развития острой восходящей амниотической инфекции между II и III группами ($p_{II-III}<0,05$).

Помимо этого был проведён анализ плацент в зависимости от способов коррекции ИЦН в группах. Полученные данные свидетельствуют о том, что во II и III группах инвазивную коррекцию ИЦН (акушерский пессарий/швы на шейку матки) чаще всего сопровождал фиброз стромы, а в I группе помимо фиброза стромы, инвазивная коррекция ИЦН была ассоциирована с отложением фибрина ($p<0,05$). Признаки острой восходящей амниотической инфекции в I группе не были ассоциированы с инвазивной коррекцией ИЦН, а во II группе  такая патология плаценты была отмечена у беременной после наложения швов на шейку матки. В III группе признаки восходящей инфекции были отмечены у беременных с наиболее ранним сроком исхода гестации и получающих монотерапию прогестероном, из-за наличия противопоказаний к инвазивной коррекции ИЦН в виде выраженных клинических признаков угрозы прерывания беременности, не поддающихся медикаментозной коррекции.

При сравнении ПцПК между группами путём расчёта t-критерия Стьюдента достоверно значимой разницы отмечено не было (табл. 19).

**Таблица 19 - Плацентарно-плодовый коэффициент**

| | M±m | Me | Min-max |
|---|---|---|---|
| I группа n=30 | 0,2±0,0 | 0,16 | 0,12-0,2 |
| II группа n=30 | 0,2±0,0 | 0,15 | 0,12-0,41 |
| III группа n=45 | 0,2±0,0 | 0,16 | 0,12-0,39 |

При расчёте среднего значения ПцПК у беременных с разными видами коррекции ИЦН, обнаружено, что в I и во II группах наибольший показатель (0,18 и 0,17, соответственно) был отмечен у беременных после наложения швов на шейку матки. А в III группе наибольшее значение составило 0,36 (консервативная терапия), так как в этой группе были наиболее ранние ПР и поздние выкидыши. Стоит отметить, что ПцПК в III группе у беременных после наложения швов на шейку матки составил 0,17.

Помимо этого, для поиска связи между функциональным состоянием плаценты на основании ПцПК и состоянием новорождённых был проведён корреляционный анализ. Таким образом, отмечена весьма высокая сила обратной связи у пациенток после наложения швов на шейку матки (r= -0,940) и монотерапии прогестероном (r= -0,903). А у беременных, которым был установлен акушерский пессарий коэффициент корреляции составил -0,212, что говорит об отсутствии значимой связи.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что один или несколько признаков хронического воспаления плаценты были у всех

обследованных беременных. Следовательно, укорочение шейки матки является фактором риска данного осложнения.

Оценивая полученные результаты можно сделать вывод о том, что хирургическая коррекция ИЦН является предрасполагающим фактором развития восходящей инфекции и ведёт к нарушению функции фетоплацентарной системы.

# ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Для достижения поставленной цели исследования проанализированы течение и исход беременности у 105 женщин, особенности их анамнеза, соматический статус, а также данные клинико-лабораторного обследования. Всех беременных разделили на три группы, в зависимости от длины шейки матки, которая измерялась при выполнении УЗИ. Следует отметить, что учитывалась наименьшая длина шейки матки, которая была зафиксирована за время наблюдения. Лабораторное обследование было проведено трижды, как и обязательная УЗ-цервикометрия в сроки 11 - 14 недель, 18 – 22 недели, 26 – 28 недель. При наличии показаний выполнялась дополнительная УЗ-цервикометрия 1 раз в 1-2 недели. Для оценки связи между длиной шейки матки и показателями лабораторного обследования, учитывались данные полученные при выполнении обязательной цервикометрии.

Учитывая отсутствие справочной информации о нормальных значениях исследуемых биохимических маркеров укорочения шейки матки и некоторых маркеров воспаления для беременных женщин, с целью определения референтного интервала были рассчитаны значения нижнего $Q_1$ и верхнего $Q_3$ квартилей (табл. 20) [20]. Расчёт был проведён на основе результатов, полученных при первом визите у всех обследованных женщин (n=105).

**Таблица 20 - Референтные значения изученных параметров**

| Показатель, единица измерения | Референтные значения |
|---|---|
| ММП-2, нг/мл | 97,5-137,5 |
| ММП-9, нг/мл | 112,7-156,8 |
| IGFBP-3, мкг/мл | 2,2-4,8 |
| IL-6, пг/мл | 1,5-2,1 |
| IL-2R, пг/мл | 223-332 |

***Продолжение таблицы 20***

| | |
|---|---|
| ФН, мг/дл | 543-776 |
| ААТ, г/л | 0,9-2,0* |

Примечания - * данные лаборатории.

## 4.1. Особенности течения беременности у женщин I группы

В I группе средний возраст беременных составил 35±0,9 лет, что достоверно выше по сравнению со II и III группами ($p<0,05$). В репродуктивном анамнезе ИЦН не было ни у одной женщины, поздние потери беременности и/или ПР отмечены у 2 (6,7%), а выскабливание стенок полости матки у 13 (43,3%) пациенток. Инфекционными заболеваниями урогенитального тракта в анамнезе страдали 24 (80%) женщины. В данную беременность анаэробный дисбиоз выявлен у 6 (20%) женщин, вагинальный кандидоз у 3 (10%), бактериальный вагинит у 11 (36,7%).

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями было обострение герпесвирусной инфекции у 6 (20%) беременных. Обострение ХНЗЛ в данную беременность было выявлено у 5 (16,7%), обострение пиелонефрита у 3 (10%) беременных и варикозное расширение вен нижних конечностей у 2 (6,7%). Бессимптомная бактериурия была выявлена у 8 (26,7%) беременных.

Жалобы, характеризующие угрозу прерывания беременности/ПР предъявляли 12 (40%) женщин. При выполнении УЗ-цервикометрии выявлены воспалительные изменения шейки матки. Кисты эндоцервикса обнаружены у 9 (30%) женщин, взвесь в околоплодных водах также у 9 (30%) беременных, «сладжа» в области внутреннего зева в данной группе визуализировано не было.

Большинство пациенток I группы получали монотерапию микронизированным прогестероном - 21 (70%), 3 (10%) был установлен акушерский пессарий, а 6 (20%) - проведена хирургическая коррекция ИЦН. С целью купирования клинических

признаков угрозы прерывания беременности/ ПР 6 (20%) женщин получали инфузии гексопреналина, 6 (20%) для токолитического эффекта принимали нифедипин. Помимо этого, 11 (36,7%) женщин получали инфузии сернокислой магнезии в расчёте на нейропротективный эффект в интересах плода. Антибактериальная терапия потребовалась 11 (36,7%) женщинам, из которых монотерапию микронизированным прогестероном получали 5 женщин, и 6 была проведена хирургическая коррекция ИЦН.

При первом визите повышение концентрации ММП-2 в сыворотке крови отмечено у 3 (10%), ММП-9 - у 1 (3,3%), IGFBP-3 - у 4 (13,3%) женщин. Анализируя результаты цитокинового статуса в 11-14 недель отмечено умеренное повышение IL-6 у 3 (10%) беременных, а IL-2R у 5 (16,7%). Учитывая результаты изложенные в главе 3, прогностическое значение имеет изменение концентрации не всех исследуемых белков острой фазы, а лишь ФН и ААТ. Таким образом, повышение уровня ФН отмечено у 6 (20%), а умеренное повышение ААТ у всех женщин (рис. 15).

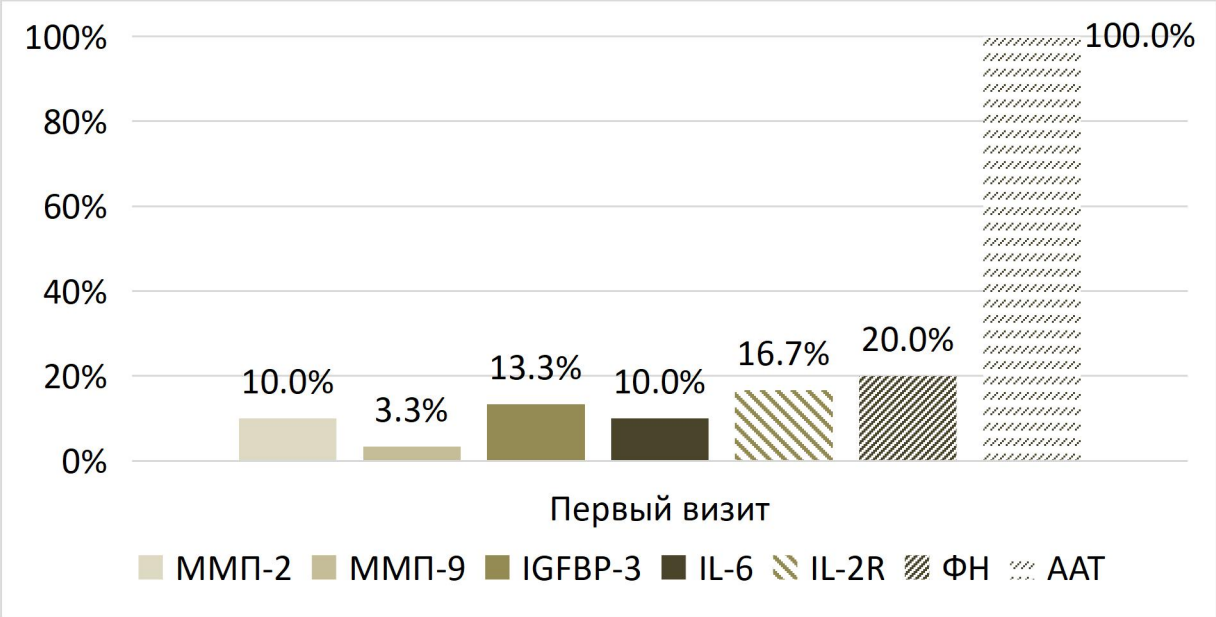


**Рисунок 15 - Частота повышения исследуемых маркеров в I группе при первом визите (11-14 недель)**

При втором визите уровень ММП-2 был повышен у 4 (13,3%), ММП-9 - у 3 (10%), IGFBP-3 - у 7 (23,3%) обследованных беременных. Концентрация IL-6 была повышена у 8 (26,7%), а IL-2R - у 5 (16,7%) женщин. Фибронектин в сыворотке крови был повышен у 5 (16,7%) женщин, а ААТ - у 27 (90%) (рис. 16).

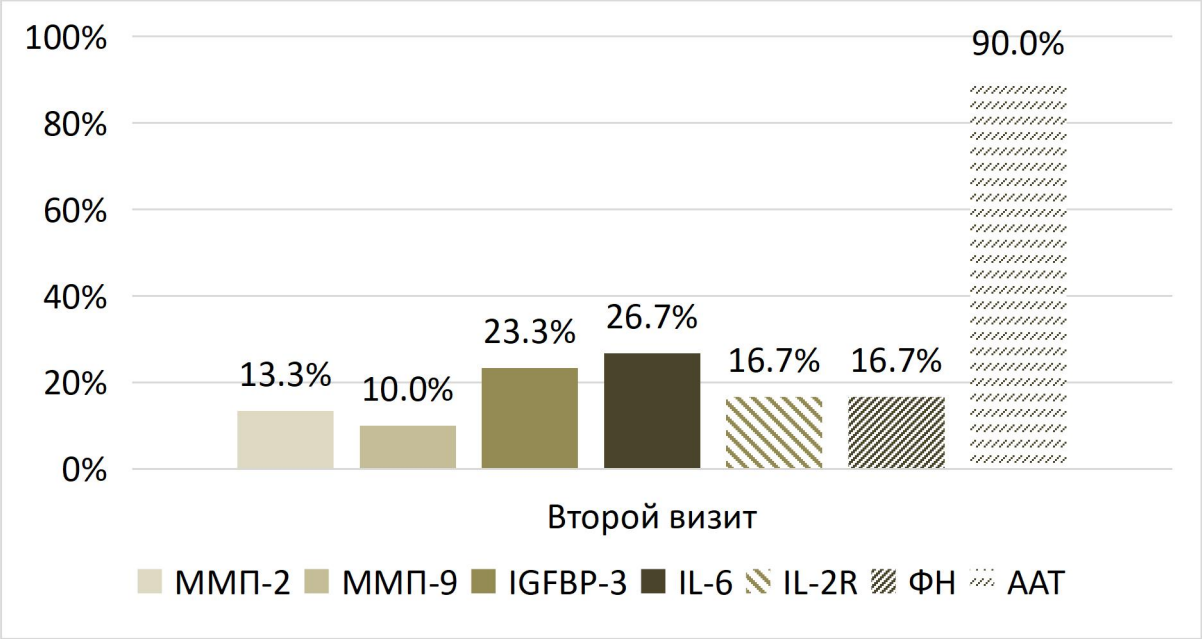


**Рисунок 16 - Частота повышения исследуемых маркеров в I группе при втором визите (18-22 недели)**

В 26-28 недель в I группе повышение ММП-2, как и ММП-9, отмечено у 4 (13,3%) женщин, а повышение IGFBP-3 - у 16 (53,3%). Концентрация IL-6 в сыворотке крови была повышена у 9 (30%), а IL-2R - у 8 (26,7%). Повышение уровня ФН выявлено у 20 (66,7%) женщин, а ААТ - у 24 (80%) (рис. 17).

