

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Песегова Светлана Вячеславовна

**Персонализированный подход к тактике ведения беременных  
с истмико-цервикальной недостаточностью**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
Тимохина Елена Владимировна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Значение преждевременных родов в современном акушерстве .....	12
1.2. Истмико-цервикальная недостаточность в структуре преждевременных родов .....	14
1.3. Этиология истмико-цервикальной недостаточности .....	16
1.4. Диагностика истмико-цервикальной недостаточности.....	17
1.5. Лечение истмико-цервикальной недостаточности .....	18
1.5.1. Трансвагинальный серкляж .....	20
1.5.2. Трансабдоминальный серкляж .....	23
1.5.3. Акушерский pessary.....	25
1.5.4. Препараты прогестерона .....	26
1.6. Эффективность различных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности .....	27
1.7. Иммунологическое взаимодействие матери и плода при нормальной беременности.....	28
1.8. Интраамниальное воспаление – причина развития истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов.....	30
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Дизайн исследования .....	35
2.2. Общеклиническая характеристика исследуемых групп.....	41
2.3. Методы исследования.....	48
2.3.1. Общеклинические методы исследования .....	48
2.3.2. Лабораторно–инструментальные методы исследования .....	48
2.3.2.1. Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия.....	49
2.3.3. Выбор метода коррекции истмико–цервикальной недостаточности.....	49
2.3.4. Оценка состояния новорожденного .....	53
2.3.5. Специальные методы исследования.....	53
2.4. Статистический анализ полученных результатов исследования .....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	56
3.1. Анализ течения настоящей беременности.....	56
3.2. Акушерские и перинатальные исходы беременности в исследуемых группах .....	58
3.3. Сравнение маркеров интраамниального воспаления у обследованных пациенток .....	61

3.4. Значение маркеров интраамниального воспаления у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью независимо от метода ее коррекции .....	66
3.5. Значение маркеров интраамниального воспаления в прогнозировании исхода беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и хирургическим методом коррекции .....	73
3.6. Значение маркеров интраамниального воспаления в прогнозировании исхода беременности у пациенток с коррекцией истмико-цервикальной недостаточности путем установки акушерского pessaria .....	83
3.7. Значение маркеров интраамниального воспаления в прогнозировании исхода беременности у пациенток с консервативным ведением истмико-цервикальной недостаточности .....	92
3.8. Анализ полученных пороговых величин при различных методах коррекции истмико-цервикальной недостаточности.....	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	106
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Преждевременные роды остаются одной из главных и актуальных проблем современного акушерства как в социальном, так и в научном аспектах, что связано с высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на развитие новых технологий и методов диагностики преждевременных родов существенного снижения частоты преждевременных родов во всем мире не происходит [Сухих Г.Т. и соавторы, 2018; Савельева Г.М., 2019; Назарова А.О. и соавторы, 2019].

В среднем частота преждевременных родов в развитых странах составляет от 5 до 13%, а в экономически менее развитых странах достигает 20% [Romero R и соавторы, 2014; Тютюнник В.Л. и соавторы, 2021]. В Российской Федерации на данный момент частота преждевременных родов составляет 6% [Клинические рекомендации «Преждевременные роды», 2020].

Проблема преждевременных родов актуальна не только для акушерства, но и для перинатальной медицины в связи с тяжелыми последствиями для жизни и здоровья недоношенных детей [Шалина Р.И. и соавторы, 2018; Назарова А.О. и соавторы, 2019].

Одной из частых причин, вызывающих экстремально ранние и ранние преждевременные роды, является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – безболезненное преждевременное раскрытие шейки матки во II триместре беременности, приводящее к ее прерыванию [Мальгина Г.Б. и соавторы, 2018; Oh KJ и соавторы, 2019]. Несмотря на значительное количество современных методов коррекции ИЦН, развитие спонтанных преждевременных родов при ней происходит в 44-57% случаев, при этом на долю экстремально ранних преждевременных родов при ИЦН приходится около 40% [Тетруашвили Н.К. и соавторы, 2015; Долгушина В.Ф. и соавторы, 2021].

Одной из главных причин развития ИЦН и преждевременных родов считается наличие инфекционного агента. На сегодняшний день не оставляет сомнений связь преждевременных родов и интраамниального воспаления (ИАВ), частота которого при ИЦН достигает 80% [Долгушина В.Ф. и соавторы, 2021]. При амниоцентезе интраамниальная инфекция выявляется у 8-52% пациенток, а микроорганизмы и их продукты жизнедеятельности вызывают интраамниальный воспалительный ответ, который возможно определить с помощью исследования амниотической жидкости на различные цитокины (например, интерлейкин (IL)-6 и матриксная металлопротеиназа (ММП)-8). Наличие ИАВ и инфекции связаны с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами [Jung EY и соавторы, 2015; Lee SE и соавторы, 2008]. Применение хирургического метода коррекции у таких пациенток

приводит к плохим результатам, ввиду развития хориоамнионита, преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов [Oh KJ и соавторы, 2019].

Хориоамнионит приводит к развитию синдрома воспалительной реакции плода и связан с более высокими показателями неонатальной заболеваемости (детский церебральный паралич, внутричерепное кровоизлияние, сепсис, респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит и нарушения развития нервной системы) и смертности [Ericson JE и соавторы, 2015].

Некоторые исследования показали, что только в 5–10% случаев хориоамнионит проявляет себя клиническими симптомами (повышение температуры, тахикардия у матери и плода). Поэтому «золотым стандартом» подтверждения интраамниальной инфекции является гистологическое исследование последа. Однако проведение данного исследования становится возможным только лишь после родоразрешения [Pugni L и соавторы, 2016; Han X и соавторы, 2019; Balciuniene G и соавторы, 2021].

Еще одним признанным «золотым стандартом» диагностики ИАВ во время беременности является исследование амниотической жидкости, полученной в результате амниоцентеза. В частности, было показано, что IL-6, IL-8, MMP-8 и MMP-9 в амниотической жидкости являются наилучшими маркерами наличия ИАВ. Тем не менее, их определение в современной практике ограничено, ввиду инвазивности процедуры амниоцентеза и высокой частоты осложнений этой процедуры [Jung EY и соавторы, 2017; Joo E и соавторы, 2021].

Некоторые ученые не рекомендуют проводить инвазивную коррекцию ИЦН пациенткам с ИАВ, ввиду высокого риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [Lee KN и соавторы, 2022].

В связи с этим актуальна разработка новых неинвазивных диагностических маркеров для прогнозирования течения и исхода беременности, а также персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с ИЦН.

### **Степень разработанности темы исследования**

Существующий на данный момент подход к лечению ИЦН не предусматривает оценку наличия ИАВ, особенно его асептической формы. В связи с чем применение инвазивных методов диагностики не всегда приводит к успеху. И напротив, иногда у пациенток с только лишь консервативным методом ведения удается пролонгировать беременность до более благоприятных сроков.

В связи с этим одной из актуальных проблем акушерства является поиск неинвазивных маркеров, с помощью которых станет возможным применять тот или иной метод коррекции ИЦН обоснованно.

В результате многочисленных исследований было выявлено, что высокие уровни IL-6, IL-8 и MMP-8 являются хорошими предикторами неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, а также показателями ИАВ при ИЦН. Однако в большинстве случаев маркеры ИАВ определялись в амниотической жидкости, которая была получена в результате инвазивной процедуры – амниоцентеза, поэтому масштаб таких исследований в практической деятельности ограничен.

Информативной средой для изучения маркеров ИАВ может быть цервикальная жидкость, которая отражает местные иммунные реакции, и в тоже время забор материала из цервикального канала является малоинвазивной процедурой, которая не несет в себе последствий для здоровья матери и плода.

Учитывая вышесказанное, определение концентраций IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН до проведения ее коррекции и установление их пороговых величин необходимы для прогнозирования акушерских и перинатальных исходов, а также обоснованного персонафицированного подхода к выбору метода коррекции ИЦН.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** обосновать выбор метода коррекции ИЦН на основании определения концентрации маркеров интраамниального воспаления (IL-6, IL-8, MMP-8) в цервикальной жидкости для разработки персонафицированного подхода к ведению пациенток с данным осложнением беременности.

**В соответствии с целью поставлены следующие задачи исследования:**

1. Провести проспективное исследование беременных с ИЦН, изучить особенности течения беременности и проанализировать акушерские исходы у пациенток с данным осложнением беременности;
2. Сравнить концентрации маркеров ИАВ – IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН и у пациенток с нормальной беременностью;
3. Выявить взаимосвязь между уровнями маркеров ИАВ – IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости и сроком наступления родов у пациенток с ИЦН;
4. Оценить прогностическое значение маркеров ИАВ – IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН, указывающее на высокий риск экстремально ранних и

ранних преждевременных родов (до 32 недель) и рассчитать пороговые величины этих маркеров вне зависимости от метода коррекции ИЦН;

5. Дополнить алгоритм обследования и ведения беременных с ИЦН с персонализированным выбором метода ее коррекции, на основании полученных результатов исследования.

### **Научная новизна**

Впервые изучены маркеры ИАВ в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН и ее различными методами коррекции: цервикальный серкляж, акушерский пессарий и консервативное ведение.

В настоящем исследовании показано, что уровни IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости достоверно выше у беременных с ИЦН по сравнению с нормальной беременностью.

Выявлена статистически значимая связь между уровнями IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости и сроком завершения беременности у данных пациенток.

Доказано, что исследование уровней IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН имеет диагностическую и прогностическую ценность в определении благоприятных и неблагоприятных сроков родоразрешения, независимо от метода коррекции ИЦН.

На основании установленных различий построены прогностические модели и определены пороговые величины для IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости, указывающие на высокий риск развития экстремально ранних и ранних преждевременных родов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В процессе исследования установлено значение IL-6, IL-8 и MMP-8, как маркеров ИАВ и, как следствие, преждевременных родов. Определена роль данных маркеров в прогнозировании исходов беременности при различных методах коррекции ИЦН.

В результате проведенного исследования разработан персонализированный подход к выбору метода коррекции ИЦН на основании маркеров ИАВ в цервикальной жидкости. Полученные пороговые величины IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости могут быть применены в клинической практике при оказании акушерско-гинекологической помощи беременным с ИЦН при выборе метода ее коррекции.

## **Методология и методы исследования**

Всем беременным было проведено стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», а также комплекс дополнительных лабораторных методов исследования.

Объектом исследования явились беременные с ИЦН по данным ультразвуковой цервикометрии и беременные с нормальной беременностью. Предметом исследования – полученные результаты обследования данных пациенток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения компании «Microsoft» пакета «Microsoft Office» и статистических программ StatTech v. 2.6.7 и IBM SPSS Statistics 26.0. Методы статистического анализа были выбраны в соответствии с типом анализируемых данных.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – выписка из протокола № 31-20 от 11.11.2020 года.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Концентрации маркеров ИАВ – IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости статистически значимо различаются у беременных с ИЦН и при нормальной беременности, а также достоверно коррелируют со сроком завершения беременности. Чем выше уровень маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, тем более раннего начала родовой деятельности следует ожидать у беременных с ИЦН вне зависимости от метода ее коррекции.
2. Уровень маркеров ИАВ в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН достоверно коррелирует с высоким риском имеющегося явного или скрытого инфекционно-воспалительного процесса в материнско-плодово-плацентарном комплексе.
3. Установленные пороговые значения маркеров ИАВ позволяют персонифицированно подойти к выбору метода коррекции ИЦН, что поможет избежать неоправданных инвазивных вмешательств и служит основанием для консервативного метода ведения пациенток с ИЦН.



### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология - наука о женском здоровье, медицинской помощи при беременности, родах и заболеваниях органов репродукции в сочетании с перинатологией (наукой о плоде и новорожденном в первую неделю жизни). Отрасль наук: медицинские науки.

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно: пункт 2 - физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; и пункт 4 - разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационная работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных. Для проведения исследовательской работы использованы современные лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на:

- XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, январь 2021г.);
- XXVII Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, апрель 2021г.);
- XIV и XV региональных научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» и Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов (Москва – июнь 2021г., Санкт-Петербург – июнь, 2022г.);
- XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя - 2021» (Москва, сентябрь 2021г.);
- IX ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения - 2021» (Москва, май 2021г.);
- XXIII Международном конгрессе “Здоровье и образование в XXI веке” «COVID-19» Вчера-Сегодня-Завтра (медико-социальная проблема) (Москва, декабрь 2021г.);

- X юбилейной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2022» (Москва, май 2022г.);
- XXXV Международном конгрессе с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний" (Москва, июнь 2022г.);
- XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и Пленум правления РОАГ (Санкт-Петербург, июнь 2022г.);
- XVII Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины. Современная перинатология: организация, технологии, качество (Москва, октябрь 2022г.).

### **Личный вклад**

Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в выборе тематики исследования, определении цели и задач научной работы, разработке плана и дизайна исследования. Самостоятельно выполнил обзор отечественной и зарубежной литературы по исследуемой патологии беременности.

Вклад автора заключается в самостоятельном проведении клинического исследования: сбор анамнеза, забор и хранение биологического материала для проведения специального дополнительного исследования. Интерпретация полученных клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных данных обследованных пациенток, а также логистическая и статистическая обработка данных выполнены диссертантом лично. Сформулированы выводы, практические рекомендации и алгоритм персонифицированного подхода к тактике ведения беременных с ИЦН.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты настоящего исследования успешно внедрены и используются в лекционном и практическом курсах для студентов и ординаторов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Разработанный алгоритм персонифицированного подхода к выбору метода коррекции ИЦН используется в клинической практике акушерских отделений Перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена на 133 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, клиническая характеристика обследованных беременных и описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы.

Список цитируемой литературы включает 149 источников, из них 29 отечественных и 120 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 22 таблицами и 52 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Значение преждевременных родов в современном акушерстве

Преждевременные роды (роды, произошедшие до 37 недель или 259 дня беременности с первого дня последней менструации и/или по данным I скрининга) остаются одной из самых распространенных и главных проблем в современном акушерстве [Romero R и соавторы, 2018; Sundtoft I и соавторы, 2017; Chawanpaiboon S и соавторы, 2019].

В течение последнего десятилетия, частота преждевременных родов во всем мире неуклонно растет [Park S и соавторы, 2020] как при одноплодной, так и многоплодной беременности [Hajizadeh и соавторы, 2020].

По данным отечественных и зарубежных литературных источников, в среднем частота преждевременных родов во всем мире составляет 5-13% [Goldenberg RL и соавторы, 2008; Goya M и соавторы, 2012; Курцер М.А. и соавторы, 2017; Тимохина Е.В. и соавторы, 2022], а в развивающихся странах достигает 20% без тенденции к снижению (рисунок 1.1) [Romero R и соавторы, 2014; Тютюнник В.Л. и соавторы, 2021].

В 2018 году в Российской Федерации частота преждевременных родов составила 6% от общего количества родов, и остается такой на протяжении последнего десятилетия.