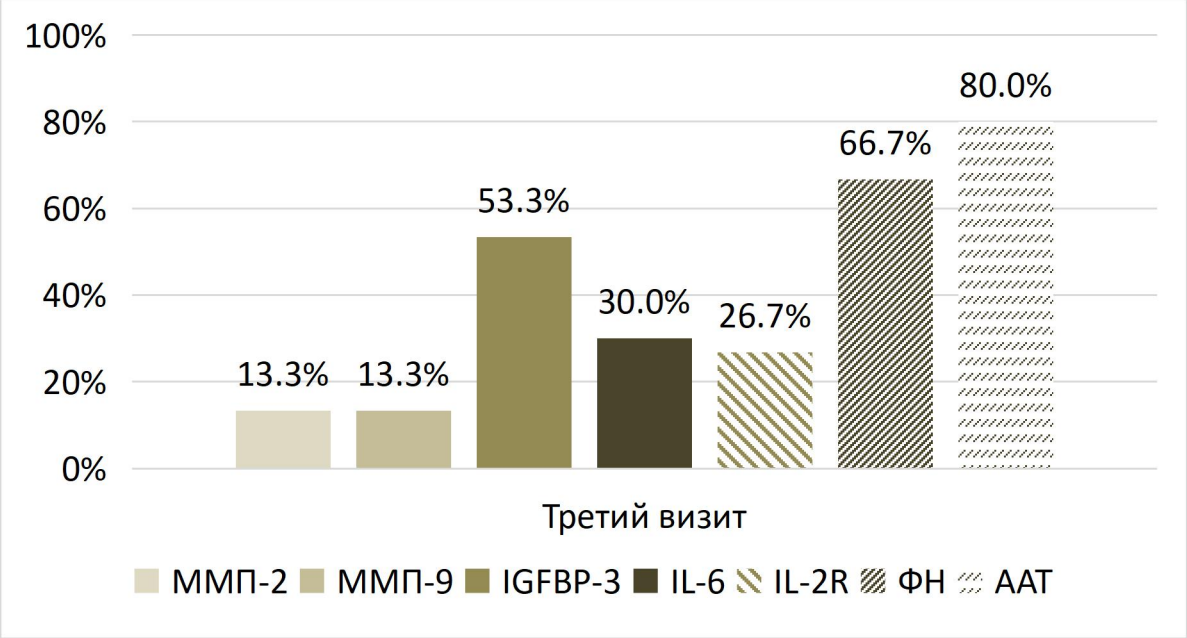


**Рисунок 17 - Частота повышения исследуемых маркеров в I группе при третьем визите (26-28 недель)**

В I группе (длина шейки матки более 25 мм) наиболее часто в сыворотке крови зарегистрировано повышение концентраций IGFBP-3, IL-6, IL-2R и ФН.

В данной группе все женщины родили в срок (M=38,3±0,2 недель). У беременных, которые получали монотерапию микронизированным прогестероном средний срок родоразрешения составил 38,6±0,3 недель, а у беременных с акушерским пессарием - 37,2±0,1 недель. В то время как у беременных с хирургической коррекцией ИЦН - 37,6±0,4 недель. У 3 (10%) беременных, которым с целью коррекции ИЦН был установлен акушерский пессарий, течение беременности осложнилось преждевременным разрывов плодных оболочек (ПРПО). Все дети родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни - 8 и 9 баллов, соответственно. Признаков врождённой инфекции у детей не отмечено. По данным патологоанатомического исследования плацент у 2 (6,7%) выявлена острая восходящая амниотическая инфекция у женщин, которым инвазивная коррекция ИЦН не проводилась.

К концу второго триместра беременности в I группе отмечено повышение уровня маркеров воспаления и адекватности иммунного ответа (IGFBP-3, IL-6, IL-2R, ФН).

Несмотря на то, что все беременные родили в срок, у троих, которым был установлен акушерский пессарий и не проводилась антибактериальная терапия, ввиду отсутствия обострения инфекционных заболевания в данную беременность, произошёл ПРПО. Преждевременный разрыв плодных оболочек является предрасполагающим фактором развития гнойно-септических осложнений. Индивидуальный анализ показал, что у них уровень исследуемых параметров был наиболее высокий.

Несмотря на то, что уровень маркеров воспаления и реактантов острой фазы в I группе повысился лишь в конце II триместра беременности, можно сделать вывод о прогностической роли данных маркеров в отношении риска ПР.

## 4.2. Особенности течения беременности у женщин II группы

Средний возраст обследованных женщин II группы составил 32,2±0,8 года, что значимо меньше чем в I ($p<0,05$). При изучении акушерско-гинекологического анамнеза обращает внимание течение предыдущей беременности на фоне ИЦН у 7 (23,3%) женщин. Поздние потери беременности/ПР были у 3 (10%) пациенток, а выскабливание стенок полости матки в анамнезе отмечено у 14 (46,7%). У 25 беременных данной группы (83,3%) анамнез отягощён инфекционными заболеваниями урогенитального тракта. Течение данной беременности осложнилось анаэробным дисбиозом у 3 (10%), вагинальным кандидозом у 16 (53,3%) и бактериальным вагинитом у 7 (23,3%) обследованных женщин. Во II группе наиболее часто у беременных встречалась хроническая герпесвирусная инфекция - 10 (33,3%), обострение которой в данную беременность было у 5 (16,7%) женщин.

Помимо этого отмечено обострение пиелонефрита у 5 (16,7%) беременных, обострение ХНЗЛ осложнило течение данной беременности у 2 (6,7%) пациенток и у 1 (3,3%) диагностирован острый холецистит. Варикозное расширение вен нижних конечностей отмечено у 5 (16,7%) беременных. Бессимптомная бактериурия осложнила течение беременности у 10 (33,3%) женщин. Клинические признаки угрозы прерывания беременности отмечались у 11 (36,7%) пациенток. По данным УЗ-цервикометрии у 10 (33,3%) отмечено наличие кист эндоцервикса, у 9 (30%) взвесь в околоплодных водах, и у 8 (26,7%) «сладж» в области внутреннего зева.

Коррекция ИЦН акушерским пессарием проводилась 16 (53,3%), а швы на шейку матки были наложены 11 (36,7%) беременным. Монотерапию микронизированным прогестероном получали 3 (10%) женщины. Токолитическая терапия при наличии угрозы прерывания беременности/ПР проводилась 22 (73,3%) женщинам, из них инфузии гексопреналина получали 14 (46,7%), нифедипин - 4 (13,3%) и метоциния йодид - 4 (13,3%) беременные. Помимо этого 14 (46,7%) с целью нейропротекции получали инфузии сернокислой магнезии. Антибактериальную терапию получала 21 (70%) женщина, из них у 1 женщины инвазивная коррекция ИЦН не проводилось, 9 был установлен акушерский пессарий, а 11 проведена хирургическая коррекция.

Повышение ММП-2, как ММП-9 и IGFBP-3 при первом визите отмечено у 8 (26,7%) женщин. Уровень IL-6 был повышен также у 8 (26,7%) пациенток, а IL-2R - у 7 (23,3%). Повышенная концентрация ФН выявлена у 13 (43,3%), а ААТ - у 26 (86,7%) беременных (рис. 18).

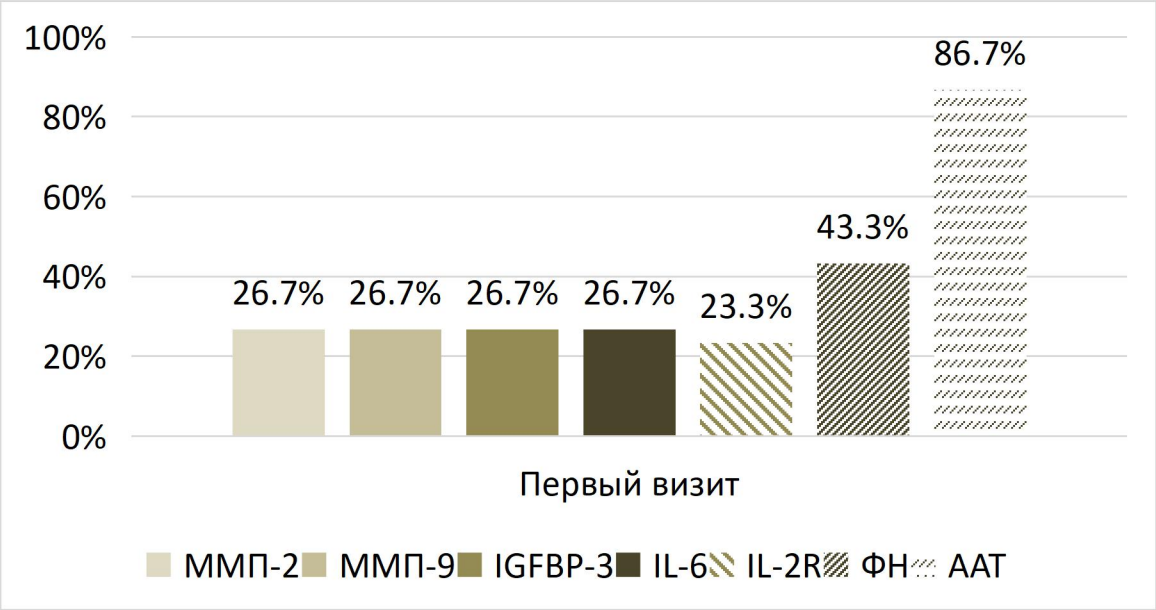


**Рисунок 18 - Частота повышения исследуемых маркеров во II группе при первом визите (11-14 недель)**

В сроки 18-22 недели повышение ММП-2, как и ММП-9 отмечено у 23 (76,7%), а IGFBP-3 - у 12 (40%) беременных. Повышение IL-6 выявлено у 12 (40%), а IL-2R - у 14 (46,7%). Белки острой фазы также были повышены: ФН - у 13 (43,3%), ААТ - у 27 (90%) (рис. 19).

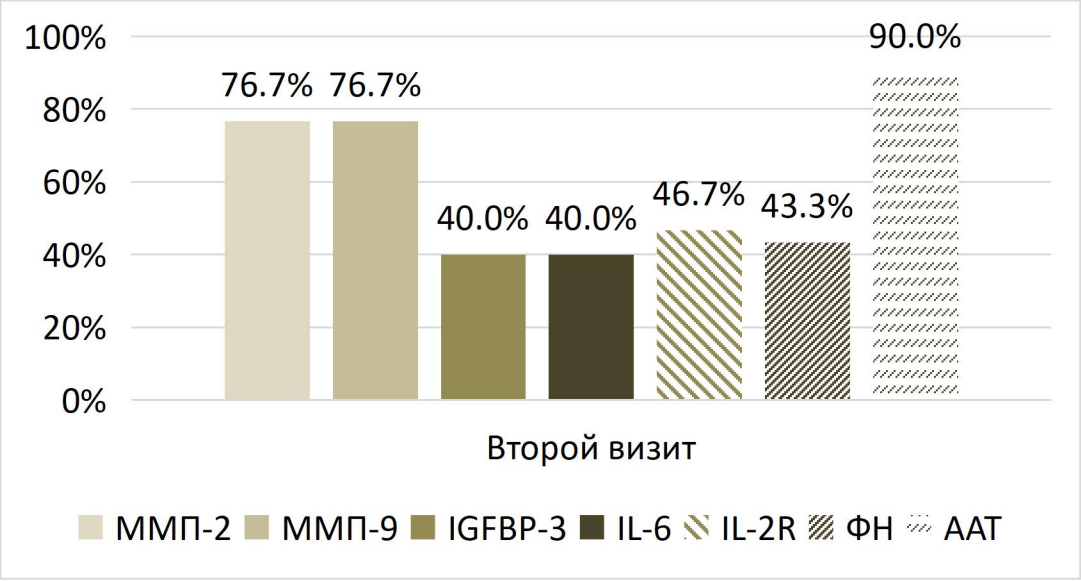


**Рисунок 19 - Частота повышения исследуемых маркеров во II группе при втором визите (18-22 недели)**

Сроки повышения биохимических маркеров ИЦН совпадают по времени со сроком проведения инвазивной коррекции.

При третьем визите уровень ММП-2 был повышен у 19 (65,5%) женщин, ММП-9 - у 17 (58,6%), а повышение уровня IGFBP-3 отмечено у 19 (65,5%) беременных. IL-6 в сыворотке крови был повышен у 15 (51,7%) женщин, а IL-2R - у 22 (75,8%). Выявлено повышение ФН у 13 (44,8%), а ААТ у всех обследованных (рис. 20).