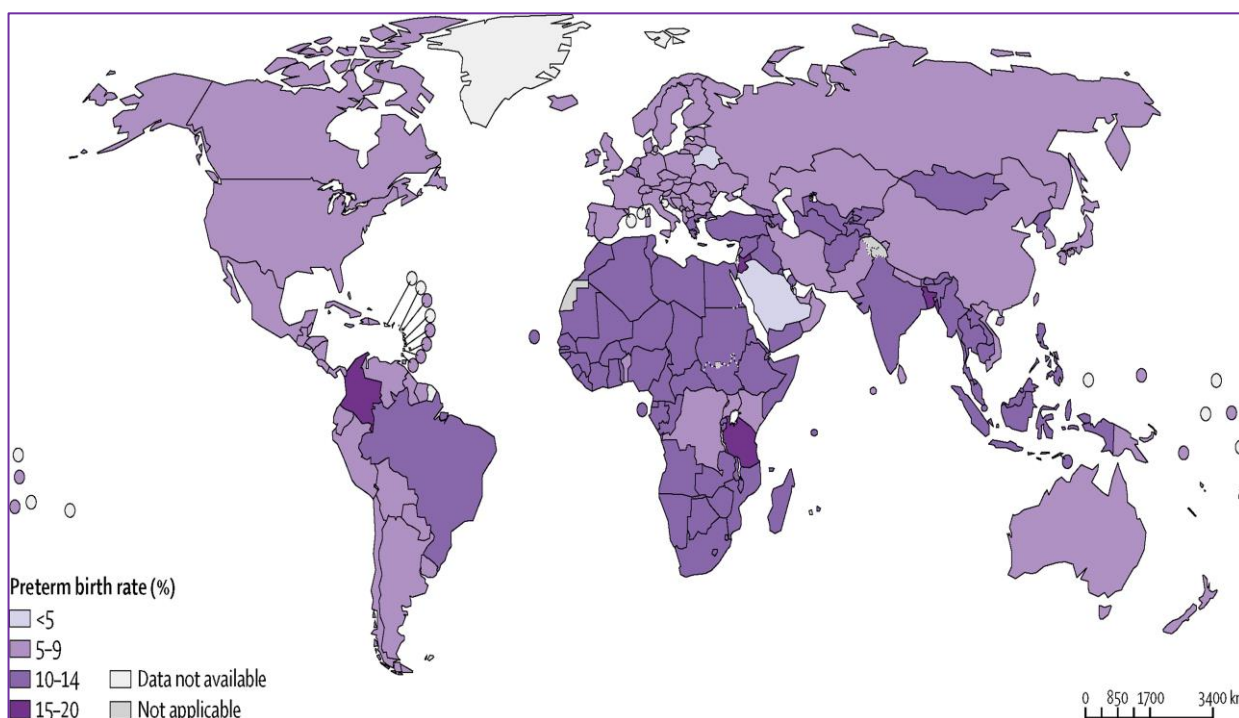


Рисунок 1.1 – Частота преждевременных родов во всем мире в 2014 году [Chawanpaiboon S и соавторы, 2019]

Каждый 10 ребенок в мире рождается преждевременно (всего около 15 миллионов детей ежегодно) [Nour NM, 2012; Цхай В.Б., 2016; Conde-Agudelo A и соавторы, 2018].

Преждевременные роды приводят к увеличению показателей неонатальной заболеваемости и смертности [Jung DU и соавторы, 2020], респираторной недостаточности плода, неонатальных инфекций [Hajizadeh и соавторы, 2020], а также являются второй причиной детской смертности в возрасте до 5 лет [Nour NM, 2012; Romero R и соавторы, 2014; Ma M и соавторы, 2020; Bayar E и соавторы, 2020].

Несмотря на современные достижения в оказании реанимационных мероприятий недоношенным новорожденным, неонатальная заболеваемость и смертность среди них остается весьма высокой [Цхай В.Б. и соавторы, 2019]. По статистике при экстремально ранних родах выживают только лишь 39% детей, из них 13% имеют тяжелые врожденные церебральные поражения и/или сенсорные нарушения [Hezelgrave NL и соавторы, 2016].

Недоношенные дети подвержены высокому риску развития таких осложнений, как респираторный дистресс-синдром, некротический энтероколит, внутримозговое внутрижелудочковое кровоизлияние и церебральный паралич. В дальнейшем, по мере взросления, недоношенные дети также подвергаются повышенному риску снижения зрения и слуха (вплоть до полной слепоты и глухоты), умственной отсталости, когнитивных нарушений и соматических заболеваний, таких как сахарный диабет, бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания [Saigal S и соавторы, 2008; Lynch AM и соавторы, 2017; Chawanpaiboon S и соавторы, 2019; Sullivan G и соавторы, 2020; Kim S и соавторы, 2020; Ma M и соавторы, 2020; Тимохина Е.В. и соавторы, 2021].

Преждевременные роды можно разделить на две категории: спонтанные (вследствие развития регулярной родовой деятельности и/или преждевременного излития околоплодных вод) и индуцированные (кесарево сечение или индукция родовой деятельности по показаниям – материнским/плодовым) [Goldenberg RL и соавторы, 2008; Chawanpaiboon S и соавторы, 2019]. Спонтанные преждевременные роды составляют до 75% от структуры всех преждевременных родов: 45% - это спонтанное развитие преждевременной родовой деятельности при интактных плодных оболочках, а на долю преждевременного излития околоплодных вод приходится 30% [Romero R и соавторы, 2014; Park S и соавторы, 2020].

По данным клинических рекомендаций преждевременные роды классифицируют в зависимости от срока наступления родов следующим образом:

- «экстремально ранние (22 – 27 недель 6 дней);
- ранние (28 – 31 неделя и 6 дней);
- преждевременные роды (32 – 33 недели 6 дней);

- поздние (34 – 36 недель 6 дней) преждевременные роды» [Клинические рекомендации «Преждевременные роды», 2021].

Предположительно, потенциальными причинами начала спонтанных преждевременных родов являются: инфекции, перерастяжение матки вследствие многоплодной беременности или многоводия, низкий уровень прогестерона, заболевания шейки матки (в том числе и оперированная шейка матки), дегенеративные изменения в плаценте, резус-конфликт матери и плода и сосудистые заболевания [Romero R и соавторы, 2014; Romero R и соавторы, 2018; Kim S и соавторы, 2020]. Однако считается, что основной причиной спонтанных преждевременных родов является развитие иммунного ответа на патологическую микрофлору влагалища и, как следствие, восходящую инфекцию, и заключается в активации воспалительных реакций в гестационных тканях и секреции провоспалительных цитокинов [Amabebe E и соавторы, 2018; Park S и соавторы, 2020].

Одними из основных факторов риска самопроизвольных преждевременных родов являются наличие преждевременных родов в анамнезе [Mercer VM и соавторы, 2006] и ИЦН [Berghella V и соавторы, 2007; Roman A и соавторы, 2016; Sundtoft I и соавторы, 2017].

Прогностически значимым предиктором развития спонтанных преждевременных родов на сроке <34 недель является укорочение шейки матки  $\leq 25$  мм по результатам трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии во II и в начале III триместрах как при одноплодной, так и многоплодной беременности [Romero R и соавторы, 2018].

В 18-24 недели при нормальной беременности длина шейки матки должна быть не менее 30 мм. Доказано, что при укорочении длины шейки матки менее 15 мм в 50% случаев прогнозируются преждевременные роды в сроке до 33 недель. При этом чем меньше длина шейки матки, тем будет выше риск преждевременного завершения беременности [Hassan SS и соавторы, 2000; Romero R и соавторы, 2014].

В настоящее время методы прогнозирования преждевременных родов остаются недостаточно изученными, а меры профилактики и лечения не всегда приводят к должному успеху [Park S и соавторы, 2020].

## **1.2. Истмико-цервикальная недостаточность в структуре преждевременных родов**

В 1658 году L. Riverius впервые дал описание истмико-цервикальной недостаточности: «отверстие матки является настолько слабым, что не может правильно сократиться и удержать зародыш в матке» [Wood SL и соавторы, 2016].

В настоящее время термин ИЦН означает патологическое состояние, характеризующееся преждевременным прогрессирующим укорочением шейки матки ( $\leq 25$  мм) и/или расширением

цервикального канала ( $\geq 10$  мм на всем его протяжении) в сроке до 37 недель гестации [Brown R и соавторы, 2013; Monsanto SP и соавторы, 2017; Volozonoka L и соавторы, 2020; Thakur M и соавторы, 2020].

Среди всех причин преждевременного прерывания беременности ИЦН можно отнести к одной из главных, которая осложняет 0,1-1% всех беременностей (1,7-10 случаев на 1000 родов) [Witt MU и соавторы, 2009; Brown R и соавторы, 2013; Bolla D и соавторы, 2015; Yoo HN и соавторы, 2017; Mönckeberg M и соавторы, 2019], а среди причин преждевременных родов составляет от 14,3 до 65% [Баринов С.В. и соавторы, 2019]. Однако, как один из факторов сложного патогенеза преждевременных родов, это состояние встречается гораздо чаще [Volozonoka L и соавторы, 2020].

У пациенток с преждевременным прерыванием беременности в анамнезе ИЦН встречается при последующей беременности в 8% случаев [Monsanto SP и соавторы, 2017; Thakur M и соавторы, 2020], а при многоплодной беременности риск увеличивается в 7 раз, что связано с более выраженными изменениями шейки матки [Kim S и соавторы, 2020].

ИЦН развивается и прогрессирует бессимптомно [Monsanto SP и соавторы, 2017], то есть на фоне отсутствия маточных сокращений и признаков кровотечения [Oh KJ и соавторы, 2019].

Постепенное и последовательное увеличение в диаметре (расширение) внутреннего зева, а затем и всего цервикального канала приводит к пролабированию плодного пузыря и последующему преждевременному разрыву плодных оболочек, потере беременности во втором триместре или преждевременным родам [Monsanto SP и соавторы, 2017; Sundtoft I и соавторы, 2017].

Шейка матки является относительно гомогенным органом, отличающимся структурно и физиологически от матки, и состоящим в основном из внеклеточного матрикса/коллагена (90%) с минимальным клеточным компонентом (10-15%), включающим фибробласты, гладкомышечные, железистые, сосудистые и иммунные клетки [Vink J и соавторы, 2016]. Внеклеточный матрикс ткани шейки матки содержит белки (в основном коллаген, в меньшей степени эластины) и протеогликаны (гиалуроновая кислота и декорин), которые служат каркасом и регулируют биохимические и механические свойства тканей - прочность и эластичность [Timmons B и соавторы, 2010; Vink J и соавторы, 2016].

Шейка матки должна оставаться закрытой во время беременности, но в тоже время подвергаться постепенному физиологическому ремоделированию для подготовки к родам. Физиологическое ремоделирование шейки матки наряду с активацией сократительной деятельности матки являются двумя ключевыми моментами, способствующими рождению плода [Word RA и соавторы, 2007].

По данным исследования L. Volozonoka от 2020 года, ремоделирование шейки матки можно условно разделить на четыре фазы:

1. размягчение – начинается на ранних сроках беременности;
2. созревание – незадолго до родов;
3. расширение – начинается с началом регулярной родовой деятельности и приводит к раскрытию шейки матки для обеспечения прохождения плода по родовому каналу;
4. послеродовое восстановление.

В случае развития ИЦН расширение цервикального канала происходит безболезненно и преждевременно (преждевременное ремоделирование шейки матки), что приводит к неспособности шейки матки сохранить беременность до доношенного срока [Vink J и соавторы, 2016; Тимохина Е.В. и соавторы, 2022].

Повторяющаяся при последующих беременностях ИЦН является одной из причин преждевременного прерывания беременности и может стать серьезным препятствием для рождения здорового ребенка [Volozonoka L и соавторы, 2020].

### **1.3. Этиология истмико-цервикальной недостаточности**

Чаще всего ИЦН возникает из-за уже имеющегося дефекта шейки матки: функционального и/или структурного [Brown R и соавторы, 2013].

Основные причины развития ИЦН можно разделить на:

1. врожденные;
2. приобретенные.

Наиболее распространенными врожденными причинами являются аномалии строения тела и шейки матки, вследствие дефекта развития мюллеровых протоков, и заболевания соединительной ткани, которые влияют на целостность, выработку и функции коллагена, например, синдром Марфана и Элерса-Данлоса [Brown R и соавторы, 2013].

К приобретенным причинам относят любую травматизацию шейки матки: разрывы различной степени в предшествующих родах, медицинские аборт, многократное расширение цервикального канала, конизация, трахелэктомия [Levakov S и соавторы, 2016; Sundtoft I и соавторы, 2017; Thakur M и соавторы, 2020].

В последнее десятилетие одной из обсуждаемых причин преждевременного ремоделирования шейки матки является дисплазия соединительной ткани, особенно при наличии ее стертых (недифференцированных) форм [Кох Л. И. и соавторы, 2009].

В шейке матки преобладает фиброзная соединительная ткань, а коллаген является основным фактором ее биомеханической прочности. Ранее проведенные исследования



показали, что концентрация цервикального коллагена снижается к III триместру на 45-75% [Sundtoft I и соавторы, 2017]. Однако при развитии ИЦН, этот процесс начинается гораздо раньше [House M и соавторы, 2009].

В 2017 году I. Sundtoft и соавторами было проведено исследование уровня коллагена в биоптатах шейки матки через 1 год после беременности, осложненной ИЦН. По полученным данным, у беременных, перенесших ИЦН во время беременности, концентрация цервикального коллагена была достоверно ниже, чем в группе контроля.

Однако в большинстве случаев, причиной развития ИЦН является воспалительный и/или инфекционный процессы, которые вызывают преждевременное ремоделирование шейки матки [Lee SE и соавторы, 2008; Wei M и соавторы, 2018; Thakur M и соавторы, 2020].

#### **1.4. Диагностика истмико-цервикальной недостаточности**

На данный момент не существует единого диагностического теста по определению ИЦН вне беременности [Brown R и соавторы, 2013].

В разные времена были предложены, зарегистрированы и даже использовались в практике несколько тестов по выявлению данной патологии вне беременности. Описаны такие методы, как оценка проходимости цервикального канала с помощью гистеросальпингографии; оценка сопротивляемости при введении через цервикальный канал расширителей Гегара/Пратта диаметром до 6-8 мм без сопротивления через внутренний зев шейки матки; оценка силы, необходимой для снятия надутого катетера Фолея через внутренний зев шейки матки; оценка силы, необходимой для растяжения шейки матки с помощью внутрицервикального баллонного катетера [Romero R и соавторы, 2006]. Однако сейчас данные тесты представляют только исторический интерес, так как не получили широкого распространения, ввиду своей низкой прогностической ценности [Brown R и соавторы, 2013; Thakur M и соавторы, 2020].

Диагностика ИЦН очень сложна, так как не имеет четких диагностических критериев. Зачастую диагноз ставится ретроспективно и основывается на исключении других причин преждевременного прерывания беременности [Brown R и соавторы, 2013].

Большинство беременных не имеют никакой симптоматики, однако некоторые отмечают незначительные тянущие боли в низу живота и пояснице, увеличение количества выделений из половых путей или изменение их характера (от прозрачных до розовых или даже кровянистых) [Wei M и соавторы, 2018; Thakur M и соавторы, 2020].

Диагноз основывается на методе исключения и во многом зависит от опыта клинициста, который должен подробно изучить акушерский анамнез пациентки и результаты ультразвукового обследования. Затруднения в постановке диагноза возникают у

первобеременных пациенток, у которых отсутствуетотягощенный акушерский анамнез [Monsanto SP и соавторы, 2017].

В 2011 году FIGO и ее рабочая группа рекомендовали проводить цервикометрию ежедневно, поскольку короткая шейка матки ( $\leq 25$  мм по данным ультразвуковой цервикометрии во II триместре беременности) является наилучшим предиктором развития последующих спонтанных преждевременных родов до 32 недель гестации как при одноплодной, так и многоплодной беременности [Figo, 2015; Volozonoka L и соавторы, 2020].

Однако на данный момент рутинное/ежедневное измерение длины шейки матки не является скрининговым методом, поскольку не у всех пациенток (<60%), у которых в последующем происходили преждевременные роды, определялось укорочение шейки матки во II триместре [Romero R и соавторы, 2014].

В настоящее время диагноз ИЦН основывается на совокупности результатов гинекологического исследования и данных трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, начиная с 14 недели беременности [Berghella V и соавторы, 2011].

Показатели, указывающие на ИЦН, включают: укорочение шейки матки ( $\leq 25$  мм) и дилатацию цервикального канала (10 мм и более) [Yoo HN и соавторы, 2017].

Выявление двух основных параметров (укорочение шейки матки и расширение цервикального канала) в результате проведения трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии является эталоном диагностики, и имеет определяющее значение в выборе методики ведения данных пациенток - какие пациентки подвергаются наибольшему риску и должны находиться под более пристальным контролем [Anthony O Odibo и соавторы, 2003; Brown R и соавторы, 2013].

### **1.5. Лечение истмико-цервикальной недостаточности**

Перед проведением коррекции ИЦН обязательным является подтверждение жизнеспособности плода и исключение пороков развития плода по данным ультразвукового исследования [Brown R и соавторы, 2013].

В общем методы коррекции ИЦН можно разделить на 2 основных типа: хирургический и консервативный [Brown R и соавторы, 2013; Цхай В.Б. и соавторы, 2019].

Наиболее распространенным методом лечения ИЦН является хирургический способ - цервикальный серкляж – наложение шва на шейку матки, чтобы механически предотвратить дальнейшее расширение цервикального канала. Однако на данный момент не установлено, является ли цервикальный серкляж наиболее эффективным методом профилактики преждевременных родов у пациенток с ИЦН [Monsanto SP и соавторы, 2017]. Цервикальный

серкляж является «золотым стандартом» лечения ИЦН на протяжении нескольких десятилетий [Oh KJ и соавторы, 2019].

Считается, что успех хирургического лечения прогрессирующей дилатации цервикального канала зависит от своевременной диагностики и лечения интраамниальных осложнений, таких как ИАВ (микробное и асептическое) [Mays JK и соавторы, 2000; Mönckeberg M и соавторы, 2019; Chalupska M и соавторы, 2020].

Также к инвазивным, но консервативным методам коррекции относят акушерские пессарии. А к неинвазивным и консервативным методам лечения ИЦН относится использование препаратов прогестерона, то есть медикаментозная терапия.

Консервативные методы также являются эффективными методами коррекции ИЦН наряду с хирургическим (рисунок 1.2) [Romero R и соавторы, 2014; Wang SW и соавторы, 2016].

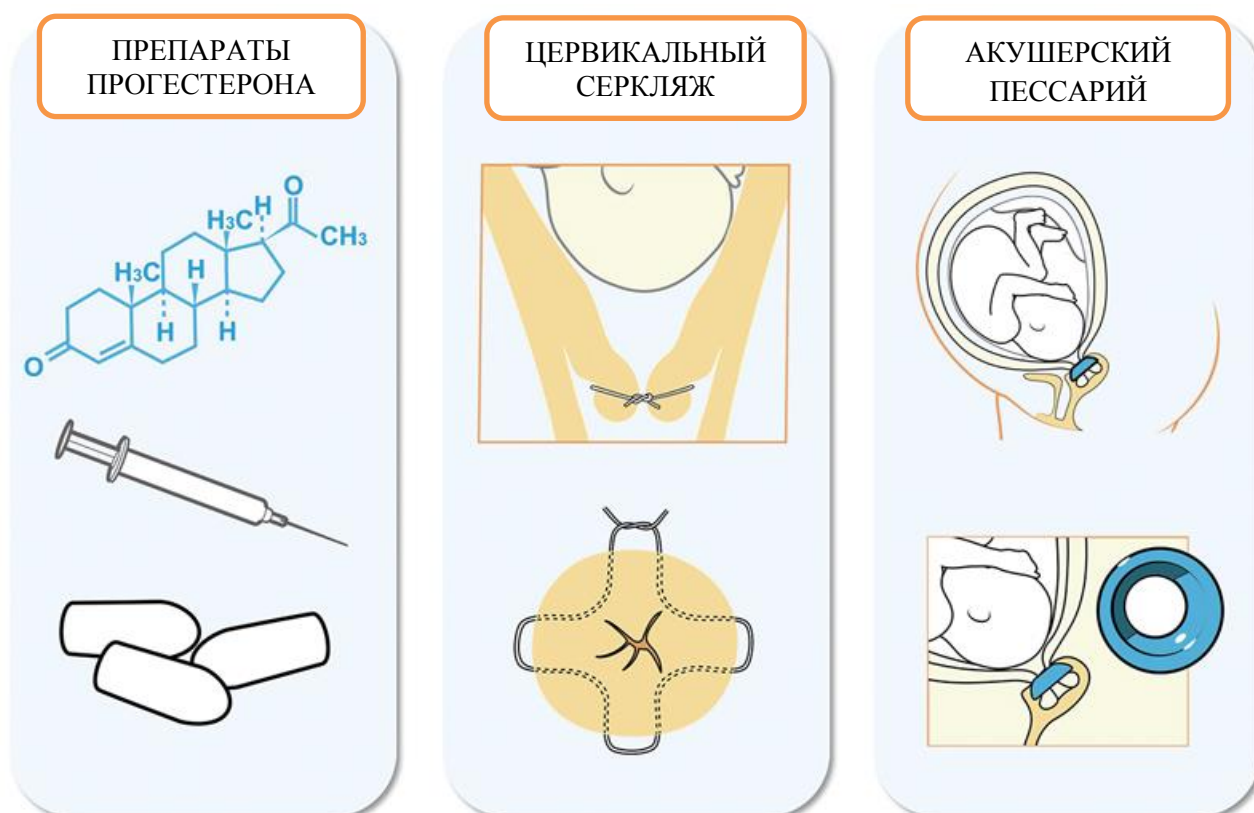


Рисунок 1.2 – Основные методы коррекции ИЦН [Jacobsson B и соавторы, 2019]

Недостаток цервикального серкляжа состоит в том, что он является инвазивной процедурой, для проведения которой необходимы определенные условия: наличие стерильной операционной и проведение анестезиологического пособия. В то время как акушерский пессарий считается более простым инвазивным методом коррекции с возможностью его установки в амбулаторных условиях без проведения анестезии [Saccone G и соавторы, 2017].

По данным ряда исследований, при своевременной диагностике ИЦН трансвагинальный цервикальный серкляж показывает свою эффективность у 87% пациенток, а с помощью введения акушерского пессария удается пролонгировать беременность в 92% наблюдений [Курцер М.А. и соавторы, 2017].

Выбор метода коррекции зависит от анамнеза пациентки, срока беременности и длины шейки матки [Levakov S.A. и соавторы, 2016].

Так, пациенткам с хирургическим анамнезом шейки матки (значительные рубцовые деформации, конизация, трахелэктомия) может быть проведен профилактический трансабдоминальный серкляж до беременности или на ранних сроках беременности [Курцер М.А. и соавторы, 2017].

При отягощенном акушерском анамнезе (наличие 2-х и более спонтанных преждевременных прерываний беременности) проводят профилактический цервикальный серкляж в сроке 12-14 недель беременности в комбинации с препаратами прогестерона [Brown R и соавторы, 2013].

Экстренный цервикальный серкляж проводится при укорочении шейки матки менее 25 мм преимущественно в сроки до 24 недель беременности с последующей терапией прогестероном. После 24 недель беременности серкляж проводится в исключительных случаях, а предпочтение отдается консервативному методу ведения – акушерскому пессарию [Levakov S.A. и соавторы, 2016, Яковлева О.В. и соавторы, 2019]. А также, по данным последних исследований, применение акушерского пессария более эффективно при многоплодной беременности независимо от срока гестации [Jung DU и соавторы, 2020].

### **1.5.1. Трансвагинальный серкляж**

На протяжении многих десятков лет авторами предлагались различные методы и модификации хирургической коррекции ИЦН, и связано это с тем, что ни один из предложенных методов лечения не показывает 100% эффективность [Баринов С.В. и соавторы, 2016].

Еще в середине XX века были разработаны 2 метода коррекции: Shirodkar (1955 год) и McDonald (1957 год), которые получили всеобщее признание и остаются актуальными и по сей день [Беспалова О.Н. и соавторы, 2017].

Обе техники заключаются в наложении кругового/кисетного шва (рисунок 1.3). Однако метод McDonald является более простым и менее травматичным, так как не сопровождается отсепаровкой мочевого пузыря и прямой кишки [Brown R и соавторы, 2013; Беспалова О.Н. и соавторы, 2017].

В 2007 году А.О. Odibo и соавторами было проведено сравнение эффективности методов коррекции ИЦН по Shirodkar и McDonald. По полученным данным, оба метода являются одинаково эффективными. Единственным достоверным различием явилось то, что у пациенток с коррекцией по методу Shirodkar была выше частота кесарева сечения в исходе беременности [Беспалова О.Н. и соавторы, 2017].

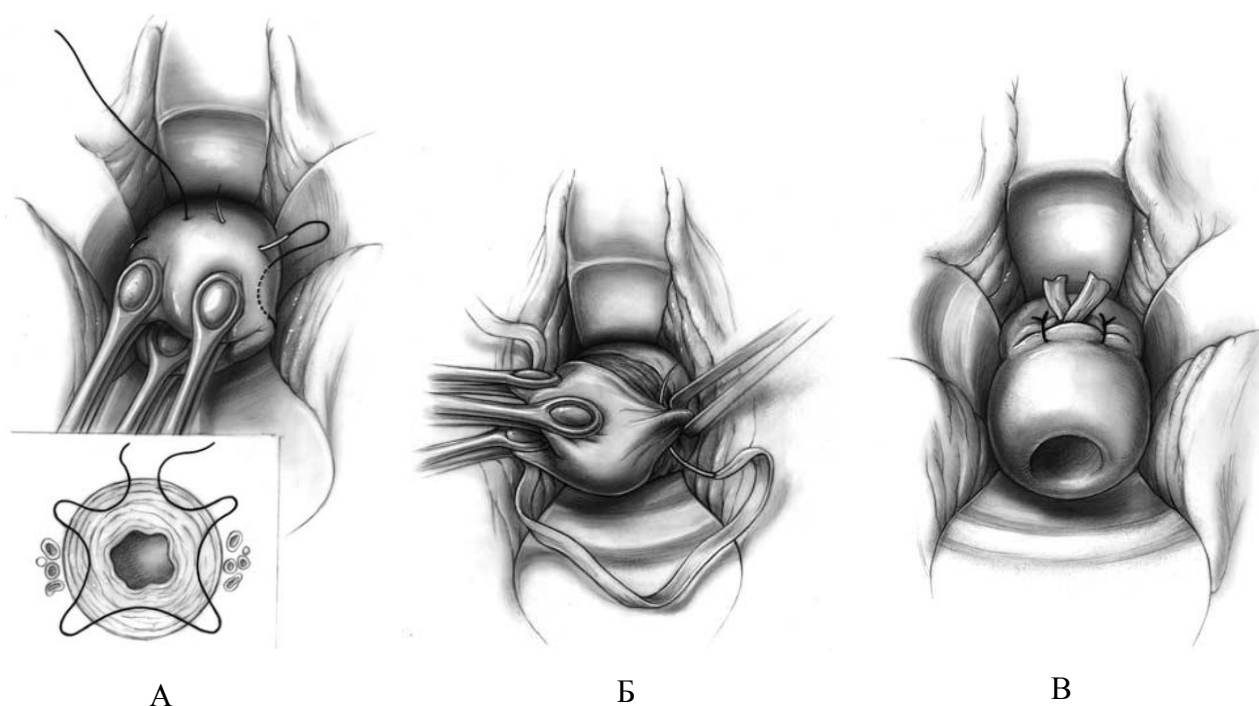


Рисунок 1.3 – Техника наложения циркулярных швов на шейку матки по методике McDonald (А) и Shirodkar (Б, В) [Wood SL и соавторы, 2016]

По мере развития медицины и хирургии было предложено большое количество различных методик и модификаций известного ранее метода коррекции (McDonald), а также использовались различные шовные материалы для проведения коррекции ИЦН [А. С. Джумагалиева и соавторы, 2013].

В работе Н.М. Мамедалиевой описан метод, который применялся в 60-70е годы прошлого столетия в России: А.И. Любимовой был разработан и активно применялся метод, который заключался в сужении истмической части шейки матки с помощью «медной проволоки, обернутой в полиэтиленовый чехол». При этом не происходила травматизация шейки матки в плане ее многократного прокалывания хирургической иглой (только лишь фиксация проволоки шелковой нитью в области прикрепления крестцово-маточных связок), при этом расслабление

шва можно было контролировать с помощью обычного подкручивания проволоки зажимом при осмотре шейки матки в зеркалах [Мамедалиева Н.М. и соавторы, 2018].

Затем в 1978 году появился, а в 1982 году был запатентован новый метод коррекции ИЦН Любимовой-Мамедалиевой. Сущность метода заключалась в наложении не кругового шва, а двойного П-образного (лавсанового) шва ближе к внутреннему зеву (рисунок 1.4). Методика получила широкое распространение, так как достаточно проста и эффективна при грубых деформациях шейки матки и пролабировании плодного пузыря, в отличие от коррекции с помощью медной проволоки [А. С. Джумагалиева и соавторы, 2013; Мамедалиева Н.М. и соавторы, 2018].