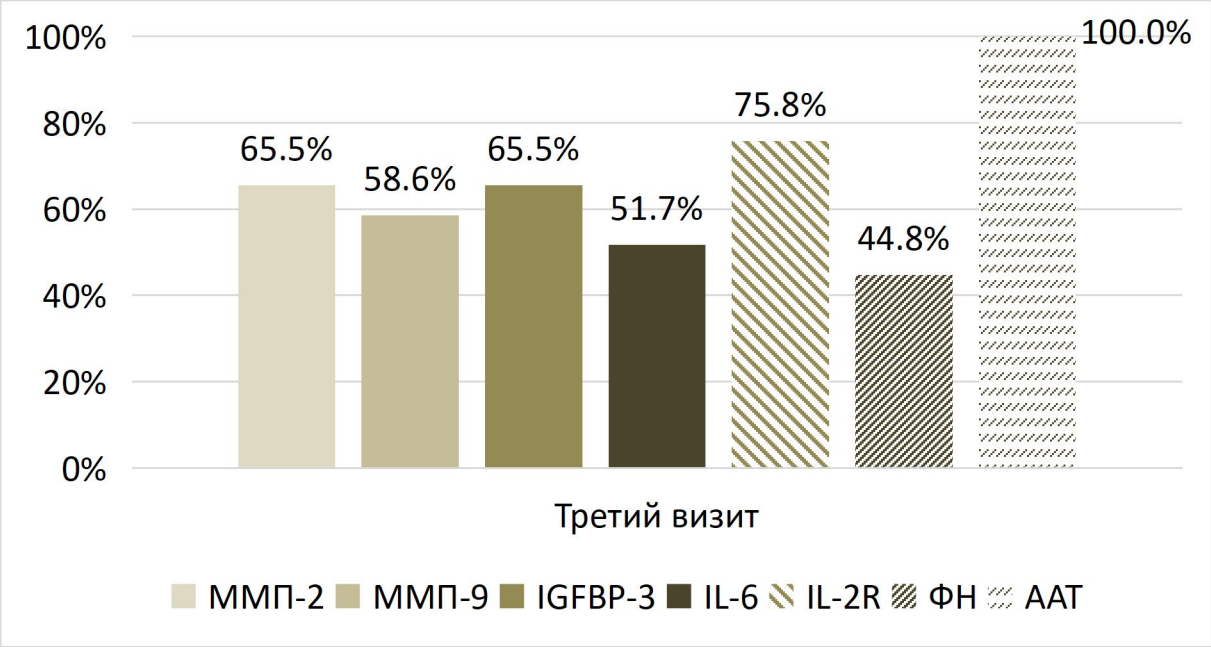


**Рисунок 20 - Частота повышения исследуемых маркеров во II группе при третьем визите (26-28 недель)**

Таким образом, с начала второго триместра у беременных данной группы повышается уровень таких маркеров, как ФН (43,3%) и ААТ (86,7%). Ко второму визиту значительно увеличивается число беременных с высоким уровнем ММП-2 и ММП-9, увеличивается количество женщин с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, намечается тенденция адекватного иммунного ответа у 46,7% обследованных. К концу второго триместра беременности ситуация усугубляется.

Важно отметить, что во II группе (длина шейки матки 20-24 мм) наиболее часто отмечено повышение концетрации ММП-2, ММП-9, IGFBP-3, а также IL-6 и IL-2R в сыворотке крови.

Во II группе роды в срок произошли у 23 (76,6%) женщин (M=38,6±0,4 недель), у 6 (20%) роды были преждевременными (M=35,6±0,3), а у 1 (3,3%) случился поздний выкидыш (22 недели). У беременных, получающих монотерапию микронизированным прогестероном в среднем срок родоразрешения составил 40,2±0,1 недель. В то время как срок родов у женщин с акушерским пессарием в среднем составил 37,6±0,9 недель, а после хирургической коррекции ИЦН - 38,5±0,3 недель (при расчёте не был учтён срок позднего выкидыша). ПРПО осложнил течение беременности у 12 (40%) женщин, из них у 9 был установлен акушерский пессарий, а у 3 наложены швы на шейку матки. При рождении состояние доношенных детей было удовлетворительным, однако у одного доношенного и у одного недоношенного новорождённого в первые часы жизни развились признаки внутриутробной пневмонии. Оценивая морфологические особенности плаценты, стоит отметить, что у 1 (3,3%) женщины были признаки острой восходящей амниотической инфекции.

Во II группе все беременные с ПРПО получали антибактериальные препараты. Полученные результаты позволяют дать положительную оценку значению биохимических маркеров НБ, которые существенно дополняют клиническую картину позволяя провести необходимую лечебную манипуляцию.

### 4.3. Особенности течения беременности у женщин III группы

В среднем возраст женщин III группы составил 31,4±0,7. В акушерско-гинекологическом анамнезе обращает внимание частота ИЦН в предыдущую беременность - 14 (31,1%). В то время как поздние репродуктивные потери/ПР были

в анамнезе у 15 (33,3%) женщин, а выскабливание стенок полости матки отмечено у 24 (53,3%). Помимо этого, отмечено, что с урогенитальными инфекциями в прошлом сталкивалось 39 женщин (86,7%). В данную беременность по частоте встречаемости лидировал вагинальный кандидоз - 24 (53,3%), в то время как бактериальный вагинит был диагностирован у 22 (48,9%), а анаэробный дисбиоз у 6 (13,3%) беременных. Наиболее часто течение данной беременности осложнялось бессимптомной бактериурией - у 25 (55,6%) женщин. Хроническая герпесвирусная инфекция диагностирована у 16 (35,6%), из них обострение было у 5 (11,1%). Варикозное расширение вен нижних конечностей отмечено у 8 (17,1%). Кроме того у 4 (8,9%) беременных проводилось лечение обострения ХНЗЛ, а у 3 (6,7%) - острого пиелонефрита. Угроза прерывания беременности/ПР осложнила течение беременности у 35 (77,8%) женщин. По данным УЗИ наиболее частым признаком наличия инфекции была взвесь в околоплодных водах, которая выявлена у 27 (60%) беременных. «Сладж» в области внутреннего зева отмечен у 16 (35,6%) обследованных, а кисты эндоцервикса - у 15 (33,3%).

Коррекция ИЦН акушерским пессарием в данную беременность проводилась 18 (40%) пациенткам. Хирургическая коррекция была проведена 23 (51,1%) женщинам. Монотерапию микронизированным прогестероном получали 4 (8,9%) беременные в связи с наличием противопоказаний к использованию инвазивной коррекции ИЦН. Токолитическую терапию гексопреналином для купирования признаков угрозы прерывания беременности/ПР получала 31 (68,9%) женщина, 9 (20%) пациенток получали метоциния йодид, а 7 (15,6%) - нифедипин. Кроме того инфузии сернокислой магнезии с целью нейропротекции были назначены 29 (64,4%) пациенткам. Антибактериальная терапия проводилась 34 (75,6%) беременным. Из них антибактериальные препараты получали 4 женщины на монотерапии микронизированным прогестероном, 7 беременных, которым был установлен акушерский пессарий и 23 беременные, которым проводилась хирургическая коррекция ИЦН.

В 11-14 недель повышение ММП-2, как и ММП-9 выявлено у 15 (33,3%) беременных, а повышение IGFBP-3 - у 10 (22,2%). Уровень IL-6 был повышен у 14 (31,1%) женщин, а IL-2R - у 9 (20%). Повышенная концентрация ФН в сыворотке крови отмечена у 16 (35,5%), а ААТ - у 43 (95,5%) женщин (рис. 21).

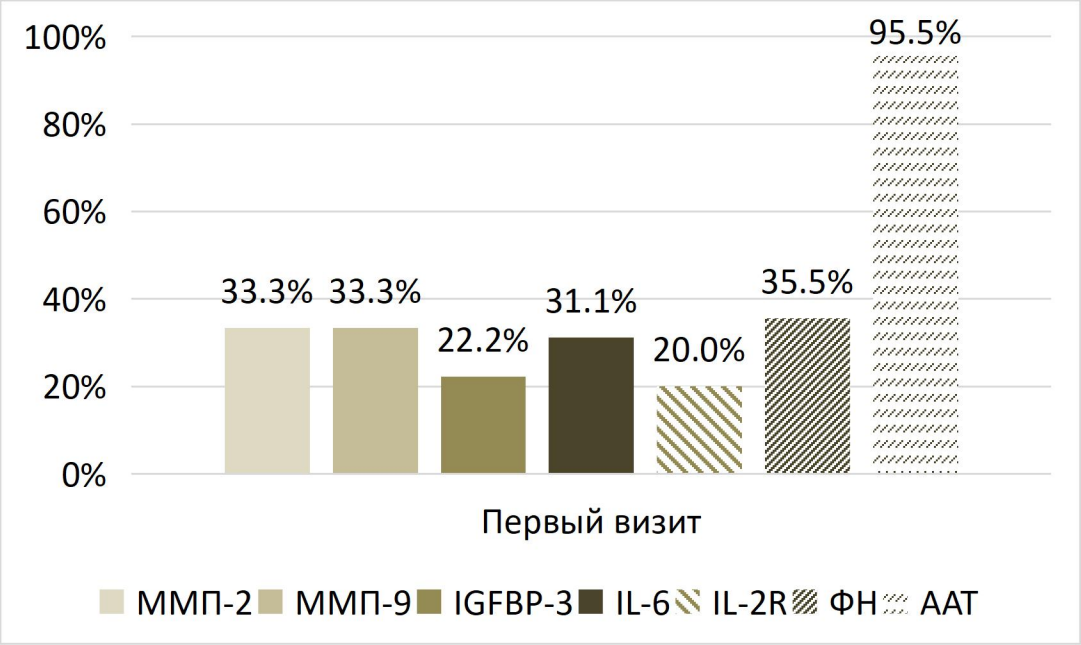


**Рисунок 21 - Частота повышения исследуемых маркеров в III группе при первом визите (11-14 недель)**

В 18-22 недели повышенный уровень ММП-2 выявлен у 24 (53,3%) беременных, ММП-9 - у 25 (55,5%), а IGFBP-3 у 29 (64,4%). Уровень IL-6 был повышен у 25 (55,5%), а IL-2R - у 30 (66,7%). Повышение ФН отмечено у 20 (44,4%), а ААТ - у 41 (91,1%) беременной (рис. 22).

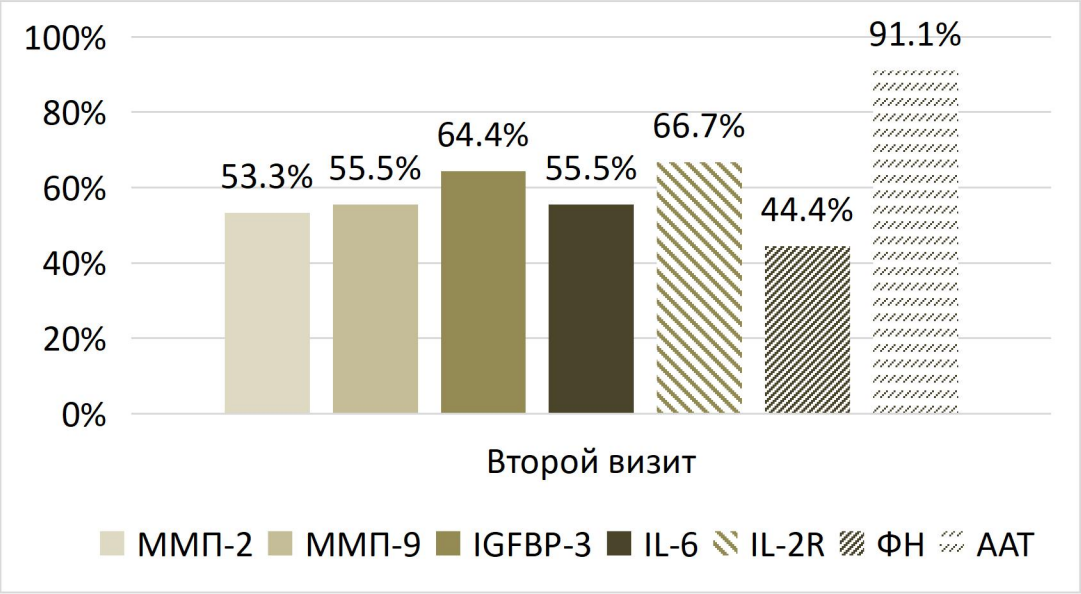


**Рисунок 22 - Частота повышения исследуемых маркеров в III группе при втором визите (18-22 недели)**

В 26-28 недель отмечено повышение ММП-2 у 24 (60%) обследованных, ММП-9 - у 21 (52,5%), а IGFBP-3 - у 37 (92,5%). В то время как концентрация IL-6 и IL-2R была повышена у 29 (72,5%) обследованных беременных. Уровень ФН был повышен у 24 (60%) беременных, а повышение ААТ отмечено у всех женщин III группы (рис. 23).