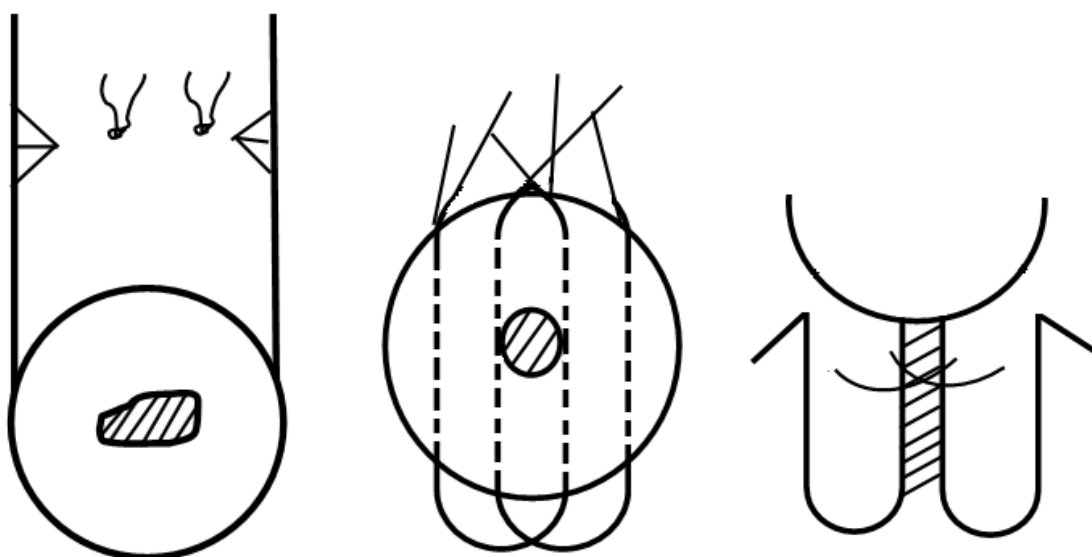


Рисунок 1.4 – «Цервикальный серкляж по А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой» [Мамедалиева Н.М. и соавторы, 2018]

В 2015 и 2017 году Н.К. Тетрашвили и соавторы опубликовали результаты хирургической коррекции ИЦН с пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал и даже ниже – нижнюю треть влагалища. Хирургическая коррекция проводилась с вправлением нижнего полюса плодного пузыря за внутренний зев шейки матки с помощью катетера Фолея или тупфера в положении Тренделенбурга с последующим наложением двух циркулярных швов на фоне длительного токолиза Атозибаном. По полученным результатам, в 82,4 и 88,5% случаев удалось пролонгировать беременность до доношенного срока.

Показанием для проведения профилактического (терапевтического) серкляжа является отягощенный акушерский анамнез (поздние самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды в анамнезе, серкляж в предыдущую беременность). Ультразвуковыми показаниями служат укорочение шейки матки менее 25 мм до 24 недель беременности в сочетании с отягощенным

анамнезом (потеря беременности во 2 триместре или преждевременные роды до 34 недель) [Gluck O и соавторы, 2017].

Экстренный серкляж показан пациенткам с одноплодной беременностью при прогрессирующей дилатации цервикального канала в отсутствии схваток, интраамниотической инфекции и признаков отслойки плаценты в сроке до 24 недель [Bieber KB и соавторы, 2020]. Показатели успешного завершения экстренного серкляжа колеблются в пределах 23-71% [Park JS и соавторы, 2011].

По данным Американской школы акушерства и гинекологии цервикальный серкляж не рекомендован при многоплодной беременности ввиду увеличения риска развития спонтанных преждевременных родов [ACOG Practice Bulletin No.142].

Основными осложнениями при трансвагинальном серкляже являются восходящее распространение инфекции, хориоамнионит и сепсис, преждевременный разрыв плодных оболочек, прорезывание швов и осложнения, связанные с анестезией [Bieber KB и соавторы, 2020].

Цервикальный серкляж должен быть удален в сроке 36-38 недель беременности, до начала родов. При подозрении на развитие преждевременных родов или развитии регулярной родовой деятельности до 36 недель, швы удаляют, чтобы предотвратить возможную травматизацию шейки матки, а при плановом кесаревом сечении швы могут быть удалены во время операции [Bieber KB и соавторы, 2020].

Несмотря на широкое признание и применение цервикального серкляжа с целью снижения частоты неблагоприятных акушерских исходов и улучшения перинатальных исходов у пациенток с ИЦН, эффективность и безопасность данного метода лечения остаются дискуссионными и по сей день, вызывая множество споров среди научного сообщества [Park JS и соавторы, 2011; Цхай В.Б., 2016].

### **1.5.2. Трансабдоминальный серкляж**

В 1965 году R.C. Venson и R.B. Durfee предложили трансабдоминальный способ наложения серкляжа в области внутреннего зева шейки матки. Изначально, трансабдоминальный серкляж был предложен в качестве альтернативы для беременных с ИЦН и анатомическими особенностями шейки матки, исключающими возможность наложения швов трансвагинальным путем. В дальнейшем показания были расширены и включили пациенток с двукратным неудачным трансвагинальным серкляжем в анамнезе [Witt MU и соавторы, 2009].

В последние годы существенно увеличилось количество пациенток молодого возраста с оперированной шейкой матки в анамнезе, проведенных по поводу предраковых и

онкологических заболеваний, с нереализованной репродуктивной функцией. Короткая или даже отсутствующая шейка матки из-за предшествующей конизации или ампутации шейки матки значительно увеличивает риск развития ИЦН [Bolla D и соавторы, 2015]. В связи с этим, транвагинальный метод серкляжа у данной когорты пациенток не представляется возможным, а введение акушерского пессария становится неэффективным, и как следствие, единственным способом коррекции ИЦН является серкляж абдоминальным путем [Курцер М.А., и соавторы, 2017].

Достижения в области малоинвазивной хирургии привели к более широкому использованию лапароскопического доступа для наложения швов при коррекции ИЦН [Bolla D и соавторы, 2015]. В 1998 году J.J. Sciabetta и соавторы впервые описали методику серкляжа лапароскопическим доступом у небеременных пациенток, и в том же году К.В. Lesser с коллегами провели серкляж уже во время беременности также через лапароскопический доступ. С тех пор успешно применяются как лапаротомический, так и лапароскопический доступы при коррекции ИЦН. Однако в последние годы чаще применяется лапароскопический доступ ввиду его известных преимуществ [Bolla D и соавторы, 2015; Курцер М.А., и соавторы, 2017].

Во время трансабдоминального серкляжа (рисунок 1.5) мерсиленовую, проленовую или другую полиэфирную ленту с помощью большой конусовидной иглы Майо №4 размещают медиально от маточных артерий и немного выше крестцовых связок [Carter JF и соавторы, 2009]. Натяжение ленты регулируют с помощью интрацервикального расширителя Гегара №6 [Chen Y и соавторы, 2015]. Процедуру проводят на фоне антибиотикопрофилактики - однократного введения антибиотика широкого спектра до операции [Bolla D и соавторы, 2015; Chen Y и соавторы, 2015].

Особенностью трансабдоминального серкляжа является то, что требуется двойное оперативное вмешательство: первое – лапароскопия или лапаротомия для наложения шва и второе – кесарево сечение, при котором ленту могут удалить, либо оставить, если пациентка заинтересована в последующей беременности [Vieber KB и соавторы, 2020].

Основными осложнениями транабдоминального серкляжа являются интраоперационные осложнения, такие как ранение маточных артерий, мочеточников, мочевого пузыря и раневая инфекция [Alas QMDA и соавторы, 2020], а также описаны отдаленные случаи тазового абсцесса, внутриутробного инфицирования плода [Deffieux X и соавторы, 2011; Bolla D и соавторы, 2015].



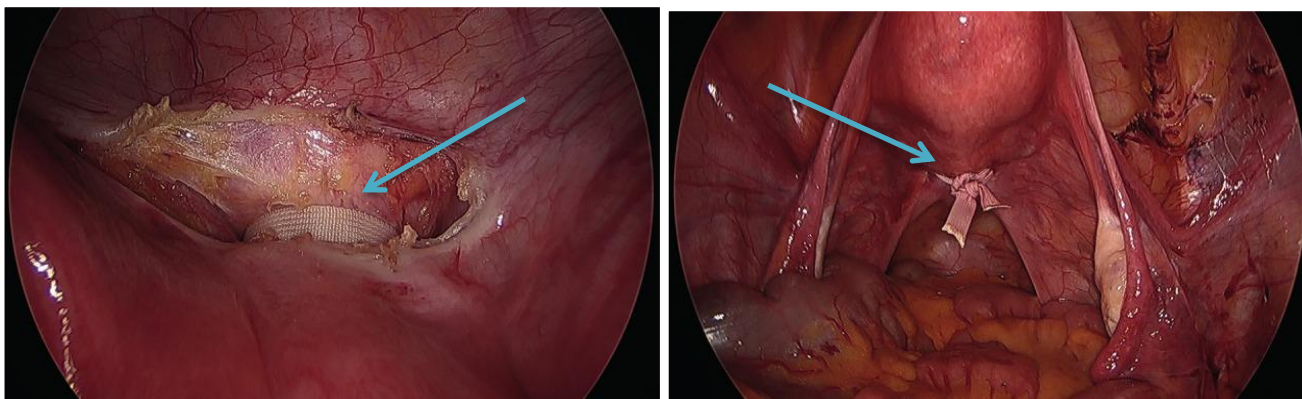


Рисунок 1.5 – Трансабдоминальный серкляж лапароскопическим доступом [Saridogan E и соавторы, 2019]

### 1.5.3. Акушерский pessарий

На протяжении многих веков при опущении стенок влагалища использовались влагалищные pessарии [Jung DU и соавторы, 2020]. Еще в Древней Греции у беременных с целью поддержания шейки матки применяли специальные камни [Беспалова О.Н. и соавторы, 2015]. С тех времен и появился термин «пессарий», который в переводе с латинского «pessarium» означает «вагинальный» и греческого «pessos» - «овальный камень». В разные времена использовали различные материалы для изготовления pessариев: от камня, дерева, органического стекла до современного силикона [Беспалова О.Н. и соавторы, 2015], также незначительно менялась и их конструкция.

В 1959 году R.G. Cross опубликовал данные об использовании кольцевидного pessария для лечения разрывов шейки матки, цервикальной недостаточности и пороков развития матки в виде удвоения матки, а некоторые врачи попытались использовать pessарии для снижения преждевременного прерывания беременности [Jung DU и соавторы, 2020].

В конце 1970-х годов Ханс Арабин сконструировал куполообразный гибкий силиконовый pessарий [Arabin H., 1991], который широко используется на сегодняшний день (рисунок 1.6 Б).

Пессарий «Dr. Arabin» поддерживает шейку матки, слегка удлиняя ее, и механически предотвращает открытие внутреннего зева шейки матки, а также изменяет маточно-цервикальный угол наклона [Saccone G и соавторы, 2017]. При этом происходит смещение давления и центра тяжести матки непосредственно с шейки матки на нижний передний маточный сегмент (ротация шейки матки к крестцу), и как следствие снижается вероятность контакта и последующего инфицирования плодных оболочек с микробиомом влагалища [Goya M и соавторы, 2012; Levakov S и соавторы, 2016; Jung DU и соавторы, 2020].

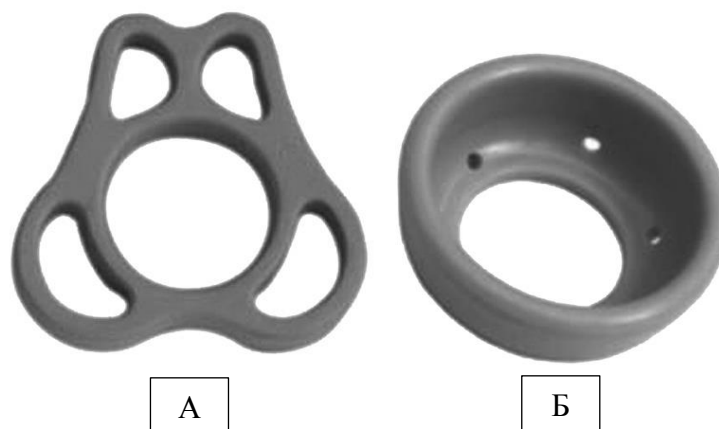


Рисунок 1.6 – Наиболее часто используемые акушерские pessaries: А. Акушерский разгружающий pessарий; Б. Акушерский pessарий «Dr. Arabin» [Беспалова О.Н. и соавторы, 2015]

Основные побочные эффекты – это дискомфорт при введении pessария и увеличение количества выделений из половых путей [Levakov S и соавторы, 2016].

#### 1.5.4. Препараты прогестерона

В настоящее время препараты прогестерона назначаются с профилактической целью беременным с риском развития преждевременных родов и укорочением шейки матки. Исследования *in vitro* показали, что прогестерон ингибирует воспалительные реакции в амнионе и миометрии, снижая выработку цитокинов и простагландинов [Вауар Е и соавторы, 2020].

В терапевтической дозировке препараты прогестерона снижают сократительную способность миометрия (воздействуя на калиевые каналы), предотвращают преждевременное ремоделирование шейки матки и повышают уровень местных цервикальных антимикробных белков [Anderson L и соавторы, 2009].

Е.В. Fonseca и соавторы в своем исследовании от 2007 года сообщают о том, что им удалось снизить частоту ранних спонтанных преждевременных родов в группе применения препаратов прогестерона на 44%, по сравнению с группой плацебо. При этом интравагинальное применение более эффективно, чем пероральное, и вызывает меньше побочных реакций [Romero R и соавторы, 2014; Агруд К.Р., и соавторы, 2020].

## 1.6. Эффективность различных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности

На сегодняшний день нет единого мнения среди ученых всего мира по поводу наилучшего и более эффективного метода коррекции ИЦН. Проведено множество исследований, включающих сравнение акушерских и перинатальных исходов у пациенток с различными методами коррекции ИЦН, и результаты этих исследований достаточно противоречивы.

Например, исследование 2013 года Z. Alfirjevic и соавторов показало, что все три метода коррекции ИЦН – цервикальный серкляж, акушерский пессарий и препараты прогестерона у беременных с короткой шейкой матки и преждевременными родами в анамнезе являются эффективными. Однако частота преждевременного родоразрешения в группе коррекции акушерским пессарием была ниже, чем в группах применения препаратов прогестерона и цервикального серкляжа [Тимохина Е.В. и соавторы, 2021].

Однако в исследовании G. Saccone и соавторов, проведенном в 2017 году, сообщается, что у пациенток как с одноплодной и многоплодной беременностью и длиной шейки матки  $\leq 25$  мм по данным ультразвуковой цервикометрии в сроке 20 – 24 недель и 6 дней установка акушерского пессария не влияет на частоту преждевременных родов, и как следствие не улучшает перинатальные исходы.

В 2019 году В.Б. Цхай и соавторы провели анализ хирургической и консервативной тактики ведения беременных с ИЦН и пролабированием плодного пузыря. У беременных с активным ведением (проведение трансабдоминальной амниоредукции и цервикальным серкляжем) удалось пролонгировать беременность примерно на 8 недель, в то время как при консервативном ведении (постельный режим) – только лишь на 1,5 недели.

В 2020 году S. Kim и соавторы показали, что у пациенток с многоплодной беременностью в анамнезе при последующей одноплодной беременности цервикальный серкляж не снижал частоту преждевременных родов. Напротив, при проведении экстренного серкляжа риск преждевременных родов даже возрастал.

Некоторые авторы предлагают проводить коррекцию ИЦН комбинированным методом – сочетание цервикального серкляжа и акушерского пессария. В исследовании К.Р. Агруц, проведенном в 2020 году показано, что наиболее эффективным методом коррекции ИЦН является именно комбинированный метод, а эффективность цервикального серкляжа и акушерского пессария по отдельности была сопоставима.

Учитывая наличие большого количества противоречивых исследований, нет общего понимания успешности применения различных методов коррекции ИЦН.

По-видимому, успех лечения ИЦН зависит не только от анамнестических данных пациентки, степени укорочения шейки матки и расширения цервикального канала, но и от иммунных взаимоотношений матери и плода.

### **1.7. Иммунологическое взаимодействие матери и плода при нормальной беременности**

Беременность – это уникальное иммунологическое состояние с постоянно изменяющимся балансом иммунных процессов (иммунная толерантность и подавление) в организме матери [Sykes L и соавторы, 2012; Ashford KB и соавторы, 2018].

Иммунологические процессы в организме матери на протяжении всей беременности переменчивы, в результате чего поддерживается определенный баланс между провоспалительными и противовоспалительными реакциями с целью предотвращения иммуно-опосредованного отторжения полуаллогенного плода [Mor G и соавторы, 2010; Graham C и соавторы, 2017; Green ES и соавторы, 2020].

На ранних сроках беременности имплантированная бластоциста вызывает преимущественно провоспалительный ответ (NK-клетки, дендритные клетки и макрофаги) [Shimada S и соавторы, 2006], за которым следует противовоспалительная реакция, обеспечивающая рост и развитие плода. В последующем, возобновление провоспалительного процесса способствует подготовке родовых путей матери к предстоящим родам [Ashford KB и соавторы, 2018]. Поэтому период беременности характеризуется селективными провоспалительными и противовоспалительными состояниями, сменяющимися друг друга в зависимости от срока гестации [Graham C и соавторы, 2017; Ashford KB и соавторы, 2018].

Цитокины, отражающие реакцию Т-хелперов 1 типа (Th1-клеток) – фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ), опосредуют воспаление и связаны с отторжением плода и прерыванием беременности. Продукция цитокинов Т-хелперами 2 типа (Th2-клетками) - интерлейкины - 4, 10 и 13, влияет на противовоспалительный ответ, а сбалансированное соотношение Th1/Th2 ассоциируется с успешной беременностью. Повышение уровня провоспалительных и снижение уровня противовоспалительных цитокинов связано с развитием таких осложнений беременности, как преждевременные роды и преэклампсия [Sykes L и соавторы, 2012; Ashford KB и соавторы, 2018].

При нормальной беременности отмечается умеренное повышение уровней лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови матери по сравнению с состоянием вне беременности [Belo L и соавторы, 2005; Ashford KB и соавторы, 2018].

Сбалансированный уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов лежит в основе нормально протекающей беременности и своевременного родоразрешения. При повышении уровня провоспалительных или снижении уровня противовоспалительных цитокинов возникает иммунный дисбаланс в пользу процессов воспаления, и тем самым увеличивается риск развития преждевременных родов (рисунок 1.7) [Green ES и соавторы, 2020].

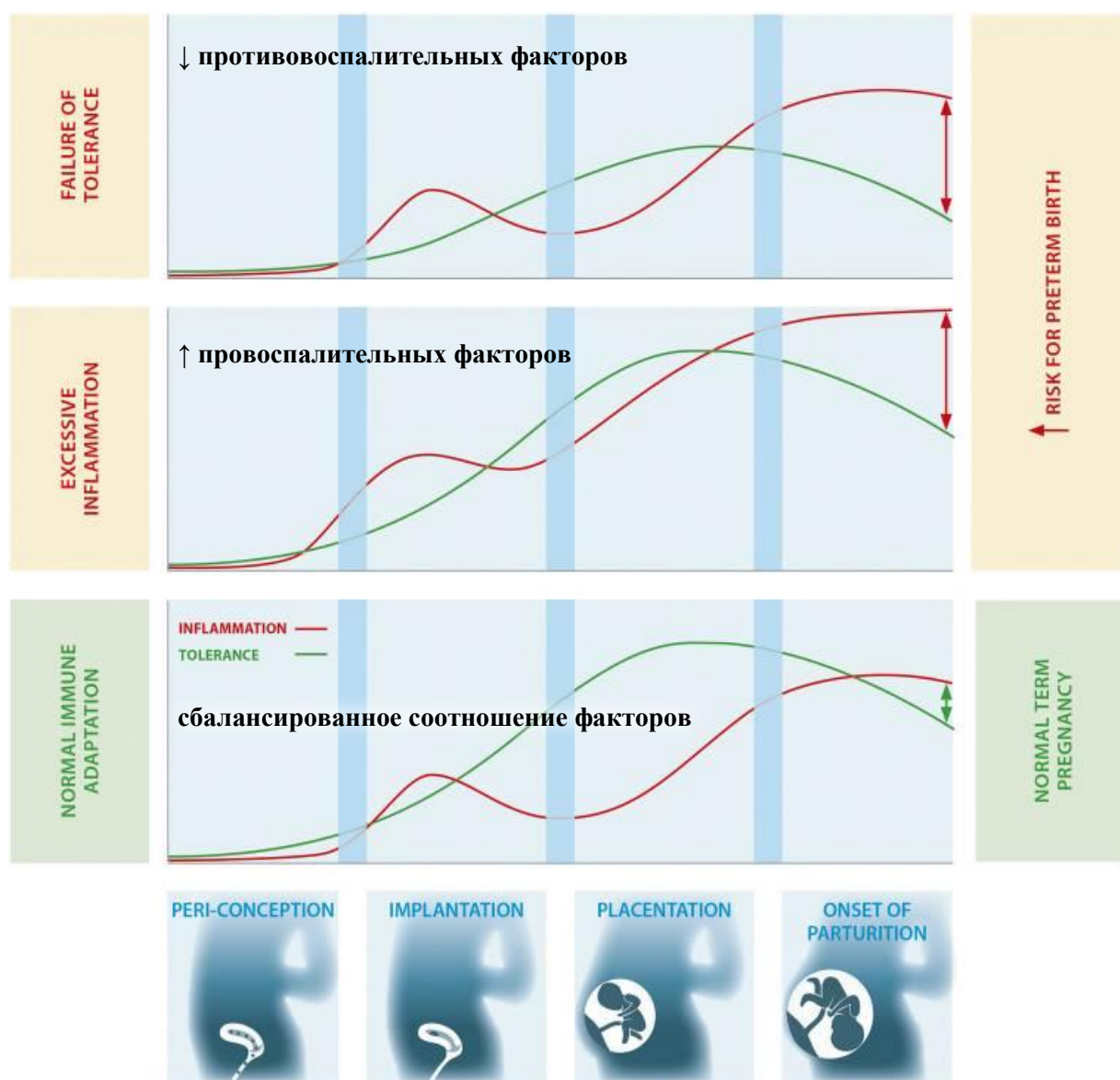


Рисунок 1.7 – Соотношение провоспалительных и противовоспалительных процессов во время беременности [Green ES и соавторы, 2020]

От формирования адекватной иммунной реакции организма матери зависит успешное течение всего периода беременности. Недостаточный уровень иммунной адаптации с первых недель беременности, и, как следствие, неспособность формирования иммунной толерантности

или подавления чрезмерного воспаления могут быть связаны с причиной развития последующих преждевременных родов [Green ES и соавторы, 2020].

Таким образом, при увеличении провоспалительных факторов во время беременности, происходит активация маточных сокращений, преждевременное ремоделирование шейки матки и, как следствие, пролабирование плодных оболочек с последующим их инфицированием и развитием ИАВ [Агрук К.Р. и соавторы, 2020], что значительно увеличивает риск развития преждевременных родов.

### **1.8. Интраамниальное воспаление – причина развития истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов**

Одним из главных патогенетических механизмов развития ИЦН является нарушение интрацервикальной барьерной функции с развитием восходящей интраамниальной инфекции [Romero R и соавторы, 2015; Агрук К.Р., и соавторы, 2020].

В 2014 году R. Romero и соавторами было проведено исследование и сравнение микробиома влагалища и амниальной жидкости у беременных с ИЦН. Амниальную жидкость для исследования получали при проведении инвазивной диагностики – амниоцентеза. Было показано, что микроорганизмы влагалищного содержимого и амниальной жидкости были идентичны, что доказывает восходящий путь попадания патогенных бактерий из влагалища в шейку матки и матку, что приводит к иммуно-опосредованному преждевременному ремоделированию шейки матки и разрыву плодных оболочек [Puri K и соавторы, 2016; Bayar E. И соавторы, 2020].

ИАВ в зависимости от пускового триггера можно разделить на 2 фенотипа: микробно-ассоциированное (при микробной инвазии в амниотическую полость) и асептическое/стерильное (при отсутствии микробной инвазии) [Chalupska M и соавторы, 2021].

У пациенток с ИЦН интраамниальная инфекция встречается в 8-52% случаев [Oh KJ и соавторы, 2019]. При этом асептическое ИАВ встречается чаще, чем микробно-ассоциированное (10% и 2,2% соответственно) [Tarca AL и соавторы, 2017; Chalupska M и соавторы, 2021].

Важно отметить, что наличие ИАВ, независимо от его типа (асептическое или микробное), связано с неблагоприятными исходами беременности, такими как ИЦН, клинический хориоамнионит, преждевременные роды [Romero R и соавторы, 2014], разрыв плодных оболочек [Romero R и соавторы, 2015; Chaemsaitong P и соавторы, 2018].

А также хориоамнионит приводит к синдрому воспалительной реакции со стороны плода, и ассоциируется с более высокими показателями неонатальной заболеваемости

(церебральный паралич, внутричерепное кровоизлияние, сепсис, респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит и нарушения развития нервной системы) и смертности [Balciuniene G и соавторы, 2021].

Для определения хориоамнионита могут использоваться гистологические, микробиологические, биохимические и клинические критерии.

Всем пациенткам проводят бактериологический посев мочи, цервикального и влагалищного содержимого с определением биотопа и антибиотикочувствительности. При патогенном росте микроорганизмов проводят антибиотикотерапию в соответствии с чувствительностью по данным посевов. Это необходимо, так как известно, что микробная инвазия в амниотическую жидкость происходит примерно у 50% беременных с признаками ИЦН и пролабированием плодных оболочек [Lee SE и соавторы, 2008; Matijevic R и соавторы, 2010]. В связи с этим, в последнее время появились исследования, в которых перед проведением хирургической коррекции рекомендуют проводить амниоцентез для исключения или подтверждения интраамниальной инфекции, а также отбора потенциально более перспективных пациенток в плане пролонгирования беременности [Mönckeberg M и соавторы, 2019].

В 2008 году S.E. Lee и соавторами было проведено исследование амниотической жидкости у пациенток с ИЦН. ИАВ по данным амниоцентеза и исследования амниотической жидкости на IL-6 и MMP-8 было выявлено в 81% случаев (42 из 52 пациенток). При этом положительный бактериологический рост микроорганизмов был выявлен только лишь в 8% случаев (4 из 52 пациенток), что свидетельствует о микробно-ассоциированном воспалении, а в остальных случаях имело место асептическое воспаление. При этом исходы беременности у пациенток с асептическим воспалением были менее благоприятными (в 95% беременность завершилась преждевременными родами, а уровень перинатальной смертности составил 63%).

При нормальной беременности в околоплодных водах содержится малое количество лейкоцитов и определяется низкая концентрация провоспалительных цитокинов [Chaemsaitong P и соавторы, 2018]. При появлении бактерий и их продуктов жизнедеятельности (таких как эндотоксин, пептидогликаны и глюканы), развивается воспалительная реакция, вследствие чего увеличивается количество лейкоцитов, а также концентрация цитокинов, таких как IL-1, 6, 8 и матриксных металлопротеиназ (MMP) [Chaemsaitong P и соавторы, 2018; Oh KJ и соавторы, 2019]. Провоспалительные цитокины дополнительно вызывают активацию, миграцию и пролиферацию цитотоксических Т-клеток и NK-клеток [Humberg A и соавторы, 2020].

Около 40% преждевременных родов связаны с интраамниальной инфекцией [Agrawal V и соавторы, 2012; Chaemsaitong P и соавторы, 2018]. Поэтому своевременная диагностика

признаков воспаления поможет свести к минимуму потенциально неблагоприятные исходы как для матери, так и для плода/новорожденного [Chaemsaihong P и соавторы, 2018].

IL-6. Одним из основных и давно известных цитокинов, связанным с неблагоприятными перинатальными исходами, считается IL-6 [Hatzidaki E и соавторы, 2005; Holst RM и соавторы, 2005; Coussons-Read ME и соавторы, 2012].

В течение многих лет изучали концентрацию IL-6 в околоплодных водах с целью выявления ИАВ. При наличии как асептического, так и микробно-ассоциированного воспаления отмечается повышение уровня IL-6 в околоплодных водах [Yoon BH и соавторы, 2001]. Также исследовался уровень IL-6 в цервикальной слизи, его концентрация также была выше у пациенток с преждевременными родами [LaShay N и соавторы, 2000; Beneventi F и соавторы, 2016; Jung EY и соавторы, 2016]. А при повышенном уровне IL-6 в пуповинной крови высока вероятность развития ранних септических осложнений у новорожденных [Hatzidaki E и соавторы, 2005].

В 2022 году в исследовании D.M. Diago Muñoz и соавторов была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем IL-6 в амниотической жидкости и цервикальной слизи у пациенток с ИЦН и пролабированием плодных оболочек. Более благоприятный исход беременности и низкий уровень перинатальной смертности отмечался у пациенток с проведенным экстренным цервикальным серкляжем при уровне IL-6 в цервикальной слизи  $< 61,4$  пг/мл.

MMP-8. В последнее время широко изучается роль матриксных металлопротеиназ (MMP) в патогенезе преждевременных родов и ИЦН. Например, MMP-8, также известная как коллагеназа-2 или нейтрофильная коллагеназа, которая хранится в неактивной форме, как про- фермент, во вторичных гранулах зрелых нейтрофилов. Так как нейтрофилы – это клетки, которые первыми попадают в очаг воспаления, то и MMP-8 всегда присутствует на начальных стадиях воспалительного процесса [Van Lint P и соавторы, 2006].

MMP-8 обладает множественной биологической активностью, и воздействует сразу на несколько субстратов: коллаген, ламинин-5, фибронектин, хемокины и другие [Chaemsaihong P и соавторы, 2018]. Одно из основных действий MMP-8 при беременности – деградация внеклеточного матрикса (коллаген I, II и III типа), и как следствие преждевременное ремоделирование шейки матки и разрыв плодных оболочек [Yamamoto K и соавторы, 2015; Sisti Giovanni и соавторы, 2020].