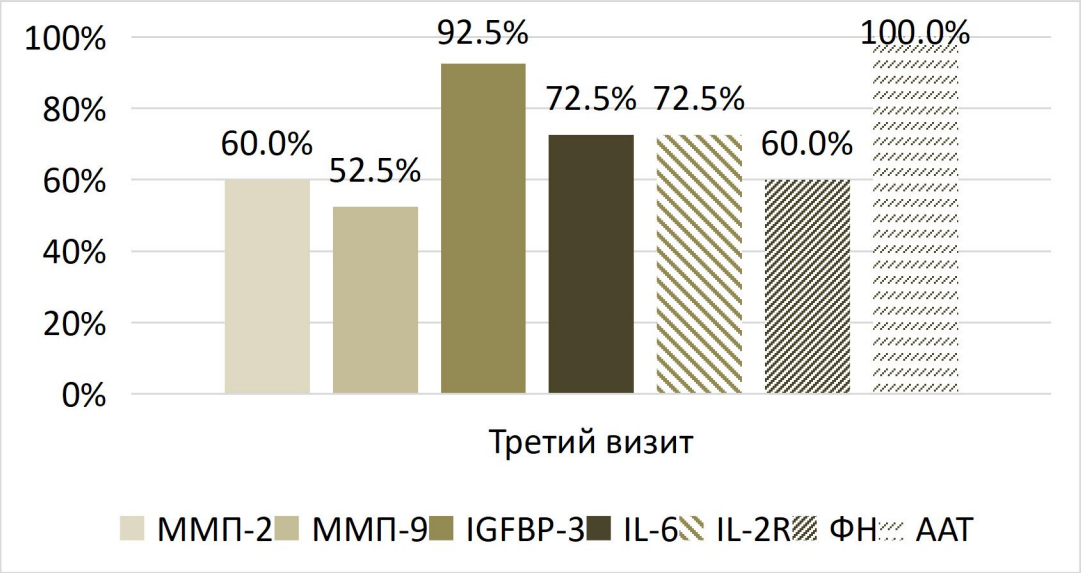


**Рисунок 23 - Частота повышения исследуемых маркеров в III группе при третьем визите (26-28 недель)**

В III группе отмечено повышение концентрации в сыворотке крови всех исследуемых маркеров, особенно уровня IGFBP-3 и цитокинов (IL-6, IL-2R).

Роды в срок в этой группе произошли у 29 (64,4%) женщин (M=38,1±0,5 недель), 13 (28,9%) родили преждевременно (M=33±0,9 недель), и у 3 (6,7%) произошёл поздний выкидыш (M=20,6±0,4 недель). Из 4 женщин, получающих монотерапию микронизированным прогестероном у 2 произошли очень ранние ПР в сроке 25 недель, и у 2 поздний выкидыш в сроке 20 недель. При коррекции ИЦН акушерским пессарием средний срок родов составил 37,6±0,7 недель. У женщин с хирургической коррекцией ИЦН средний срок родов соответствовал 36,5±0,6 недель. У 1 беременной произошёл поздний выкидыш в 22 недели. ПРПО произошёл у 20 (44,4%) беременных. Из них 4 женщинам инвазивная коррекция ИЦН не проводилась, а 5 и 11 женщинам был установлен акушерский пессарий и наложены швы на шейку матки, соответственно. Доношенные дети родились в удовлетворительном состоянии, однако у одного ребёнка, рождённого в срок, отмечены признаки внутриутробной пневмонии. У 5 детей, рождённых преждевременно, проводилось лечение внутриутробной пневмонии. При патологоанатомическом исследовании плацент признаки острой восходящей амниотической инфекции отмечены у 8 (17,8%) женщин.

У 2 из 7 женщин, которым был установлен акушерский пессарий и назначены антибактераильные препараты, не было ПРПО. У 12 женщин, которым была проведена хирургическая коррекция ИЦН и назначены антибиотики, также не было ПРПО.

Проведённые анализ позволяет сделать вывод о том, что назначение антибактериальных препаратов не снижает частоту ПРПО, но позволяет пролонгировать беременность. А срок родоразрешения был меньше у женщин с инвазивной коррекцией ИЦН, что закономерно, учитывая меньшую длину шейки матки у этих беременных.

# ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном акушерстве одной из основных проблем остаётся истмико-цервикальная недостаточность, которая почти в половине наблюдений является причиной очень ранних преждевременных родов (ПР) [17]. В Российской Федерации у пациенток с привычным невынашиванием частота ИЦН достигает 13-20% [16]. По данным зарубежных исследований ИЦН встречается с частотой 1,5—13,5% [1, 48, 96, 115, 124]. Относительный риск этой патологии возрастает с увеличением количества индуцированных родов, а в III триместре ИЦН встречается в каждом третьем наблюдении [32].

Формирование ИЦН является главным фактором риска ПР, а бессимптомное течение ИЦН, поздняя постановка диагноза и несвоевременное начало терапии увеличивают их частоту. Около 40% ПР и около 80% случаев преждевременного излития околоплодных вод обусловлены инфекционным фактором, и большая их часть ассоциирована с ИЦН [9, 28, 39, 79, 81, 104]. Поскольку частота ПР продолжает расти, то своевременная оценка факторов риска и раннее выявление причин данного осложнения гестации, включая раннее выявление ИЦН, остаётся актуальной акушерской проблемой [91, 100, 144].

Основным методом диагностики ИЦН является трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия [27]. Вне беременности достоверных способов диагностики ИЦН нет [27]. Только анамнез беременной, указывающий на поздние потери беременности в прошлом по причине несостоятельности шейки матки, является основанием для поиска начальных признаков ИЦН на малом сроке беременности. Таким образом, своевременная оценка факторов риска и своевременная коррекция ИЦН становятся основными способами снижения частоты ПР.

Говоря о распространённости ИЦН и ПР в Российской Федерации, нельзя не затронуть экономическую составляющую данной проблемы. Понимание этиологии и патогенеза ИЦН, своевременное выявление факторов риска невынашивания беременности на этапе прегравидарной подготовки или в ранние сроки гестации и своевременные профилактические меры экономически более выгодны, чем выхаживание недоношенных детей [22, 31].

В РФ тактика ведения беременности при ИЦН предполагает консервативное лечение (назначение гестагенов) либо инвазивные воздействие: введение акушерского пессария или проведение хирургической коррекции [27]. Убедительные данные в пользу лучших перинатальных исходов при выборе консервативной или инвазивной тактики ведения беременных с ИЦН отсутствуют [27, 55, 88, 125]. Можно утверждать, что ИЦН и ПР являются не только медицинской, но и социальной проблемой, для решения которой необходимы существенные материальные затраты, позволяющие улучшить качество жизни недоношенных детей [1, 35, 76]. Высокая перинатальная смертность и младенческая заболеваемость требуют поиска новых методов диагностики и профилактики. Необходимость более детального изучения причин формирования ИЦН, методов своевременной диагностики укорочения шейки матки, а также дифференцированного патогенетического подхода к проведению корригирующих мероприятий очевидна.

Целью настоящего исследования явилось улучшение перинатальных исходов путём оптимизации диагностических мероприятий и обоснованной тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки.

Для реализации поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Уточнить особенности соматического здоровья у беременных с укороченной шейкой матки;
2. Выявить корреляцию между длиной шейки матки, определяемой при УЗ-цервикометрии, репродуктивным анамнезом, сроком завершения беременности и

методом проводимого лечения (хирургическая коррекция, акушерский пессарий, микронизированный прогестерон);

3. Оценить значимость биохимических маркеров (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3) для оптимизации тактики ведения беременных с укороченной шейкой матки;

4. Исследовать уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-2R) для прогнозирования исхода беременности и решения вопроса о проведении антибактериальной терапии у беременных с ИЦН;

5. Определить значение реактантов острой фазы воспалительного процесса (ФН, С-РБ, ферритин, AAG, AAT) для прогнозирования ИЦН и преждевременных родов;

6. Оценить состояние новорожденных, в зависимости от способа коррекции укороченной шейки матки у их матерей во время беременности;

7. Разработать алгоритм диагностических и лечебных мероприятий для беременных с укороченной шейкой матки на основе оптимизированного диагностического мониторинга.

Было проведено обследование 105 беременных с укорочением шейки матки. Все беременные различались по паритету, репродуктивному анамнезу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Ретроспективно было произведено распределение пациенток на группы на основании длины шейки матки, установленной при проведении трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии. В I группе длина шейки матки у беременных была не менее 25 мм (n=30). Большинству женщин этой группы проводилась монотерапия микронизированным прогестероном (70%). В 30% наблюдений проведена инвазивная коррекция ИЦН (30%). Во II группе длина шейки матки составила 20-24 мм (n=30). С целью коррекции ИЦН беременным в данной группе в 53,3% наблюдений был установлен акушерский пессарий, у 36,7% - проведена хирургическая коррекция и 10% получали монотерапию микронизированным прогестероном. В III группе длина шейки матки у беременных составила менее 20 мм (n=45), в связи с чем в 51,1% наблюдений

проводилась хирургическая коррекция ИЦН и в 40% - был установлен акушерский пессарий. Из-за противопоказаний к проведению инвазивной коррекции (некупирующаяся симптоматика угрозы прерывания беременности) 8,9% беременных получали монотерапию микронизированным прогестероном. Таким образом, инвазивная коррекция ИЦН преимущественно проводилась во II и III группах, а терапия микронизированным прогестероном назначалась пациенткам всех групп.

Соматический статус беременных с укороченной шейкой матки был отягощен хроническим пиелонефритом у 42,3%, хроническими неспецифическими заболеваниями легких – у 29,5%, варикозным расширением вен нижних конечностей – у 21,4%. При обострении инфекционных заболеваний во время беременности связь со степенью укорочения шейки матки не прослеживалась. Варикозное расширение вен нижних конечностей с большей частотой встречалось во II и III группах (16,7%, и 17,1% соответственно). Такое осложнение беременности, как гестационный сахарный диабет встречался в 46,7% наблюдений во всех группах с одинаковой частотой.

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощён урогенитальной инфекцией (УГИ), которая встречалась во всех группах. Было установлено, что инфекционными заболеваниями урогенитального тракта до наступления настоящей беременности страдали 88 из 105 (83,3%) обследованных женщин. В I группе урогенитальные инфекции (УГИ) в анамнезе были у 80% беременных, во II группе - у 83,3%, а в III группе - у 86,7%.

В структуре репродуктивного анамнеза у 20% выявлялась ИЦН, у 19% - поздние репродуктивные потери, 48,6% обследованным прежде проводилось выскабливание матки. В I группе ИЦН в анамнезе не отмечено, однако у 6,7% были поздние потери (поздний выкидыш и/или ПР), а выскабливание производилось у 43,3%. Во II группе предыдущая беременность осложнилась ИЦН у 23,3%, у 10%

были поздние репродуктивные потери, выскабливание матки производилось у 46,7%. В III группе акушерско-гинекологический анамнез был отягощён формированием ИЦН у 31,1%, поздними репродуктивными потерями у 33,3% и выскабливанием матки у 53,3%.

Негативного влияния на укорочение шейки матки и наступление ПР при наличии УГИ и выскабливания матки в анамнезе не обнаружено. В то время поздние репродуктивные потери и ИЦН в анамнезе были ассоциированы с меньшей длиной шейки матки и более ранним сроком наступления родов. Как ИЦН, так и поздние репродуктивные потери в предыдущую беременность встречались значимо чаще у женщин II и III групп (ИЦН - $p_{I-II,\ I-III}<0,05$, поздние репродуктивные потери - $p_{I-III,\ II-III}<0,05$).

Таким образом, поздние репродуктивные потери и ИЦН в анамнезе определяют высокий риск укорочения шейки матки в данную беременность и риск досрочного завершения гестации.

Срок завершения данной беременности различался во всех группах и отмечена его связь с методом проводимой терапии ИЦН, которая базировалась на степени тяжести ИЦН. В I группе, где отсутствовали анамнестические отягощающие факторы и в 70% наблюдений имелась возможность для консервативной тактики, был наибольший срок родоразрешения (38,6±0,3 недель). Во II и III группах при наличии отягощающих анамнестических факторов, значительном укорочении шейки матки и при проведении преимущественно инвазивной коррекции, сроки завершения гестации были снижены. Во II группе при ПР (20%) они составляли 35,6±0,3 нед., в III группе при ПР (28,9%) - 33±0,9 нед. При своевременных родах сроки родоразрешения зависили от предпринятой тактики ведения. Во II группе наибольший срок родоразрешения был у беременных, получавших только микронизированный прогестерон (40,2±0,1 недель) или в сочетании с хирургической коррекцией ИЦН (38,5±0,3 недель). В III группе наименьший срок

родов был у беременных, получавших только микронизированный прогестерон, ввиду наличия противопоказаний к инвазивной коррекции ИЦН: 2 очень ранних ПР - 25 нед и 2 выкидыша - 20 нед. Срок родов у беременных III группы после инвазивной коррекции ИЦН был достоверно больше: хирургическая коррекция - 36,5±0,6 нед, акушерский пессарий - 37,6±0,7 нед.