Экспериментальные исследования на животных, имеющих делецию гена MMP-8, показали, что этот про-фермент является основным медиатором как острого, так и хронического воспаления [Owen SA и соавторы, 2004; Chaemsaihong P и соавторы, 2018].



В исследовании 2001 года В.Н. Уооп выявлено, что повышение уровня IL-6 и MMP-8 в амниотической жидкости является предиктором развития спонтанных преждевременных родов (<32 недель).

В другом исследовании показано, что уровень MMP-8 в цервикальном канале отражает ее уровень в амниотической жидкости, что позволяет дифференцированно подходить к выбору пациенток, которым необходимо проведение амниоцентеза [Holmström E и соавторы, 2019].

Исследование P. Chaemsaitong и соавторов 2018 года показало, что у пациенток с положительным экспресс-тестом на MMP-8 в амниотической жидкости в 70% и 94% развились спонтанные преждевременные роды в течение 48 часов и 7 дней после исследования соответственно, а также был обнаружен острый хориоамнионит при последующем гистологическом исследовании плаценты. Авторы пришли к выводу, что экспресс-тест на MMP-8 обладает большей специфичностью, чем экспресс-анализ на IL-6 в амниотической жидкости при диагностике ИАВ.

В одном из последних исследований была выявлена взаимосвязь между уровнем MMP-8, IL-8, белком теплового шока в цервикальной слизи и укорочением шейки матки <25 мм у беременных в начале III триместра беременности. Эти наблюдения подтверждают роль данных соединений и их участие в местной провоспалительной иммунной реакции, которая ослабляет целостность шейки матки и приводит к ее укорочению [Sisti Giovanni и соавторы, 2020].

IL-8. При нормальной беременности уровень IL-8 обычно снижается в течение периода гестации, а повышение концентрации IL-8 в цервикальном канале связано с развитием спонтанных преждевременных родов [Sisti Giovanni и соавторы, 2020]. IL-8 в свою очередь влияет на транскрипцию MMP. Было показано, что эндотелиальные клетки, инкубированные с IL-8, имеют повышенную экспрессию MMP [Li A и соавторы, 2003].

При преждевременных родах определяется высокий уровень IL-1 $\beta$ , 6, 8, 10 в цервикальном канале по сравнению с родами в доношенном сроке [Ashford K и соавторы, 2018], что является показателем развития ИАВ [Holst RM и соавторы, 2005].

Е.У. Jung и соавторы (2016) пришли к выводу, что уровень IL -6 и IL -8 в цервикальном канале и длина шейки матки являются наилучшими предикторами развития последующих преждевременных родов.

В 2015 году Y.J. Heng и соавтор исследовали биомаркеры в цервикальной слизи как предикторы своевременных и преждевременных родов и пришли к выводу, что данная среда является отличным источником для изучения изменений уровня цитокинов на протяжении всей беременности.

В 2018 году К.В. Ashford и его коллеги изучали уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и цервикальной слизи у пациенток на

протяжении всей беременности. Обнаружено, что концентрации IL-1 $\beta$ , 6, 8 и MMP-8 были значительно выше в цервикальной слизи, чем в сыворотке крови.

Таким образом, исследование цервикальной жидкости может стать высокоселективным дополнительным методом исследования иммунного статуса половых путей при различных патологиях во время беременности, включая ИЦН и преждевременные роды.

Учитывая сложность иммунных ответов и их важное значение в определении благоприятных и неблагоприятных исходов беременности, изучение уровней маркеров ИАВ в цервикальной жидкости является необходимым для выяснения прогностической ценности этих маркеров при неблагоприятных исходах у пациенток с ИЦН и преждевременными родами.

Поиск новых биомаркеров преждевременного ремоделирования шейки матки во течение беременности в цервикальной жидкости позволит разработать персонифицированный подход к выбору тактики ведения и метода коррекции ИЦН, и в конечном итоге поможет улучшить акушерские и перинатальные исходы.

## **ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Дизайн исследования**

Для решения поставленных задач нами было проведено проспективное когортное исследование, в рамках которого были оценены клиничко-демографические, клиничко-анамнестические и клиничко-лабораторные показатели, определено прогностическое значение маркеров ИАВ для персонифицированного выбора метода коррекции ИЦН.

Данное исследование было выполнено с 2020 по 2022 год на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), почетный заведующий – академик РАН, д.м.н., профессор Александр Николаевич Стрижаков, заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Ирина Владимировна Игнатко.

Набор пациентов в клинические группы и сбор материала для исследования проводился на базе акушерского отделения патологии беременности №1 и №3 Перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач, к.м.н. – О.В. Папышева, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, к.м.н. – Е.Л. Муравина) и гинекологического отделения Перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач, д.м.н., профессор – Г.В. Родоман, заведующий филиалом ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» «Перинатальный центр», к.м.н. – А.С. Оленев).

Иммунологическое исследование цервикальной жидкости было выполнено в лаборатории ООО «ДНКМ» (Лицензия департамента здравоохранения города Москвы № ЛО-77-01-019880, ОГРН 1127746047175).

Проведение настоящего исследования было рассмотрено и одобрено на заседании Локального этического комитета при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – выписка из протокола № 31-20 от 11.11.2020 года.

На рисунке 2.1 представлен дизайн исследования.

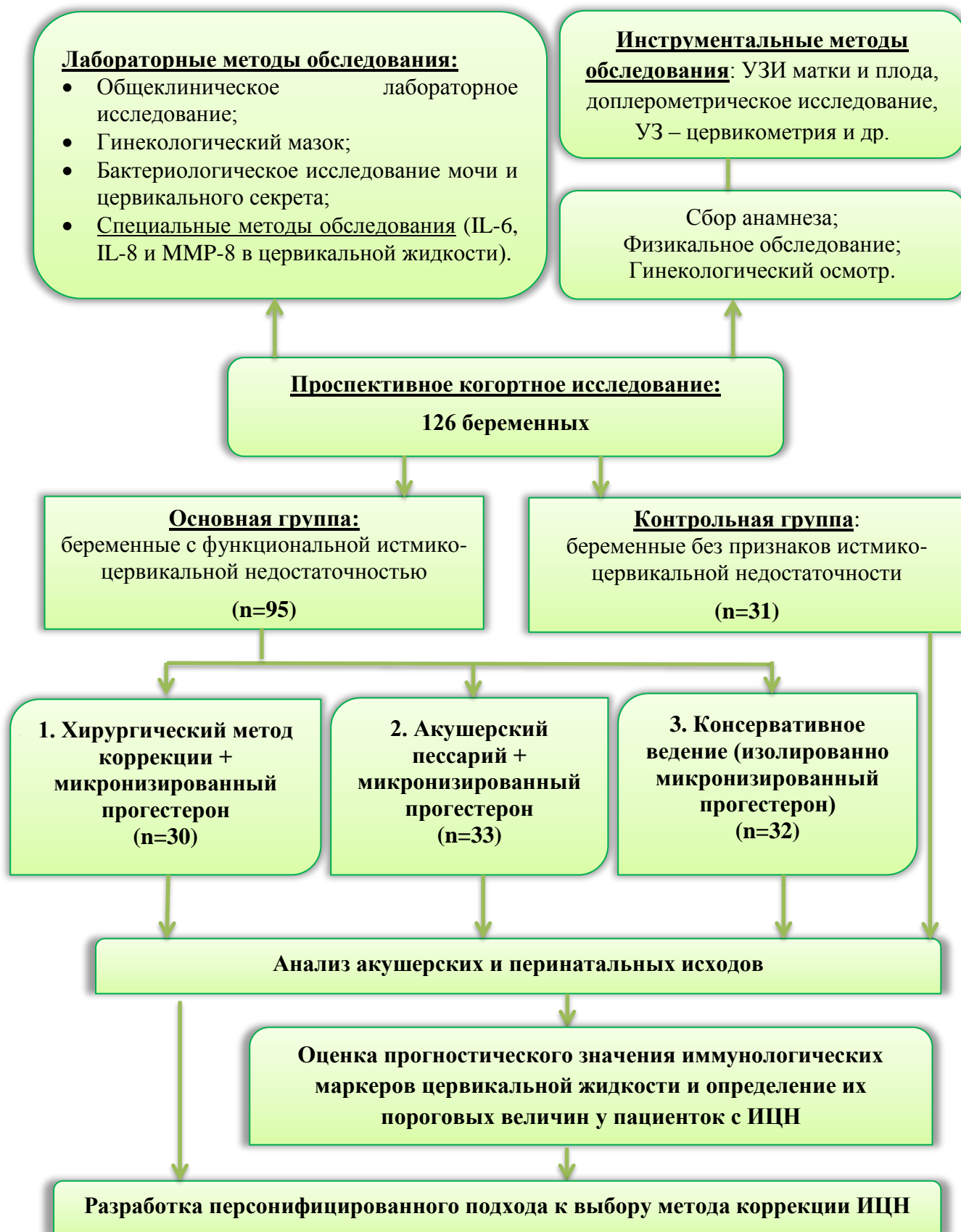


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводился анализ клинико-anamнестических и клинико–лабораторных данных: наследственность, оценка факторов риска, соматический и акушерско-гинекологический анамнез, анализ течения настоящей беременности, общеклинические методы обследования, бактериологическое исследование отделяемого нижнего генитального тракта, функциональная оценка состояния плода, фето – и доплерометрия по данным УЗ-исследования, УЗ-цервикометрия, специальные методы обследования. После родоразрешения были проанализированы акушерские и перинатальные исходы беременности и родов.

Певоначально в проспективное когортное исследование были включены 140 беременных: основную группу составили 100 пациенток с ИЦН, в контрольную группу включены 35 беременных без признаков ИЦН.

В исследование были включены беременные, которые соответствовали критериям.

#### Критерии включения пациентов в исследование (основная группа):

- Выявленная ИЦН по данным УЗ-цервикометрии (шейка матки 25 мм и менее, расширение цервикального канала >10 мм на всем протяжении);
- Одноплодная самопроизвольная беременность;
- Срок гестации от 18 недель до 26 недель 6 дней;
- Возраст пациенток старше 18 лет;
- Нормальная цитологическая картина шейки матки;
- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

#### Критерии включения пациентов в исследование (контрольная группа):

- Возраст пациенток 18 лет и более;
- Одноплодная, самопроизвольно наступившая, беременность;
- Срок гестации на момент диагностики ИЦН - от 18 недель до 26 недель 6 дней;
- Неотягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- Отсутствие признаков ИЦН: шейка матки по данным УЗ-цервикометрии 26 мм и более, отсутствие расширения цервикального канала;
- Нормальная цитологическая картина шейки матки;
- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

#### Критерии невключения пациентов в исследование:

- Многоплодная беременность;
- Беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий;

- Наличие патологии шейки матки в анамнезе, потребовавшей хирургического лечения (конизация, пластика, разрывы шейки матки в предыдущих родах, ампутация шейки матки);
- Наличие фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (более 3 баллов по критериям Картера Вилкинсона в модификации Бейтона, индекс Варге <1,5);
- Наличие патологических выделений из половых путей на момент взятия биоматериала;
- Острая фаза или обострение хронических инфекционных заболеваний;
- Признаки хориоамнионита на момент взятия биоматериала;
- Онкологические заболевания в анамнезе или на момент проведения исследования;
- Аутоиммунные заболевания.

#### Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ пациента от участия в исследовании.

В проспективное когортное исследование были включены 140 пациенток, от которых было получено письменное информированное согласие на участие в проводимом исследовании и забор цервикальной жидкости для проведения иммунологического анализа и определения маркеров ИАВ.

Основную группу составили 100 пациенток, у которых были обнаружены признаки ИЦН в сроке беременности 18-26 недель и 6 дней. По факту выявления ИЦН всем данным пациенткам был произведен забор цервикальной жидкости для проведения иммунологического исследования.

Данные пациентки находились под нашим наблюдением от момента поступления в родильный дом и верификации ИЦН, проведения ее коррекции до момента родоразрешения, в том числе в послеродовом периоде.

Ведение беременности было обосновано и проведено в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (от 20.10.2020), клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Нормальная беременность» (2020 год), «Преждевременные роды» от 01.12.2020/2022 года и «Истмико-цервикальная недостаточность» от 28.12.2018 года и 13.09.2021 года.

Пациентки были разделены на три подгруппы в зависимости от выбранного метода коррекции ИЦН: 1-ю группу составили 31 беременная с хирургическим методом коррекции – наложением швов на шейку матки, 2-ю группу – 35 пациенток, которым коррекция ИЦН

проводилась путем установки акушерского пессария, и 3-ю группу – 34 пациентки с консервативным.

Контрольную группу составили 35 беременных без признаков ИЦН.

Однако в период наблюдения 9 пациенток выбыли из исследования. Причиной послужил отказ от дальнейшего участия в исследовании (1 пациентка из контрольной группы, 2 пациентки из группы с консервативным ведением и 1 – из группы с хирургическим методом коррекции ИЦН). И 5 беременных были исключены ввиду невозможности клинического наблюдения за течением их беременности и родоразрешением в связи со сменой места жительства пациенток и продолжением ведения беременности в другом медицинском учреждении (3 пациентки контрольной группы и 2 – из группы коррекции акушерским пессарием).

В итоге, основную группу составили 95 пациенток с ИЦН и проведенной ее коррекцией:

- 1-я группа – 30 пациенток с хирургическим методом коррекции;
- 2-я группа – 33 пациентки с коррекцией акушерским пессарием;
- 3-я группа – 32 пациентки с консервативным методом ведения.

Контрольную группу составили 31 беременная с отсутствием признаков ИЦН по данным трансвагинальной УЗ-цервикометрии и гинекологическому осмотру.

Критериями постановки диагноза ИЦН являлись выявленное по данным трансвагинальной УЗ-цервикометрии укорочение шейки матки  $\leq 25$  мм и/или расширение цервикального канала на 10 мм и более на фоне отсутствия каких-либо симптомов угрожающего аборта или преждевременных родов. Также всем пациенткам проводился гинекологический осмотр шейки матки в зеркалах.

Срок беременности рассчитывался на основании первого дня последней нормальной менструации, а также на основании результатов ультразвукового исследования матки и плода, проведенного в 1 и/или 2 триместрах беременности. У беременных с нерегулярным менструальным циклом срок беременности рассчитывался только лишь на основании результатов ультразвуковых исследований матки и плода, проведенных в сроках до 20 недель беременности.

Ультразвуковая диагностика матки и плода и доплерометрическое исследование маточно–плацентарно-плодового кровотока производились по стандартной технологии в условиях родильного дома.

Пациентки основной группы находились под наблюдением от момента поступления в родильный дом и верификации ИЦН, проведения коррекции до момента родоразрешения, в том числе и в послеродовом периоде. Беременные контрольной группы наблюдались от момента поступления – до родоразрешения, а также в послеродовом периоде.

Всем беременным было проведено тщательное клинико-анамнестическое и клинико-лабораторное обследование, а также специальные методы исследования (IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости).

Коррекция ИЦН была проведена в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» от 01.12.2020/2022 года и «Истмико-цервикальная недостаточность» от 28.12.2018 года и 13.09.2021 года.

Перед проведением коррекции всем пациенткам был взят гинекологический мазок, а также проведено бактериологическое исследование мочи и отделяемого из цервикального канала с определением антибиотикочувствительности. При выявлении воспалительного типа мазка и/или условно-патогенной микрофлоры в титре  $>10^5$  были проведены санация влагалища и лечение антибактериальными препаратами в соответствии с антибиотикочувствительностью [Тимохина Е.В. и соавторы, 2021].

Всем пациенткам, участвовавшим в исследовании, был произведен забор цервикальной жидкости с целью проведения иммунологического анализа – IL-6, IL-8 и MMP-8.

Забор цервикальной жидкости производился при стандартном гинекологическом исследовании шейки матки в зеркалах. С помощью стерильного одноразового гинекологического зеркала шейка матки обнажалась в зеркалах, зеркало фиксировалось. Далее производилось удаление влагалищных выделений с поверхности шейки матки с помощью стерильного марлевого тампона, и влагалищная часть шейки матки и стенки влагалища обрабатывались физиологическим раствором во избежание попадания влагалищных выделений в момент забора материала из цервикального канала. Далее осуществлялся забор материала с помощью мягкого стерильного универсального зонда типа А5 (ООО «Медицинские изделия»). Для этого зонд вводился в цервикальный канал на глубину не менее 2 см, дважды проворачивался по часовой стрелке, затем против часовой стрелки. Пропитанный цервикальной жидкостью уrogenитальный зонд переносился в пробирку типа Эппендорф, содержащую 1 мл буферного раствора. У каждой пациентки были взяты по 2 образца (2 зонда и 2 пробирки типа Эппендорф).

После забора материала каждая пробирка помещалась в центрифугу и встряхивалась в течение 10 минут при 3750 оборотах. После чего образцы замораживались при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования. Транспортировка в лабораторию осуществлялась на сухом льду во избежание разморозки полученного материала.

В представленных образцах цервикальной жидкости с помощью специфического и высокочувствительного иммуноферментного анализа были проанализированы уровни IL-6 и IL-8 (АО «Термо Фишер Сайентифик», Thermo Fisher Scientific, USA) и MMP-8 – Human DuoSet kit (R&D Systems, Minneapolis, USA) в соответствии с инструкцией производителя.



## 2.2. Общеклиническая характеристика исследуемых групп

При сравнении возраста беременных в основной и контрольной группах статистически значимые различия не выявлены. Средний возраст пациенток в основной группе составил  $29,8 \pm 5,6$  лет, а в контрольной группе –  $30,6 \pm 5,8$  лет ( $p=0,482$ ).

Среди экстрагенитальной патологии заболевания сердечно-сосудистой системы в основной группе встречались у 34 (35,8%) пациенток, в группе контроля – у 11 (35,5%), ( $p=0,975$ ; ОШ=0,987; 95% ДИ: 0,423 – 2,302).

В основной группе у 7 (7,4%) беременных встречались нарушения ритма сердца: атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) 1-2 степени (2 пациентки) и синусовая тахикардия (5 пациенток) ( $p=0,192$ ). Среди остальных заболеваний сердечно-сосудистой системы не было выявлено статистически значимых различий.

Заболевания органов пищеварения наблюдались у 24 (25,3%) пациенток основной группы и 4 (12,9%) беременных контрольной группы ( $p=0,151$ ; ОШ=0,438; 95% ДИ: 0,139 – 1,381).

Заболевания мочевыделительной системы в группе контроля встречались в 4,37 раза реже, чем в основной группе (2 (6,5%) беременных против 22 (23,2%) пациенток соответственно;  $p=0,040$ , ОШ=0,229; 95% ДИ: 0,051 – 1,036).

Хронический пиелонефрит в основной группе встречался почти в 3 раза чаще, однако разница не была статистически значимой ( $p=0,151$ ; ОШ=0,341; 95% ДИ: 0,074 – 1,573). У 6 (6,3%) пациенток основной группы был диагностирован нефроптоз ( $p=0,335$ ).

4 пациенткам основной группы в детском возрасте проводилась герниопластика по поводу паховой грыжи (3 пациентки) и пупочной грыжи (1 беременная) ( $p=0,510$ ).

Следует подчеркнуть: беременные основной группы статистически значимо чаще имели патологию щитовидной железы в виде узлового зоба еще до беременности ( $p=0,037$ ).

В течение беременности в основной группе в 3 раза чаще отмечалось снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз) и проводилась коррекция левотироксином в эквивалентной дозировке, однако разница не была статистически значима ( $p=0,449$ ; ОШ=0,319; 95% ДИ: 0,039 – 2,620) (таблица 2.7).

5 (5,3%) пациенток из основной группы получали антикоагулянтную терапию препаратами низкомолекулярных гепаринов по поводу наследственной тромбофилии ( $p=0,332$ ).

Структура основных экстрагенитальных патологий отображена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Экстрагенитальная патология у обследованных беременных

Экстрагенитальная патология		Группы исследования		р	ОШ; 95% ДИ
		Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)		
Заболелания сердечно-сосудистой системы	Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%)	15 (15,8)	6 (19,4)	0,644	- 0,449 – 3,650
	Нарушения ритма сердца, абс. (%)	7 (7,4)	0 (0,0)	0,192	0,319; 0,039 – 2,620
	Пролапс митрального клапана 1 степени, абс. (%)	4 (4,2)	2 (6,5)	0,635	- 0,273 – 9,011
	Варикозная болезнь, абс. (%)	14 (14,7)	3 (9,7)	0,474	0,620; 0,166 – 2,318
Заболелания органов дыхания	Хронический бронхит, абс. (%)	3 (3,2)	0 (0,0)	1,000	-
	Бронхиальная астма, абс. (%)	3 (3,2)	3 (9,7)	0,158	- 0,628 – 17,199
	Хронический тонзиллит, абс. (%)	5 (5,3)	2 (6,5)	1,000	- 0,229 – 6,744
Заболелания желудочно- кишечного тракта	Хронический гастрит, абс. (%)	18 (18,9)	1 (3,2)	0,034*	0,143; 0,018 – 1,116
	Язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, абс. (%)	4 (4,2)	1 (3,2)	1,000	0,758; 0,082 – 7,051
	Заболелания печени, абс. (%)	3 (3,2)	1 (3,2)	1,000	- 0,102 – 10,200
	Заболелания желчного пузыря, абс. (%)	3 (3,2)	1 (3,2)	1,000	- 0,102 – 10,200
Заболелания почек	Хронический пиелонефрит, абс. (%)	16 (16,8)	2 (6,5)	0,151	0,341; 0,074 – 1,573
	Хронический гломерулонефрит, абс. (%)	2 (2,1)	0 (0,0)	1,000	-
Заболелания щитовидной железы, абс. (%)		12 (12,6)	0 (0,0)	0,037*	-
Заболелания органов зрения, абс. (%)		11 (11,6)	0 (0,0)	0,064	-
Наследственная тромбофилия, абс. (%)		5 (5,3)	0 (0,0)	0,332	-

Метаболические нарушения у пациенток основной группы встречались в 3,3 раза чаще по сравнению с группой контроля. 58 (61,1%) пациенток основной группы имели нарушение жирового обмена различной степени (ИМТ был  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), в то время как в контрольной группе только лишь 10 (32,3%) беременных страдали нарушением жирового обмена ( $p=0,005$ ; ОШ=0,304; 95% ДИ: 0,129 – 0,717) (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Основные росто-весовые характеристики обследованных беременных

Характеристика		Группы исследования		p
		Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)	
Вес, кг, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]		73 [62 – 82]	64 [61 – 70]	0,004*
Рост, см, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]		166 [162 – 172]	164 [162 – 169]	0,459
Общая прибавка веса за беременность, кг, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]		6 [5 -8]	8 [7 - 10]	<0,001*
ИМТ до беременности, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]		26 [24 – 29]	23 [22 – 27]	0,003*
<b>ИЖО</b>	Избыточная масса тела, абс. (%)	41 (43,2)	7 (22,6)	0,041*
	1 степень, абс. (%)	14 (14,7)	3 (9,7)	
	2 степень, абс (%)	3 (3,2)	0 (0,0)	

Следует отметить, что ни одна из беременных, включенных в исследование, не имела вредных привычек (курение, употребление алкоголя и наркотических веществ).

При оценке менструальной функции медиана возраста менархе в обеих группах составила 13,0 лет ( $p=0,439$ ).

В основной группе 72 (75,8%) пациентки имели регулярный менструальный цикл, а у 23 (24,2%) беременных имелись нарушения менструального цикла. В контрольной группе менструальная функция была не нарушена у 29 (93,5%) пациенток, и только лишь у 2 (6,5%) обследованных беременных менструальный цикл был нерегулярным ( $p=0,031$ , ОШ=0,216; 95% ДИ: 0,048 – 0,975).

Альгодисменорея встречалась в 4,6 раза чаще в основной группе пациенток по сравнению с группой контроля. В основной группе 19 (20,0%) пациенток отмечали болезненные менструации, а в группе контроля – только лишь 3 (9,7%) беременные ( $p=0,189$ , ОШ=0,429; 95% ДИ: 0,118 – 1,561).

При сравнении продолжительности менструации также были найдены статистически значимые различия. Медиана продолжительности менструации в основной группе составила 5,0 дней ( $Q_1 - Q_3$  5,0 – 5,0), а в контрольной группе – 6,0 дней ( $Q_1 - Q_3$  5,0 – 7,0) ( $p < 0,001$ ).

Общая характеристика менструальной функции всех обследованных пациенток представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Общая характеристика менструальной функции обследованных пациенток

Менструальная функция	Группы исследования		P
	Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)	
Менархе, лет, Me [ $Q_1 - Q_3$ ]	13,0 [12,0 – 14,0]	13,0 [11,0 – 15,0]	0,439
Продолжительность менструации, дни Me [ $Q_1 - Q_3$ ]	5,0 [5,0 – 5,0]	6,0 [5,0 – 7,0]	<0,001*
Продолжительность менструального цикла, дни, Me [ $Q_1 - Q_3$ ]	30 [28 – 35]	30 [27 – 33]	0,016*
Характер менструальных выделений	Умеренные		-

При анализе гинекологического анамнеза обследованных пациенток привлекает внимание частота эндометриоза различной локализации. У пациенток основной группы данная патология встречалась в 9 раз чаще, чем в группе контроля. В контрольной группе всего 1 (3,2%) пациентка страдала эндометриозом, в то время как в основной группе - у 22 (23,2%) пациенток был поставлен данный диагноз. Различия этих показателей были статистически значимы ( $p=0,013$ , ОШ=0,111; 95% ДИ: 0,014 – 0,858).

В структуре гинекологических заболеваний также можно выделить наличие в анамнезе патологию шейки матки: эктопию шейки матки – у 22 (23,2%) пациенток основной группы и 9 (29,0%) беременных группы контроля, и полип шейки матки – у 2 (2,1%) беременных основной группы. Миома матки встречалась у 11 (11,6%) беременных основной группы и 3 (9,7%) беременных контрольной группы; гиперпластические процессы эндометрия – у 12 (12,6%) и 2 (6,5%) беременных соответственно; доброкачественные новообразования яичников имели 11 (11,6%) и 2 (6,5%) пациентки соответственно. Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), в анамнезе имелись у 5 (5,5%) пациенток основной группы и 2 (6,5%) - контрольной группы. Следует отметить, что все пациентки были пролечены своевременно при выявлении патологии. 8 (8,4%) беременных основной группы являются носителями вируса папилломы человека (ВПЧ), но имеют нормальную кольпоскопическую и цитологическую картину шейки матки.

Синдром поликистозных яичников, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) встречались только в основной группе – у 6 (6,3%) и 4 (4,2%) беременных соответственно.

В таблице 2.4 представлен спектр гинекологических заболеваний в группах исследования.

Таблица 2.4 – Структура гинекологической заболеваемости в анамнезе обследованных пациенток

Гинекологические заболевания в анамнезе	Группы исследования		Р	ОШ; 95% ДИ
	Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)		
Эктопия шейки матки, абс. (%)	22 (23,2)	9 (29,0)	0,510	- 0,546 – 3,373
Полип шейки матки, абс. (%)	2 (2,1)	0 (0,0)	1,000	-
Доброкачественные новообразования яичников, абс. (%)	11 (11,6)	2 (6,5)	0,517	0,527; 0,110 – 2,518
Миома матки, абс. (%)	11 (11,6)	3 (9,7)	0,770	0,818; 0,213 – 3,145
Гиперпластические процессы эндометрия, абс. (%)	12 (12,6)	2 (6,5)	0,342	0,477; 0,101 – 2,260
Эндометриоз различной локализации, абс. (%)	22 (23,2)	1 (3,2)	0,013*	0,111; 0,014 – 0,858
Синдром поликистозных яичников, абс. (%)	6 (6,3)	0 (0,0)	0,335	-
ИППП, абс. (%)	5 (5,3)	2 (6,5)	1,000	- 0,229 – 6,744
ВЗОМТ, абс. (%)	4 (4,2)	0 (0,0)	0,571	-
ВПЧ - носительство, абс. (%)	8 (8,4)	0 (0,0)	0,198	-

При оценке репродуктивной функции выявлены данные, свидетельствующие о том, что беременные из основной группы имели более отягощенный акушерский анамнез.

На долю повторнобеременных пациенток в основной группе пришлось 71,6% (68 пациенток). Однако повторнородящими являлись только лишь 46,3% (44 пациентки).

Повторнородящих в группе контроля было в 2,8 раза больше, чем в основной группе: 71% и 46,3% соответственно (95% ДИ: 1,182 – 6,791).

В группе контроля количество первобеременных и первородящих было по 9 (29%) пациенток, а повторнобеременных и повторнородящих по 22 (71%) пациентки соответственно.

Особенности репродуктивного анамнеза представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Особенности репродуктивного анамнеза обследованных пациенток

Репродуктивный анамнез		Группы исследования		P	ОШ; 95% ДИ
		Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)		
Беременность	Первобеременные, абс. (%)	27 (28,4)	9 (29,0)	0,948	0,971; 0,397 – 2,374
	Повторнобеременные, абс. (%)	68 (71,6)	22 (71,0)		
Роды	Первородящие, абс. (%)	51 (53,7)	9 (29,0)	0,017*	- 1,182 – 6,791
	Повторнородящие, абс. (%)	44 (46,3)	22 (71,0)		

При более подробном изучении репродуктивного анамнеза обследованных беременных выявлено, что у всех 22 повторнобеременных контрольной группы и у 44 повторнобеременных из основной группы хотя бы одна из предыдущих беременностей завершилась своевременными родами ( $p=0,017$ , 95% ДИ: 1,182 – 6,791).

Экстремально ранними и ранними преждевременными родами (до 32 недель гестации) в анамнезе в основной группе завершилась беременность у 3 (3,2%) пациенток, а у 10 (10,5%) - случились преждевременные роды после 32 недель беременности. В контрольной группе ни одна из предыдущих беременностей не завершилась преждевременно.