Для прогнозирования риска преждевременных родов при ИЦН были определены такие биохимические маркеры, как ММП-2, ММП-9, IGFBP-3 и проведён анализ взаимосвязи концентрации исследуемых маркеров в сыворотке крови, длины шейки матки и исхода беременности. В работе были определены референтные интервалы для биохимических маркеров укорочения шейки матки, на основании которых мы определяли повышение их концентрации в сыворотке крови у обследованных беременных.

Уровни биохимических маркеров (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3) в начале II триместра беременности у беременных всех групп находились в пределах нормативных значений, что не позволяет отнести их определение к прогностическим факторам укорочения шейки матки. Однако, к 18-22 неделям беременности во II – III группах отмечено увеличение уровней маркеров соответственно группам: ММП-2 на 17% - 14%, ММП-9 – на 17% - 12%, IGFBP-3- на 12% - 40%. Повышение уровня данных маркеров совпадало по времени с нарастанием клинической симптоматики и проведением инвазивной коррекции, что подчёркивает диагностическое значение данных параметров в дополнении клинической картины.

Со сроком гестации отмечено повышение концентрации ММП-2, о чем свидетельствуют полученные результаты и что послужило основанием для проведения корреляционного анализа. Коэффициент корреляции между уровнем ММП-2 в начале исследования и длиной шейки матки составил -0,259, что соответствует слабой силе обратной связи по шкале Чеддока, а в середине второго триместра соответствует умеренной силе обратной связи ($r_2$= -0,460), в то время как

в конце второго триместра беременности отмечена заметная сила обратной связи ($r_3$= -0,514). Коэффициент корреляции между уровнем ММП-2 в начале второго триместра и сроком исхода гестации у обследованных женщин составил -0,211 (слабая сила обратной связи), а в середине ($r_2$= -0,428) и в конце ($r_3$= -0,401) второго триместра беременности соответствует умеренной силе обратной связи.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что повышение уровня ММП-2 в конце второго триместра беременности коррелирует как с длиной шейки матки, так и со сроком родоразрешения.

Аналогичные данные получены и в отношении ММП-9. Взаимосвязь концентрации ММП-9 в сыворотке крови и срока родоразрешения соответствовала слабой силе обратной связи ($r_1$= -0,209) при первом визите, а при втором и третьем визите - умеренной силе обратной связи ($r_2$= -0,383, $r_3$= -0,476, соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что средний уровень ММП-9 повышался у беременных II и III группы к концу второго триместра беременности, что определяет повышенный риск преждевременных родов при ИЦН.

В начале исследования уровень IGFBP-3 был несколько выше во II и III группах, однако значимое повышение отмечено лишь во II группе. В ходе исследования на втором и третьем этапах исследования наиболее значимое повышение уровня IGFBP-3 отмечено в III группе.

Корреляционный анализ показал наличие умеренной силы обратной связи между концентрацией IGFBP-3 в сыворотке крови беременных и длиной шейки матки в середине и в конце второго триместра ($r_2$= -0,429, $r_3$= -0,398). Срок родоразрешения также имел зависимость от концентрации IGFBP-3 - умеренная сила обратной связи была выявлена при всех трёх контрольных точках забора крови ($r_1$= -0,431, $r_2$= -0,438, $r_3$= -0,393).

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня IGFBP-3 в сыворотке крови у беременных с укороченной шейкой матки является прогностически неблагоприятным признаком и ассоциировано с высоким риском ПР при ИЦН.

До 80% ИЦН ассоциировано с инфекционным фактором, поскольку при расширении и укорочении шейки матки барьерная функция цервикальной слизи утрачивается [110]. В ходе исследования нами также были выявлены УЗ-признаки наличия инфекции, из них наиболее значимыми определены «сладж» в области внутреннего зева (I гр. - 0, II гр. - 26,7%, III гр. - 35,6%) и взвесь в околоплодных водах (I гр. - 30% , II гр. - 30%, III гр. - 60%). Однако, данные литературы свидетельствуют о том, что при проведении исследований, направленных на исключение микробной инвазии околоплодных вод, не было получено достоверных данных, поскольку лишь в 50% наблюдений при культивировании околоплодных вод был обнаружен рост микроорганизмов. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие инфекции не является обязательным для индукции процесса воспаления.

Romero R.(2014) предложил концепцию «стерильного» воспаления. В ходе проведённых им исследований у женщин с признаками ИЦН было выявлено достоверное повышение провоспалительных цитокинов в околоплодных водах [133].

В данном исследовании с целью изучения особенностей воспалительного процесса при ИЦН, был исследован уровень цитокинов в сыворотке крови обследованных женщин во втором триместре беременности, а именно уровень IL-6 и рецепторного комплекса IL-2R, позволяющего судить об адекватности иммунного ответа. Цитокины определяли трижды за время наблюдения.

У беременных II и III групп в крови обнаружено значимое повышение уровня IL-6 в 18-22 и в 26-28 недель беременности, что согласно проведённому корреляционному анализу соответствовало высокому риску ПР ($r_2$= - 0,694, $r_3$= -

0,384). В аналогичные сроки у них отмечено достоверное повышение уровня рецепторного комплекса IL-2R, что также явилось свидетельством высокого риска ПР при ИЦН ($r_2$= -0,466, $r_3$= -0,393). С учётом выявленных факторов риска в соответствии с данными ультразвуковой диагностики, результатами цервикометрии и проводимой тактикой лечения обследованные беременные получали антибактериальные препараты: 36,7% - 70% - 75,6% по группам соответственно.

Воспалительный процесс - это местная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение. При воспалении, помимо местного ответа, существует системная реакция организма, которая характеризуется повышением уровня лейкоцитов и усилением синтеза белков острой фазы гепатоцитами, который индуцирован повышением уровня цитокинов [10]. Учитывая, что ИЦН является следствием инфекционного процесса и то, что в данном исследовании было выявлено повышение уровня цитокинов во II - III группах, было решено изучить уровень «реактантов острой фазы воспаления» в сыворотке крови обследованных женщин. К «реактантам острой фазы» (белки острой фазы), которые были рассмотрены в исследовании, относятся: фибронектин, С-реактивный белок, ферритин, α-1-антитрипсин (AAT), α-1-гликопротеид (AAG) [12].

Среди реактантов острой фазы воспаления наиболее эффективным ранним критерием ИЦН в начале II триместра беременности является уровень сывороточного фибронектина ($r_1$= -0,436). В отношении прогнозирования ПР по уровню ФН связи не обнаружено. Однако корреляционный анализ позволил выявить связь уровня фибронектина с ПР в зависимости от тактики ведения. Так обнаружена зависимость от способа коррекции ИЦН: при хирургической коррекции сила связи составила $r_1$= -0,431, при консервативной тактике - $r_1$= -0,654, при установке акушерского пессария - $r_1$= -0,533. Ослабление этой связи при наложении швов на шейку матки может свидетельствовать о вовлечении ФН в репаративный процесс и создание первичного каркаса для обеспечения необходимого минимума

механической прочности грануляционно-фиброзной ткани на ранней стадии её развития после проведения хирургической коррекции ИЦН [65].

В конце II триместра беременности прогностически неблагоприятным признаком в отношении риска ПР является ААТ ($r_3$= -0,304). Другие реактанты острой фазы воспаления не являются прогностическми признаками ПР.

Гормоны фетоплацентарного комплекса (ФПК) играют важную роль в развитии беременности, а их уровень влияет на течение беременности и внутриутробное состояние плода [18]. Мы определяли следующие гормоны: прогестерон, свободный эстриол, α-фетопротеин (АФП), плацентарный лактоген, кортизол. Был проведён анализ и сравнение процентных показателей исследуемых гормонов ФПК посредством расчёта t-критерия Стьюдента.

Проанализировав полученные данные и проведя корреляционный анализ, значимой связи между уровнем гормонов, длиной шейки матки и сроком завершения гестации выявлено не было. Однако, известно, что прогестерон снижает продукцию ММП, препятствуя ремоделированию шейки матки [92]. В связи с этим мы ориентировались на результаты гормональных исследований, что служило основанием для увеличения дозировки микронизированного прогестерона в случае нестабильной гормональной функции ФПК (повышенная, неустойчивая, сниженная).

Сравнение перинатальных исходов как между группами, так и внутри каждой группы в зависимости от способа коррекции ИЦН свидетельствовало о том, что имеется взаимосвязь между длиной шейки матки и тяжестью перинатальных исходов. В I группе врожденной инфекции у новорожденных не выявлено, во II группе внутриутробная пневмония диагностирована у 2, в III группе –выявлено 6 внутриутробных пневмоний. Способ коррекции ИЦН на состояние детей при рождении и течение периода ранней неонатальной адаптации существенного влияния не оказывает.

Анализ результатов морфологических исследований свидетельствует о том, что тактика ведения беременности при ИЦН влияет на функцию ФПС. Инвазивную

коррекцию ИЦН во всех группах чаще всего сопровождал фиброз стромы и отложение фибрина, характерное лишь для плацент от беременных I группы. Во II группе инвазивную коррекцию сопровождали симптомы острой восходящей амниотической инфекции. В III группе признаки восходящей инфекции отмечены в плацентах после ранних ПР, а также в плацентах, где во время беременности назначался только микронизированный прогестерон из-за противопоказаний к проведению инвазивных корректирующих методик. Таким образом, один или несколько признаков хронического воспаления плаценты отмечены у беременных всех групп. Это подтверждает тот факт, что укорочение шейки матки является фактором риска плацентарных нарушений.

На основе оптимизированного диагностического мониторинга был разработан алгоритм диагностических и лечебных мероприятий для беременных с укороченной шейкой матки (рис. 24).

**Рисунок 24 - Рекомендованная тактика ведения женщин с укорочением шейки матки**

Таким образом, истмико-цервикальная недостаточность и ведение женщин с этой патологией является сложной и многогранной проблемой, для решения которой необходимо понимание не только этиологии формирования ИЦН, но и структурных особенностей шейки матки. Благодаря использованию рекомендуемых нами дополнительных методов диагностики беременных с укороченной шейкой матки нам удалось в течение последних лет поддерживать показатели перинатальной смертности на уровне: 0‰ - 4‰ - 2,4‰. При этом процент преждевременных родов составил: 2,96% (n=29) - 3,2%(n=28) - 3,2%(n=26). Учитывая отсутствие роста частоты преждевременных родов и в том числе снижение перинатальной смертности, данные показатели отражают значимость рекомендуемой тактики ведения женщин с укороченной шейкой матки.

# ВЫВОДЫ

1. Особенностью соматического статуса беременных с укороченной шейкой матки явилось варикозное расширение вен нижних конечностей (I группа - 6,7%, II группа - 16,7%, III группа - 17,1%), как маркер дисплазии соединительной ткани, что косвенно указывает на связь с процессами коллагенообразования. Варикозное расширение вен нижних конечностей с большей частотой встречалось во II и III группах (у 16,7%, и 17,1% соответственно).

2. ИЦН в анамнезе и поздние репродуктивные потери достоверно коррелируют с длиной шейки матки в данную беременность: в I группе ИЦН в анамнезе не было, во II и III группах встречалась в 23,3% и 31,1% наблюдений соответственно; поздние репродуктивные потери в анамнезе у женщин I, II и III групп были у 16,7%, 53,3% и 42,2% соответственно. Длина шейки матки коррелирует и определяет тактику проводимого лечения: в I группе – преимущественно консервативная терапия (70%), во II и III группах – инвазивная коррекция (90,0% и 91,1% соответственно).

3. Достоверно к 18-22 неделям беременности во II – III группах отмечено увеличение уровня ММП-2 на 17% - 14%, ММП-9 – на 17% - 12%, IGFBP-3 - на 12% - 40%, что доказывает диагностическое значение данных параметров в дополнении клинической картины и позволяет их включить в алгоритм обследования.

4. У беременных II и III групп в крови обнаружено значимое повышение уровня IL-6, IL-2R и ААТ в 18-22 и в 26-28 недель беременности, что соответствует высокому риску ПР при ИЦН (IL-6 $r_2$ = - 0,694, $r_3$= -0,384; IL-2R $r_2$= -0,466, $r_3$= -0,393, ААТ $r_3$= -0,304). С учётом выявленных факторов риска в комплекс проводимой терапии включены антибактериальные препараты: 36,7% - 70% - 75,6% по группам соответственно.

5. Уровень сывороточного ФН в начале второго триместра беременности является ранним критерием ИЦН ($r_1$= -0,436). Выявлена связь в зависимости от способа коррекции ИЦН: при хирургической коррекции $r_1$ = -0,431, при консервативной тактике $r_1$ = -0,654, при установке акушерского пессария $r_1$ = -0,533, что свидетельствует о вовлечении ФН в репаративный процесс и создание первичного каркаса для обеспечения необходимого минимума механической прочности грануляционно-фиброзной ткани на ранней стадии её развития после проведения хирургической коррекции ИЦН.

6. Способ коррекции ИЦН на состояние детей при рождении и течение периода ранней неонатальной адаптации существенного влияния не оказывает, однако способствует снижению риска развития врождённой инфекции.

7. Разработан алгоритм диагностических (ультразвуковая трансвагинальная цервикометрия, определение уровней ММП-2, ММП-9, IGFBP-3, IL-6, IL-2R, ФН, ААТ в сыворотке крови беременных) и лечебных мероприятий в определённые гестационные сроки (11-14 недель, 18-22 недели, 26-28 недель), что позволило снизить количество выкидышей на 10,0% - 26,7% - 4,4%, а ПР на 6,7% - 3,3% - 2,2% в группах соответственно.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все беременные с ИЦН и/или поздними репродуктивными потерями в анамнезе должны быть отнесены к группе риска по формированию ИЦН.

2. При выполнении УЗИ необходимо определять признаки наличия инфекции, такие как «сладж» в области внутреннего зева и взвесь в околоплодных водах.

3. При выявлении укорочения шейки матки, помимо УЗ-цервикометрии в динамике, необходимо определять концентрацию биохимических маркеров укорочения шейки матки (ММП-2, ММП-9, IGFBP-3), цитокинов (IL-6, IL-2R) и белков острой фазы (ФН, ААТ) в сыворотке крови беременных не менее трёх раз в течение второго триместра беременности.

4. При выявлении укорочения шейки матки менее 30 мм при выполнении I скринингового ультразвукового исследования, наличии 1 и/или 2 УЗ-признаков наличия инфекции, а также повышении уровней 1 и/или 2 биохимических маркеров укорочения шейки матки показно интравагинальное назначение микронизированного прогестерона и антибактериальных препаратов широкого спектра действия с последующей УЗ-цервикометрией в динамике.

5. При наличии висцеральных маркеров дисплазии соединительной ткани (варикозное расширение вен, пролапс стенок влагалища, птоз внутренних органов, миопия и др.) методом выбора коррекции ИЦН является наложение швов на шейку матки.

**Список сокращений**

АФП - α-фетопротеин

ВКМ - внеклеточный матрикс

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГСД - гестационный сахарный диабет

ИЦН - истмико-цервикальная недостаточность

ИФА - иммуноферментный анализ

ММП - матриксная металлопротеиназа

МПЭ - многослойный плоский эпителий

НБ - невынашивание беременности

ПцПК - плацентарно-плодовый коэффициент

ПР - преждевременные роды

ПРПО - преждевременный разрыв плодных оболочек

РДС - респираторный дистресс синдром

ТИМП - тканевой ингибитор металлопротеиназ

УГИ - урогенитальная инфекция

УЗ - ультразвуковой

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФН - фибронектин

ФНО-α - фактор некроза опухоли-α

ФПК - фетоплацентарный комплекс

ФПС - фетоплацентарная система

С-РБ - С-реактивный белок

ААТ - α-1-антитрипсин

AAG - α-1-гликопротеид

IGF - от англ. Insulinlike growth factor, инсулиноподобный фактор роста

IGFBP - от англ. Insulinlike growth factor-binding protein, протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста

IL - от англ. Interleukin, интерлейкин

IL-2R - от англ, interleukin-2 receptor, рецептор интерлейкина-2

$p_{I\text{-}II\text{-}III}$ - достоверная разница между группами

$p_{1\text{-}2\text{-}3}$ - достоверная разница между визитами

$r_{1,2,3}$ - коэффициент корреляции при первом, втором или третьем визите

## Список литературы


1. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 1200 с.
2. Баринова, И. В. Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса. / И. В. Баринова, Ю. Б. Котов, Г. А. Скляренко, В. М. Гурьева, Ф. Ф. Бурумкулова, А. П. Мельников, Н. В. Шидловская // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - Т.10. - №5. - С. 3-6.
3. Баскаков, П.Н. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности акушерским разгружающим пессарием. / П.Н. Баскаков, А.Н. Торсуев, М.О. Тархан, Л.А. Татаринова // Охрана материнства и детства. – 2013. с. 49-52.
4. Батракова, Т.В. Клиническая информативность определения уровня с-реактивного белка в прогнозировании развития послеродового эндометрита. / Т.В. Батракова, И.Е. Зазерская, Т.В. Вавилова, В.Н. Кустаров // Журнал акушерства и женских болезней. - 2020. - Т. 69. - №2. - С. 5-14.
5. Белоцерковцева, Л.Д. Возможности ранней диагностики цервикальной недостаточности для профилактики сверхранних преждевременных родов. / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, С.Е. Иванников, Г.Т. Мирзоева // Вестник новгородского государственного университета. – 2015. - №2. – С. 117-123.
6. Бехтерева, И.А. Гистофизиология эпителиального и соединительнотканного компонентов влагалищной части шейки матки. / И.А. Бехтерева, А.Е. Доросевич // Морфология. – 2009. – Т. 136. – № 5. – С. 90–96.
7. Биохимия тканей и жидкостей полостей рта: учебное пособие / Вавилова Т.П. - 2-е изд. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 208 с.
8. Биохимия: учебник для вузов. / Е.С.Северин - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 768 с.

9. Болотских, В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод. / В.М. Болотских // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011.- Т.60. - №2 - С. 3-13.
10. Воспаление (патофизиологические аспекты): учебно-методическое пособие. / Ф.И. Висмонт. - Мн.: БГМУ, 2006. - 48 с.
11. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас: учебное пособие. / В.Л. Быков, С.И. Юшканцева - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 296 с.
12. Горин, В. С. Прогностическая значимость белков острой фазы воспаления в неотложной гинекологии / В. С. Горин, Т. Г. Кондранина, Н. Г. Потехина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. – № 5. – С. 18-23.
13. Григорьева, Ю. В. Клинические аспекты роли некоторых типов коллагена шейки матки человека / Ю. В. Григорьева, Г. Н. Суворова, А. В. Бормотов, С.Н. Юхимец, Ю.Р. Юнусова, С.В. Полетаева // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – № 6(36). – С. 140-145.
14. Григорьева, Ю.В. Коллаген III типа в шейке матки крыс при беременности и родах. / Ю.В. Григорьева, Н.В. Ямщиков, С.Н. Чемидронов, Н.А. Ренц, А.В. Бормотов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 1-1. – С. 72-75.
15. Гусев, Е.Ю. Варианты развития острого системного воспаления. / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова, В.А. Руднов, В.В. Кузьмин, Н.П. Макаров, И.Н. Лейдерман, Д.А. Левит, В.А. Суханов, А.С. Сипачев, А.Ю. Бражников, С.Ю. Решетникова, А.А. Засорин, А.В. Дрозд. // Цитокины и воспаление. - 2008. - Т.7.-№2. - С.9-17.
16. Доброхотова, Ю.Э. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. / Ю.Э. Доброхотова, А.В. Степанян, В.Б. Шустова // Научно-практический журнал: «Фарматека». – 2015. – №3.– С. 38-43

17. Доброхотова, Ю.Э. Преждевременные роды: анализ перинатальных исходов. / Ю.Э. Доброхотова, О.В. Керчелаева, М.В. Бурденко // РМЖ. - 2015. - №20. - С. 1220.
18. Довжикова, И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложнённой обострением герпетической инфекции. / И.В. Довжикова // Якутский мед. Журн. - 2009. - №1 (25).- С.41-44.
19. Довжикова, И.В. Содержание кортизола в плаценте при обострении герпес-вирусной инфекции на ранних сроках беременности. / И.В. Довжикова, М.Т. Луценко, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2012. - №44. - С. 69-74.
20. Евгина, С. А. Современные теория и практика референтных интервалов. / С. А. Евгина, Л. И. Савельев // Лабораторная служба. - 2019. - Т.8. - №2. - С.36-44.
21. Жигальцова-Кучинская, А. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхо-легочной патологии. / А. Жигальцова-Кучинская, Л.Н. Сивицкая, Н.Г. Даниленко, А.М. Жигальцова, И.В. Нагорнов, С.М. Метельский // Вестник ВГМУ. - 2015. - Т.14. - №6. - С.39-52.
22. Жукова, Э.В. Сравнительная оценка частоты и структуры преждевременных родов у женщин после экстракорпорального оплодотворения с донорскими и собственными ооцитами / Э. В. Жукова, Н. С. Трифонова, Л. С. Александров, А.И. Ищенко, Н.И. Борисова, А.П. Никонов, А.М. Гринева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 24-30.
23. Журавлев, А. Ю. Течение и исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности // А. Ю. Журавлев // Охрана материнства и детства. - 2006.- № 2 (8). - С. 110-114.
24. Захаров, С. М. Возможности ультразвуковой диагностики структурных нарушений плаценты. / С. М. Захаров, М. А. Чечнева, Т.С. Будыкина // Российский вестник акушера-гинеколога. -2019. - Т.19. - №6. - С.16-22.

25. Иммунный ответ, воспаление. / А.А. Майборода, Е.Г. Кирдей, И.Ж. Семинский, Б.Н. Цибель. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 112 с.
26. Иммунология, практикум. / Л.В. Ковальчук, Г.А. Игнатьева, Л.В. Ганковская - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- 176 с.
27. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинический протокол. / Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Захарова У.А., Ксенофонтова О.Л., Куликов А.В., Лещенко О.Я., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А., Оленев А.С., Перевозкина О.В., Радзинский В.Е., Салимова И.В., Севостьянова О.Ю., Симоновская Х.Ю., Тетруашвили Н.К., Шифман Е.М., Филиппов О.С. / 2018. – 42с.
28. Кан, Н.Е. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек. / Н.Е. Кан, М.В. Санникова, А.Е. Донников, И.В. Климанцев, Э.Ю. Амирасланов, Н.А. Ломова, М.И. Кесова, П.А. Костин В.Л., Тютюнник, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. -2013.- № 4.- С.14-18.
29. Клиническое руководство по лабораторным тестам. / Тиц Н.М. - М: ЮНИМЕД-пресс, 2003. - 100с.
30. Клишо, Е. В. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе / Е.В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. - 2003. - № 2. - С. 62-70.
31. Кравченко, Е. Н. Внутриутробные инфекции в структуре ранней неонатальной смертности / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3(123). – С. 13.
32. Линченко, Н.А. Тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. / Н.А. Линченко // Вестник ВолГМУ.- 2015.-№1(53). - С.15–18.
33. Лихванцева, В.Г. Интерлейкин-2 и растворимый рецептор интерлейкина-2 у пациентов с увеальной меланомой. / В.Г. Лихванцева, О.С. Слепова, Е.Г. Славина // Медицинская иммунология. -2002.- Т.4.- №4-5. - С.553-558.

34. Макаров, Е.В. Альфа-1-кислый гликопротеин, реактант острой фазы воспаления, как важный гомеостатический фактор организма: обзор литературы. / Е.В. Макаров, Л.В. Кривохижина // Вестник ЮУрГУ. - 2005. - №4. - с. 54-59.
35. Макаров, О.В. Современные перинатальные подходы при ведении недоношенной беременности, осложнённой преждевременным разрывом плодных оболочек. / О.В. Макаров, П.В. Козлов, Н.Н. Николаев // Вестник Российского Государственного медицинского университета. - 2006. – Том 51, № 4. - С. 64-67.
36. Мамедалиева, Н. М. Истмико-цервикальная недостаточность: современные аспекты диагностики и тактики ведения (обзор литературы) / Н. М. Мамедалиева, В. Д. Ким, А. Т. Мустафазаде, Д.Е. Жунусова, Г.М. Абилханова, Б.Ж. Отешова, Ф.М. Нурбаева, С.С. Сабденова, С.Л. Ахмадулина // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 10-14.
37. Матриксные металлопротеиназы. Каталог том 1 / Инновационные технологии для лабораторной диагностики и научных исследований [https://www.biochemmack.ru/upload/uf/e26/e26edd9f1dc0694b503a05bb677b8a90.pdf] (18.12.2019)
38. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко, И.В. Жиров, С.Н. Наконечников, С.Н. Терещенко. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
39. Миронов, А.В. Отдаленные прогнозы лечения невынашивания в первом триместре беременности гестагенными препаратами. / А.В. Миронов, И.Г. Давыдова, А.О. Горгидзе // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2007. – № 5. – С. 140–146.
40. Мюльберг, А. А. Регуляция гена интерлейкина-2 / А. А. Мюльберг, Т. В. Гришина, О. В. Жмайлова-Сеник // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. – 2009. – № 1. – С. 143-165.

41. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований: учебн.пособ. / С.С. Вялов, С.А. Чорбинская. - М.: МЕДпресс-информ, 2019. - 192с.
42. Основы ультразвуковой фетометрии. / А.Ю. Блинов, М.В. Медведев, О.И. Козлова - 3-е изд., доп. - М. : Реал Тайм, 2016. - 168 с.
43. Патологическая физиология. / А. В. Рубцовенко. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 608 с.
44. Патофизиология воспалительного процесса: учебное пособие. / С. Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский. - Иркутск: ИГМУ, 2014. – 73с.
45. Патофизиология. П. Ф. Литвицкий. – 4-е изд., испр. идоп. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 496 с
46. Плацента человека. Морфофункциональные основы: учебное пособие. / А.В. Колобов. - СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2011.- 80с.
47. Плацентарная недостаточность при вирусных инфекциях: учебное пособие. / В. Н.Кузьмин, Л. В. Адамян, В. С. Музыкантова. - М.: 2005.- 52с.
48. Плацентарная недостаточность: Диагностика и лечение. Методические рекомендации. / Э.К. Айламазян, Н.Г. Кошелева, О.Н. Арджанова, Т.Г. Ковалева, Г.Л. Громыка // Санкт-Петербург, 2000. - 27с.
49. Попов, А.А. Лапароскопический цирклаж у пациенток после трахелэктомии / А.А. Попов, А.А. Федоров, К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, М.В. Капустина, М.А. Чечнева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - №4. - С 91.
50. Практическая кольпоскопия / С. И. Роговская. - 4-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 256 с.
51. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян, О.С. Филиппов, О.Р. Баев, Н.И. Клименченко, Н.К. Тетруашвили, В.Л. Тютюник, З.С. Ходжаева, А.М. Холин. - М. - 2014. - 35с.

52. Привычная потеря беременности. / В.М. Сидельникова - М.: Триада-Х, 2002. - 304с.
53. Руководство по акушерству / И.С. Сидорова, В.И. Кулаков, И.О. Макаров. - М.: Медицина, 2006. - С. 331-335.
54. Савельева, Г.М. Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства. / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер, П.А. Клименко // Акушерство и гинекология. - 2012. - Т.8. - №2. - С. 4-10.
55. Савельева, Г.М. Современные проблемы преждевременных родов. / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Е.Р. Плеханова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава, Ю.В. Выхристюк, А.Г. Таран, Е.С. Прядко, Е.В. Лебедев // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - Т.10.- №3. - С.52-59.
56. Серов, В.Н. Эффективность профилактики преждевременных родов. / В.Н. Серов, О.И. Сухорукова // Акушерство и гинекология.-2013.- № 3.- С.48-53.
57. Симбирцев, А.С. Функциональный полиморфизм генов цитокинов регуляторных молекул воспаления. / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление.-2005.- № 4(1).- С.3-10.
58. Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. - Часть II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков / Ю.И. Ярец. - Гомель, 2015. - 47 с.
59. Сухих, Г.Т. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учётом перехода на международные критерии регистрации рождения детей. / Г.Т. Сухих, Е.Н. Байбарина, М.П. Шувалова, Т.В. Письменская // Акушерство и гинекология.-2013.- № 12.- С.79-85.
60. Ткаченко, Л. В. Невынашивание беременности. / Л.В. Ткаченко, Т.И. Костенко, Н.Д. Углова, А.Л. Шкляр // Вестник ВолГМУ. – 2015. – №1(53). – С. 3–9.
61. Фаткуллин, И.Ф. Кесарево сечение при недоношенной беременности. / И.Ф. Фаткуллин, И.Р. Галимова, С.В. Федотов, Ф.И. Фаткуллин, А.В. Гайнутдинова // Акушерство и гинекология.-2009.- № 3.- С.46-48.

62. Ходжаева, З.С. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции. / Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е. // Акушерство и гинекология.- 2014.- № 3.- С.28-32.
63. Ходжаева, З.С. Медикаментозная профилактика преждевременных родов. (Результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ). / З.С. Ходжаева, С.В. Дембовская, Ю.Э. Доброхотова, Л.Г. Сичинава, А.М. Юзько, Л.И. Мальцева, О.Ф. Серова, И.О. Макаров, Э.Н. Ахмадеева, Н.В. Башмакова, Р.Г. Шмаков, Н.И. Клименченко, К.Т. Муминова, О.Б. Талибов, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. -2016.- № 8.- С.37-43.
64. Черешнев, В. А. Альфа-фетопротеин: монография / В. А. Черешнев, С.Ю. Родионов, В.А. Черкасов, Н.Н. Малютина, О.А. Орлов. - Екатеринбург: УрО РАН, 2004 – 376 с.
65. Шурыгина И.А. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани / И.А. Шурыгина, М.Г. Шурыгин, Н.И. Аюшинова, О.В. Каня // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 110. – № 3. – С. 8-12.
66. Ярмолинская, М. И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, В. М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61. – № 1. – С. 113-125.
67. Abdel-Malek K., Role of maternal serum ferritin in prediction of preterm labour. / K. Abdel-Malek, M.A. El-Halwagi, B.E. Hammad, O. Azmy,O. Helal, M. Eid, M. Abdel-Rasheed // J Obstet Gynaecol. -2018. - №38(2). P. 222 - 225.
68. Al-Delaimy, W.K. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts. / W.K. Al-Delaimy, E.H. Jansen // Biomarkers. – 2006 – №11(4). - P. 370 - 382.

69. Alfirevic Z. Cervical cerclage for preventing preterm birth in singleton pregnancy. / Z. Alfirevic, T. Stampalija, D. Roberts, A.L. Jorgensen // Cochrane Database Systematic Review. - 2012. - №4.
70. Alfirevic Z. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. / Z. Alfirevic, J. Owen, E. Carreras Moratonas, A.N. Sharp, J.M. Szychowski, M. Goya // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2013. - №41(2). - P. 146-51.
71. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstet Gynecol 2014. - №123. - P. 372-379.
72. Arenas-Hernandez M. An imbalance between innate and adaptive immune cells at the maternal-fetal interface occurs prior to endotoxin-induced preterm birth. / M. Arenas-Hernandez, R. Romero, D. St Louis, S.S. Hassan, E.B. Kaye, N. Gomez-Lopez. // Cell MolImmunol.- 2016.- Vol.13, № 4.- P.462-473.
73. Aune D. Physical activity and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. / D. Aune, S. Schlesinger, T. Henriksen, O.D. Saugstad, S. Tonstad. // BJOG. -2017. - №124(12). P.1816-1826.
74. Berghella V. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. / V. Berghella, E. Hayes, J. Visintine, J.K. Baxter // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2008. - №4.
75. Birkedal-Hansen H. Matrix metalloproteinases: a review. / H. Birkedal-Hansen, W.G. Moore, M.K. Bodden, L.J. Windsor, A. DeCarlo, J.A. Engler // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. - 1993. - Vol. 4. - P. 197.
76. Blencowe H. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. /H. Blencowe, S. Cousens, M.Z. Oestergaard, D. Chou, A.B. Moller, R.

Narwal, A. Adler, C. Vera Garcia, S. Rohde, L. Say, J.E. Lawn // Lancet. - 2012.- Vol.379(9832).-P.2162-2172.

77. Brown R. Cervical insufficiency and cervical cerclage. / R. Brown, R. Gagnon, D. Marie-France // SOGC Clinical Practice Guidelines. J. Obstet. Gynaecol. - 2013. - №35(12).- P. 1115 - 1127.
78. Bujold E. Bacteriology of amniotic fluid in women with suspected cervical insufficiency. / E. Bujold, A.M. Morency, F. Rallu, S. Ferland, A. Tétu, L. Duperron, F. Audibert, C. Laferrière // J. Obstet. Gynaecol. – 2008.- P.882–887.
79. Caloone J. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study. / J. Caloone, M. Rabilloud, F. Boutitie, A. Traverse-Glehen, F. Allias-Montmayeur, L. Denis, C. Boisson-Gaudin, I.J. Hot, P. Guerre, M. Cortet, C. Huissoud. // Eur J ObstetGynecolReprod Biol.-2016.- Vol.10, № 205.- P.133-140.
80. Cao J. Zucker S. Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs) URL https://www.abcam.com/index.html?pageconfig=reso urce&rid=11034 (дата обращения 15.11.2019)
81. Cohen A. The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin. / A. Cohen, A. Skornick-Rapaport, Y. Cohen, D. Mandel, E. Rimon // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Reprod. Biol.-2014.- Vol.181.- P.28-31.
82. Conde-Agudelo A. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. / A. Conde-Agudelo, R. Romero, S.S. Hassan, L. Yeo // Am J Obstet Gynecol.-2010.- №203(2).-P.1-12.
83. Cooley S.M. The relationship between maternal insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF-1, IGF-2) and IGFBP-3 to gestational age and preterm delivery. / S.M. Cooley, J.C. Donnelly, C. Collins, M.P. Geary, C.H. Rodeck, P.C. Hindmarsh // J Perinat Med 2010.-Vol.38.-P.255-259.

84. Cui N., Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. / N. Cui, M. Hu, R.A. Khalil // Prog Mol Biol Transl Sci. - 2017. - Vol.147. - P.1-73.
85. Danti L. The combination of short cervical length and phIGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women. / L. Danti, F. Prefumo, A. Lojacono, S. Corini, A. Testori, T. Frusca. // J Matern Fetal Neonatal Med.-2011.-Vol.24.-P.1262-1266.
86. Deng W. Endothelial Cells in the Decidual Bed Are Potential Therapeutic Targets for Preterm Birth Prevention. / W. Deng, J. Yuan, J. Cha, X. Sun, A. Bartos, H. Yagita, Y. Hirota, S.K. Dey // cell reports. – 2019.- №27(6).-P.1755-1768.
87. Diago Almela V.J. Good prognosis of cerclage in cases of cervical insufficiency when intra-amniotic inflammation/infection is ruled out. / V.J. Diago Almela, A. Martinez-Varea, A. Perales-Puchalt, R. Alonso-Diaz, A. Perales // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2015.- №28(13). - P. 1563-1568.
88. Drakeley A.J. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. / A.J. Drakeley, D. Roberts, Z. Alfirevic // Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD003253.
89. Drassinower D. Effect of cervical cerclage on rate of cervical shortening. / D. Drassinower, J. Vink, C. Pessel, K. Vani, S.G. Brubaker, N. Zork, C.V. Ananth // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2015.- №46(6).-P.718-723
90. Eroglu D. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. / D. Eroglu, F. Yanik, M. Oktem, H.B. Zeyneloglu, E. Kuscu // Gynecol Obstet Invest.-2007.-Vol.64(2).-P.109-116.
91. Goldenberg R.L. Epidemiology and causes of preterm birth. / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // Lancet. - 2008.-Vol.371(9606). - P.75-84.
92. Gonzalez J.M. Complement activation triggers metalloproteinases release inducing cervical remodeling and preterm birth in mice. / J.M. Gonzalez, C.W. Franzke, F. Yang, R. Romero, G. Girardi // Am J Pathol.-2011.-№179(2).-P.838-849.
93. Goya M. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. / M. Goya, L. Pratcorona, C. Merced, C. Rodó, L.

Valle, R. Romero, M. Juan, A. Rodríguez, B. Muñoz, B. Santacruz, J.C. Bello-Muñoz, E. Llurba, T. Higueras, L. Cabero, E. Carreras. // Lancet. - 2012.-Vol.379(9828).- P.1800-1806.

94. Hadži-Lega M. Correlation of cervical length, fetal fibronectin, phIGFBP-1, and cytokines in spontaneous preterm birth up to 14 days from sampling. / M. Hadži-Lega, A.D. Markova, M. Stefanovic, M. Tanturovski // J Perinat Med. - 2015. - Vol.43(5). - P.545-551.
95. Handwerger S. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. / S. Handwerger, M. Freemark // J Pediatr Endocrinol Metab. - 2000.- Vol.13(4). - P.343-356.
96. Honest H. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. / H. Honest, C.A. Forbes, K.H. Durée, G. Norman, S.B. Duffy, A. Tsourapas, T.E. Roberts, P.M. Barton, S.M. Jowett, C.J. Hyde, K.S. Khan // Health Technol. Assess.-2009.- Vol.13, № 43.- P.621-627.
97. Ito A. Factors associated with delivery at or after 28 weeks gestation in women with bulging fetal membranes before 26 weeks gestation. / A. Ito, Y. Maseki, S. Ikeda, A. Tezuka, M. Kuribayashi, M. Furuhashi // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2017.- №30(17).-P.2046-2050.
98. Jarde A. Combining Interventions to Prevent Preterm Birth in Women at Risk: a Systematic Review and Meta-Analysis. / A. Jarde, A.M. Lewis-Mikhael, J.M. Dodd, J. Barrett, S. Saito, J. Beyene, S.D. McDonald // JObstetGynaecolCan. -2017.- №39 (12). - P.1192-1202.
99. Jarde A. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. /A. Jarde, O. Lutsiv, C.K. Park, J. Beyene, J.M. Dodd, J. Barrett, P.S. Shah, J.L. Cook, S. Saito, A.B. Biringer, L. Sabatino, L Giglia, Z. Han, K. Staub, W. Mundle, J. Chamberlain, S.D. McDonald // BJOG. - 2017. - Vol.124(8). - P.1176-1189.

100. Juliano M. Characteristics of Women With Fetal Loss in Symptomatic First Trimester Pregnancies With Documented Fetal Cardiac Activity. / M. Juliano S., Dabulis, A. Heffner // Annals of Emergency Medicine. – 2008. – Vol. 52. – № 2 – P. 143–147.

101. Jung E.Y. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (</=15 mm). / E.Y. Jung, K.H. Park, S.Y. Lee, A. Ryu, K.J. Oh // Arch. Gynecol. Obstet.- 2015. – №292(3).- P. 579–587.

102. Jung E.Y. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. / E.Y. Jung, K.H. Park, S.Y. Lee, A. Ryu, J.K. Joo, J.W. Park // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2016.-№132(2).-P.165-169.

103. Kanayama N. Urinary trypsin inhibitor prevents uterine muscle contraction by ikhibition of Ca2+ infiux. / N. Kanayama, E. Maradny, A. Halim, S. Liping, K. Maehara // Am J ObstetGynecol. - 1995. -№173.-P.192-199.

104. Kindinger L.M. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. / Kindinger L.M., Bennett P.R., Lee Y.S., Marchesi J.R., Smith A., Cacciatore S., Holmes E., Nicholson J.K., Teoh T.G., MacIntyre D.A. // Microbiome. -2017.- №5(1).-P.6.

105. Kleiner D.E. Curr. Opinion. Cell. / D.E. Kleiner, W.G. Stetler-Stevenson // Biol. - 1993.- Vol.5 P. 891

106. Kyvernitakis I. Controversies about the Secondary Prevention of Spontaneous Preterm Birth. / I. Kyvernitakis, H. Maul, F. Bahlmann // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018.-№78(6). - P.585-595.

107. Le N.T. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation. / N.T. Le, M. Xue, L.A. Castelnoble, C.J. Jackson // Front Biosci.— 2007.— Vol. 12.— P. 1475– 1487.

108. Lee A.C. Screening and treatment of maternal genitourinary tract infections in early pregnancy to prevent preterm birth in rural Sylhet, Bangladesh: a cluster randomized trial. / A.C. Lee, M.A. Quaiyum, L.C. Mullany, D.K. Mitra, A. Labrique, P. Ahmed, J. Uddin, I. Rafiqullah, S. DasGupta, A. Mahmud, E.H. Koumans, P. Christian, S. Saha, A.H. Baqui // BMC Pregnancy Childbirth.-2015.- Vol. 7, № 15.- P.326.

109. Lee K.Y. Interleukin-6, but not relaxin, predicts outcome of rescue cerclage in women with cervical incompetence / K.Y. Lee., H.A. Jun, H.B. Kim, S.W. Kang // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004.- №39(4).-P.501-507.

110. Lee S.E. The frequency and significance of intra-amniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. / S.E. Lee, R. Romero, C.W. Park, J.K. Jun, B.H. Yoon // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2008.- №98(6).- P.1-8.

111. Lee S.M. Prediction of spontaneous preterm birth in women with cervical insufficiency: Comprehensive analysis of multiple proteins in amniotic fluid. / S.M. Lee, K.H. Park, E.Y. Jung, S.H. Cho, A. Ryu // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2016.-№42 (7).- P. 776–783.

112. Liu Y.L. Relationship between inflammatory indexes of amniotic fluid and pregnancy outcome of women with cervical incompetence. / Y.L. Liu, Z.Y. Feng, J.P. Tan, L.Q. Zhu, J.P. Zhang // Zhonghua Fu Chan KeZaZhi. – 2018.-№ 53 (8).- P.517-521.

113. Lombardi A. Expression of Matrix Metalloproteinases in the Mouse Uterus and Human Myometrium During Pregnancy, Labor, and Preterm Labor. / A. Lombardi, S. Makieva, S.F. Rinaldi, F. Arcuri, F. Petraglia, J.E. Norman // Reprod Sci.- 2018.- №25 (6).-P. 938-949.

114. Ludmir J. Anatomy and physiology of the uterine cervix / J. Ludmir, H.M. Sehdev // Clin. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol.43, № 3. - P.433-439.

115. Lycoudi A. miRNAs in pregnancy-related complications. / A. Lycoudi, D. Mavreli, A. Mavrou, N. Papantoniou, A. Kolialexi // Expert Rev MolDiagn.-2015.- Vol.15, № 8.- P.999-1010.

116. Madar H. Cervical pessary combined with vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth: is the evidence sufficient. / H. Madar, A. Mattuizzi, L. Sentilhes // J Perinat Med. - 2018.- Vol.28.-№46(6). -P.691.

117. Matijevic R. Vaginal pH versus cervical length in the mid-trimester as screening predictors of preterm labor in a low-risk population. / R. Matijevic, O. Grgic, M. Knezevic // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010. – Vol. 111. – P. 41-44.

118. Mays J.K. Amniocentesis for selection before rescue cerclage. / J.K. Mays, R. Figueroa, J. Shah, H. Khakoo, S. Kaminsky, N. Tejani // Obstet. Gynecol. – 2000. – №95 (5).- P. 652-655.

119. Minakami H. Emergency cervical cerclage: relation between its success, preoperative serum level of C-reactive protein and WBC count, and degree of cervical dilatation. / H. Minakami, S. Matsubara, A. Izumi, S. Kosuge, T. Watanabe, R. Iwasaki, I. Sato // Gynecol. Obstet. Invest. – 1999. – №47(3).- P.157-161.

120. Mönckeberg M. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. / M. Mönckeberg, R.Valdés, J.P. Kusanovic, M. Schepeler, J.K. Nien, E. Pertossi, P. Silva, K. Silva, P. Venegas, U. Guajardo, R. Romero, S.E. Illanes // J Perinat Med. – 2019. - 47(5). – P. 500-509.

121. Morin M. Preterm birth: Evolution 1994 to 2006. / M. Morin // GynecolObstetFertil.- 2012.-Vol.40, № 12.- P.746-752.

122. Negishi H. Correlation between cytokine levels of amniotic fluid and histological chorioamnionitis in preterm delivery. / H. Negishi, H. Yamada, M. Mikuni, T. Kishida, K. Okuyama, T. Sagawa, S Makinoda, S. Fujimoto // J Perinat Med.- 1996.-№24(6).- P.633-639.

123. Nguyen A.D. The efficacy of quantitative fetal fibronectin in predicting spontaneous preterm birth in symptomatic women: A retrospective cohort study. / A.D. Nguyen, C.Z. Liu, C. Lehner, A.A. Amoako, R. Sekar, N.Z. Aust // J Obstet Gynaecol.-2019.- №59(5).-P.656-661.

124. Nicolaides K.H. Cervical cerclage for prevention of pretermen delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. Fetal Medicine Foundation Second Screening Group. / K.H. Nicolaides, Z. Alfirevic, V.C. Heath, S. Cicero, A.M. Cacho, P.R. Williamson // Lancet. - 2004.-№363.-P.1849-1853.

125. Odibo A.O. Prevention of preterm birth by cervical cerclage compared with expectant management: a systematic review. / A.O. Odibo, M. Elkousy, S.H. Ural, G.A. Macones // Obstet Gynec Surv.-2003.-№58.-P.130—136.

126. Odibo A.O. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. / A.O. Odibo, V. Berghella, M.S. To, O.A. Rust, S.M. Althuisius, K.H. Nicolaides // Am J Perinatol.- 2007.-№24.-P.55-60.

127. Pang Q. Perinatal Outcomes After Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Prolapsed Membrane. / Q. Pang, X. Jia, L. Chen // Med SciMonit. – 2019.- №6(25).-P.4202-4206.

128. Park J.C. Upregulated amniotic fluid cytokines and chemokines in emergency cerclage with protruding membranes. / J.C. Park, D.J. Kim, J. Kwak-Kim // Am. J. Reprod. Immunol. - 2011.-№66(4).-P.310-319.

129. Paternoster D. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. / D. Paternoster, F. Riboni, A. Vitulo, M. Plebani, M. Dell'Avanzo, G. Battagliarin, N Surico, U. Nicolini // Ultrasound Obstet Gynecol.-2009.-№34(4).-P.437-440.

130. Petersen L.K. Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence. / L.K. Petersen, N. Uldbjerg // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.-1996.-№67(1).-P.41-45.

131. Policy. Perinatal Practice Guideline Cervical Insufficiency and Cerclage. SA Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice 14 November 2017

132. Romero R. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study. / R. Romero, N. Gomez-Lopez,

A.D. Winters, E. Jung, M. Shaman, J. Bieda, B. Panaitescu, P. Pacora, O. Erez, J.M. Greenberg, M.M. Ahmad, C.D. Hsu, K.R. Theis // J Perinat Med. - 2019. - №47(9). – P. 915-931.

133. Romero R. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa, S.J. Korzeniewski, P. Chaemsaithong, F. Gotsch, Z. Dong, A.I. Ahmed, B.H. Yoon, S.S. Hassan, C.J. Kim, L. Yeo // J Reprod Immunol.- 2014.- Vol.72, № 5.- P.458-474.

134. Romero R. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa, P. Chaemsaithong, F. Gotsch, Z. Dong, A.I. Ahmed, B.H. Yoon, S.S. Hassan, C.J. Kim, S.J. Korzeniewski, L. Yeo, Y.M. Kim // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2015.-№ 28 (11).-P.1343-1359.

135. Saccone G. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. / S G.accone, A. Ciardulli, S. Xodo, L. Dugoff, J. Ludmir, G. Pagani, S. Visentin, S. Gizzo, N. Volpe, G.M. Maruotti, G. Rizzo, P. Martinelli, V. Berghella // J Ultrasound Med.-2017.- №36(8).-P.1535-1543.

136. Schlembach D. Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination. /D. Schlembach, L. Mackay, L. Shi, W.L. Maner, R.E. Garfield, H. Maul // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009.-Vol.144.- P.70-76.

137. Shennan, A. The cervix and prematurity: etiology, prediction and prevention. / A. Shennan, B. Jones // Semin Fetal Neonatal Med. – 2004. – Vol. 9. – P. 471-479.

138. Son M. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. / M. Son, E.S. Miller // Semin Perinatol.-2017.-№41(8).-P.445-451.

139. South Australian Maternal, Neonatal and Gynecology Community of Practice. 14.11.2017.

140. Ulrich C.C. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are elevated in human preterm laboring uterine myometrium and exacerbate uterine contractility. C.C. Ulrich, V. Arinze, C.B. Wandscheer, C. Copley Salem, C. Nabati, N. Etezadi-Amoli, H.R. Burkin // BiolReprod.- 2019.-№100(6).-P.1597-1604.

141. Umstad M.P. Transabdominal cervical cerclage. / M.P. Umstad, M.A. Quinn, A. Ades // ANZJOG.-2010.- №50.-P.460-464

142. Uzun Cilingir I. Does emergency cerclage really works in patients with advanced cervical didilatatio. / I. Uzun Cilingir, C. Sayin, H. Sutcu, C. İnan, S. Erzincan, C. Yener, F. Varol // J GynecolObstet Hum Reprod.-2019.-№48(6).-P.387-390.

143. Vaisbuch E. Clinical significance of early (<20 weeks) versus late (20–24 weeks) detection of a Sonographic Short Cervix in Asymptomatic Women in the Mid-Trimester. / E. Vaisbuch, R. Romero, O. Erez, J.P. Kusanovic, S. Mazaki-Tovi, F. Gotsch, V. Romero, C. Ward, T. Chaiworapongsa, P. Mittal, Y. Sorokin, S.S. Hassan // J. Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 36(4). – P. 471-481.

144. Van Oppenraaij R.H., ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. / R.H. Van Oppenraaij E., Jauniaux, O.B. Christiansen, J.A. Horcajadas, R.G. Farquharson, N. Exalto // Hum Reprod Update. - 2009.-№15(4).-P.409-421.

145. Wang F. Predictive value of maternal serum NF-κB p65 and sTREM-1 for subclinical chorioamnionitis in premature rupture of membranes. / F. Wang, Y. Wang, R. Wang, H. Qiu, L. Chen // Am J Reprod Immunol.-2016.- Vol.76, № 3.- P.217-223.

146. Weintraub A.Y. Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. / A.Y. Weintraub, E. Sheiner, M. Mazor, A. Levy, A. Tevet, O. Paamoni, A. Wiznitzer // J Matern Fetal Neonatal Med.-2005.-№18(3).-P.163-166.

147. Werb Z. Cell.-1997.-Vol. 91 P. 439–442.

148. Woensdregt K. Effect of 2 stitches vs 1 stitch on the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancies who undergo cervical cerclage. / K. Woensdregt,

E.R. Norwitz, M. Cackovic, M.J. Paidas, J.L. Illuzzi // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198. – P. 1-7.

149. Xue M. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C: relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. / M. Xue, L. March, P.N. Sambrook, C.J. Jackson // Arthritis Rheum.-2007.-№56(9).-P.2864-2874.

150. Zheng L. Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. / L. Zheng, J. Dong, Y. Dai, Y. Zhang, L. Shi, M. Wei, X. Jin, C. Li, S. Zhang // J Matern Fetal Neonatal Med.-2019.-№32(10).-P.1654-1663.