Неразвивающаяся беременность в анамнезе наблюдалась у 17 (17,9%) беременных основной группы и у 5 (16,1%) пациенток контрольной группы ( $p=0,822$ , ОШ = 0,882; 95% ДИ: 0,296 – 2,628). От 1 до 4 искусственных абортов по желанию в сроке до 12 недель имелись у 13 (13,7%) беременных основной группы и у 4 (12,9%) пациенток контрольной группы.

28 (29,5%) беременных основной группы имели в анамнезе ранний самопроизвольный выкидыш, и 4 (4,2%) – поздний самопроизвольный выкидыш.

В таблице 2.6 отображена структура репродуктивного анамнеза повторнобеременных обеих групп.

Таблица 2.6 – Особенности акушерского анамнеза обследованных пациенток

Акушерский анамнез	Группы исследования		P	ОШ; 95% ДИ
	Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)		
Ранний самопроизвольный выкидыш, абс. (%)	28 (29,5)	0 (0,0)	<0,001*	-
Поздний самопроизвольный выкидыш, абс. (%)	4 (4,2)	0 (0,0)	0,571	-
Преждевременные роды до 32 недель, абс. (%)	3 (3,2)	0 (0,0)	1,000	-
Преждевременные роды после 32 недель, абс. (%)	10 (10,5)	0 (0,0)	0,118	-
Искусственное прерывание беременности до 12 недель, абс. (%)	13 (13,7)	4 (12,9)	0,912	0,934; 0,281 – 3,109
Неразвивающаяся беременность, абс. (%)	17 (17,9)	5 (16,1)	0,822	0,882; 0,296 – 2,628
Своевременные роды, абс. (%)	44 (46,3)	22 (71,0)	0,017*	- 1,182 – 6,791

У всех беременных группы контроля настоящая беременность завершилась своевременными родами (100%). В основной группе своевременно родили 38 (40,0%) пациенток, самопроизвольный поздний выкидыш случился у 4 (4,2%) беременных, остальные роды были преждевременными – 53 пациентки (55,8%) ( $p < 0,001$ ) (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Анализ исходов беременности у пациенток исследуемых групп

Родоразрешение	Группы исследования		p
	Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)	
Поздний самопроизвольный выкидыш, абс. (%)	4 (4,2)	0 (0,0)	<0,001*
Преждевременные роды, абс. (%)	53 (55,8)	0 (0,0)	
Своевременные роды, абс. (%)	38 (40,0)	31 (100,0)	

Медиана срока родоразрешения в основной группе составила 33,0 недели ( $Q_1 - Q_3$  28,0 – 37,0), а в группе контроля - 38,0 недель ( $Q_1 - Q_3$  38,0 – 39,0) ( $p < 0,001$ ).

## **2.3. Методы исследования**

Всем беременным было проведено тщательное клинико-anamнестическое, клинико-лабораторное и инструментальное обследование, а также специальные методы исследования, включающие иммунологическое исследование цервикальной жидкости на ПЛ-6, ПЛ-8 и ММР-8.

Проведение исследования было одобрено на заседании Локального этического комитета при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – выписка из протокола № 31-20 от 11.11.2020 года.

### **2.3.1. Общеклинические методы исследования**

При поступлении беременной в родильный дом в первую очередь проводили подробный сбор анамнеза по общепринятой схеме.

Особое внимание уделялось течению настоящего заболевания, наследственности, соматическому анамнезу (наличию экстрагенитальной патологии) и акушерско-гинекологическому анамнезу: менструальной функции, репродуктивному анамнезу.

Далее приступали к объективному исследованию беременных согласно правилам пропедевтики по системам органов. Производили оценку роста – весовых показателей (рост беременной, вес до беременности, общая прибавка веса за время беременности, телосложение), рассчитывали ИМТ по стандартной формуле.

Далее рассчитывался срок беременности на основании первого дня последней нормальной менструации, а также на основании результатов ультразвукового исследования матки и плода, проведенного в 1 и/или 2 триместрах беременности. У наблюдаемых с нерегулярным менструальным циклом срок беременности рассчитывался только лишь на основании результатов ультразвуковых исследований матки и плода, проведенных в сроках до 20 недель беременности.

Всем пациенткам проводился гинекологическое обследование: осмотр шейки матки в зеркалах, оценка характера выделений из половых путей, состояние наружного зева, стенок влагалища.

### **2.3.2. Лабораторно–инструментальные методы исследования**

Всем беременным было проведено обследование в соответствии Приказом Министерства здравоохранения РФ № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (20.10.2020).



Перед проведением коррекции всем пациенткам был взят гинекологический мазок, а также проведено бактериологическое исследование мочи и отделяемого цервикального канала с определением антибиотикочувствительности. При выявлении воспалительного типа мазка и/или условно-патогенной микрофлоры в титре  $>10^5$  были проведены санация влагалища и лечение антибактериальными препаратами в соответствии с антибиотикочувствительностью [Тимохина Е.В. и соавторы, 2021].

### **2.3.2.1. Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия**

Ультразвуковая диагностика матки и плода и доплерометрическое исследование маточно–плацентарно-плодового кровотока производились по стандартной технологии в условиях родильного дома.

УЗ-цервикометрия проводилась при опорожненном мочевом пузыре в положении для литотомии (на спине с широко разведенными ногами). Датчик вводили в передний свод влагалища для визуализации сагиттального среза шейки матки, включая внутренний и наружный зев, цервикальный канал. Затем датчик постепенно извлекали до тех пор, пока изображение не расплывалось, а затем давление увеличивали настолько, чтобы изображение вновь стало четким. Таким образом измеряли длину шейки матки по прямой линии от наиболее удаленных точек между внутренним и наружным зевом. Измерение проводили трижды, а за длину шейки матки принимали наиболее короткое расстояние, полученное при измерении.

### **2.3.3. Выбор метода коррекции истмико–цервикальной недостаточности**

Лечение ИЦН проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Преждевременные роды» от 01.12.2020/2022 года и «Истмико-цервикальная недостаточность» от 28.12.2018 года и 13.09.2021 года.

Хирургическая коррекция проводилась методом цервикального серкляжа – двойной П-образный шов – по А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой или циркулярным швом – по McDonald.

При проведении хирургической коррекции ИЦН беременным со сроком гестации более 24 недель назначалась токолитическая терапия гексопреналином со скоростью 0,075 мкг/мин в течение 48 часов. При беременности менее 24 недель – магниезальная терапия.

Цервикальный серкляж по А.И. Любимовой – Н.М. Мамедалиевой был выполнен у 21 пациентки. Цервикальный серкляж проводился в условиях операционной под внутривенным наркозом: в асептических условиях после предварительной обработки наружных половых

органов и влагалища шейка матки обнажалась в зеркалах и бралась на пулевые щипцы. Затем трансцервикально производился прокол одной иглой с двумя лавсановыми нитями из области переднего свода (на 12 часах) в задний свод (на 6 часах) влагалища. Далее конец одной нити фиксировался в правой латеральной части свода влагалища (на 9 часах), а конец второй нити – симметрично в левой латеральной части свода влагалища (на 3 часах). Свободные концы нитей фиксировались с каждой стороны.

На рисунке 2.2 представлена схема наложения П-образного шва по А.И. Любимовой – Н.М. Мамедалиевой.

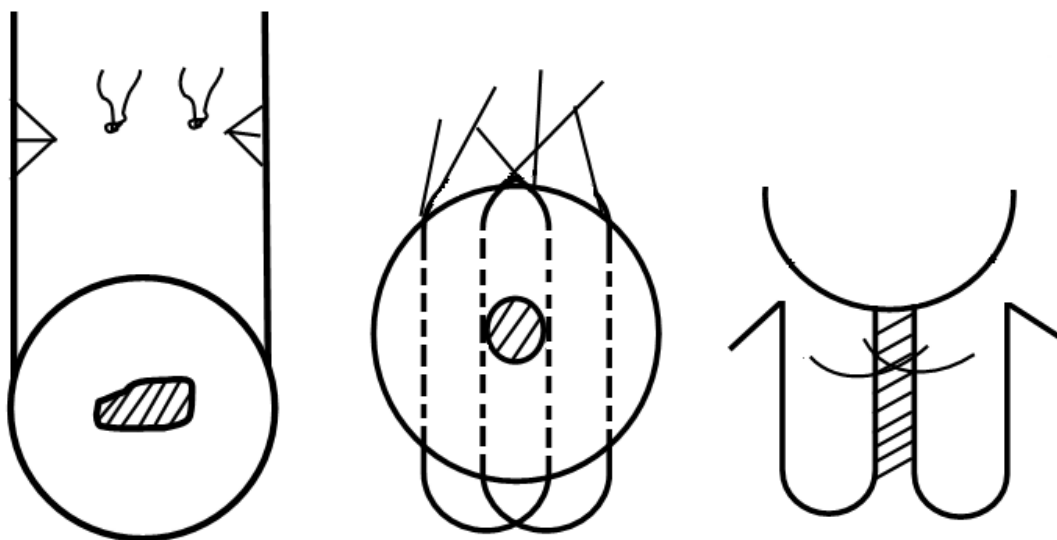


Рисунок 2.2 – «Цервикальный серкляж по А.И. Любимовой в модификации Н.М. Мамедалиевой» [Мамедалиева Н.М. и соавторы, 2018]

Циркулярный шов по McDonald был выполнен у 9 пациенток под внутривенным наркозом в условиях операционной: в области перехода слизистой оболочки сводов влагалища на шейку матки (начиная с переднего свода влагалища) накладывался лавсановый циркулярный шов. Игла с нитью проводилась глубоко через ткани и далее свободные концы нити фиксировались в области переднего свода влагалища (на 12 часах).

На рисунке 2.3 схематично представлена методика наложения циркулярного шва по McDonald.

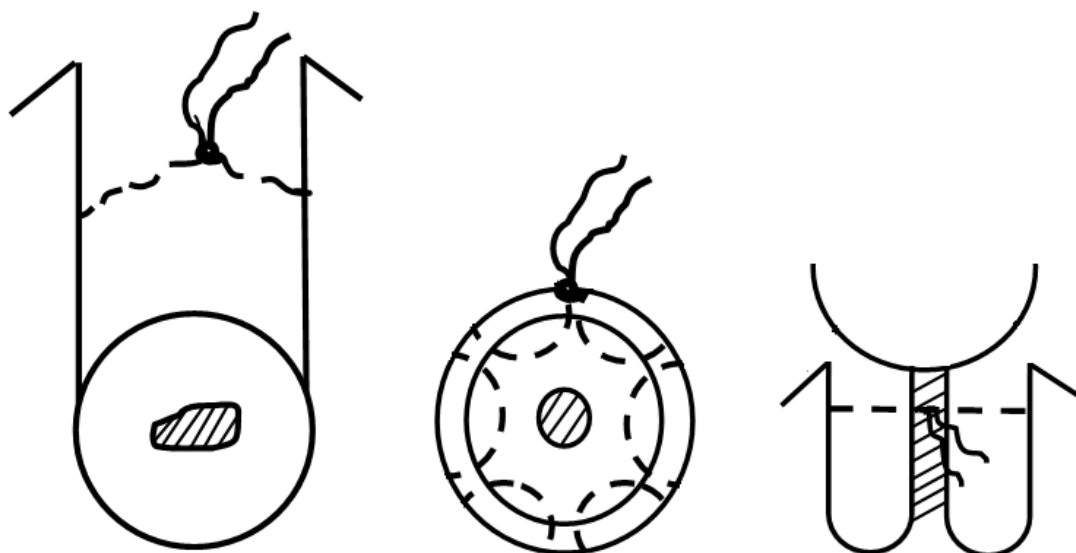


Рисунок 2.3 – «Цервикальный серкляж по McDonald» [Мамедалиева Н.М. и соавторы, 2018]

При коррекции акушерским pessarium использовались pessarium Dr. Arabin и Юнона.

На рисунке 2.4 изображен снимок ультразвуковой картины шейки матки после коррекции ИЦН акушерским pessarium.

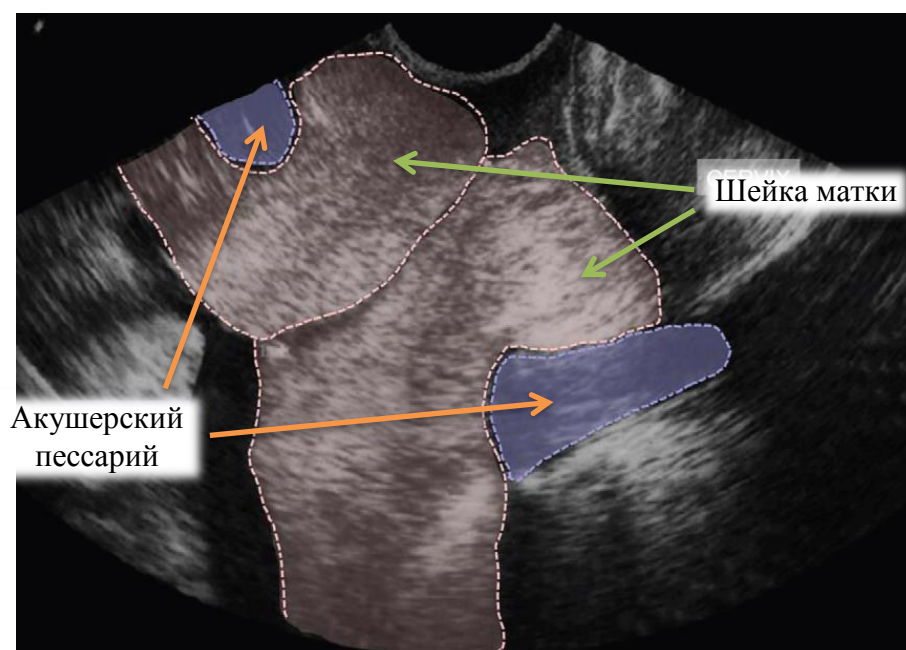


Рисунок 2.4 – Ультразвуковая картина шейки матки после коррекции ИЦН акушерским pessarium [Goya M и соавторы, 2012]

Следует отметить, что пациентки 1 и 2 группы, помимо основной коррекции ИЦН цервикальным серкляжем и акушерским pessarium, получали препараты микронизированного прогестерона по 200 мг 1 раз в сутки вагинально до 34 недель беременности

При консервативном ведении пациенток с ИЦН применялись только лишь препараты микронизированного прогестерона до 34 недель гестации по 200 мг 2 раза в сутки вагинально.

При проведении коррекции ИЦН после 24 недель беременности была проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (внутримышечное введение дексаметазона в суммарной дозе 24 мг – 8 мг 3 раза с интервалом 8 часов) ввиду высокого риска развития преждевременных родов.

Цервикальный серкляж и акушерский pessarium были удалены всем пациенткам в плановом порядке в сроке 37 недель беременности или при возникновении симптомов преждевременных родов, преждевременном разрыве плодных оболочек, прогрессирующем инфекционном процессе.

Схема коррекции и лечения ИЦН представлена на рисунке 2.5.

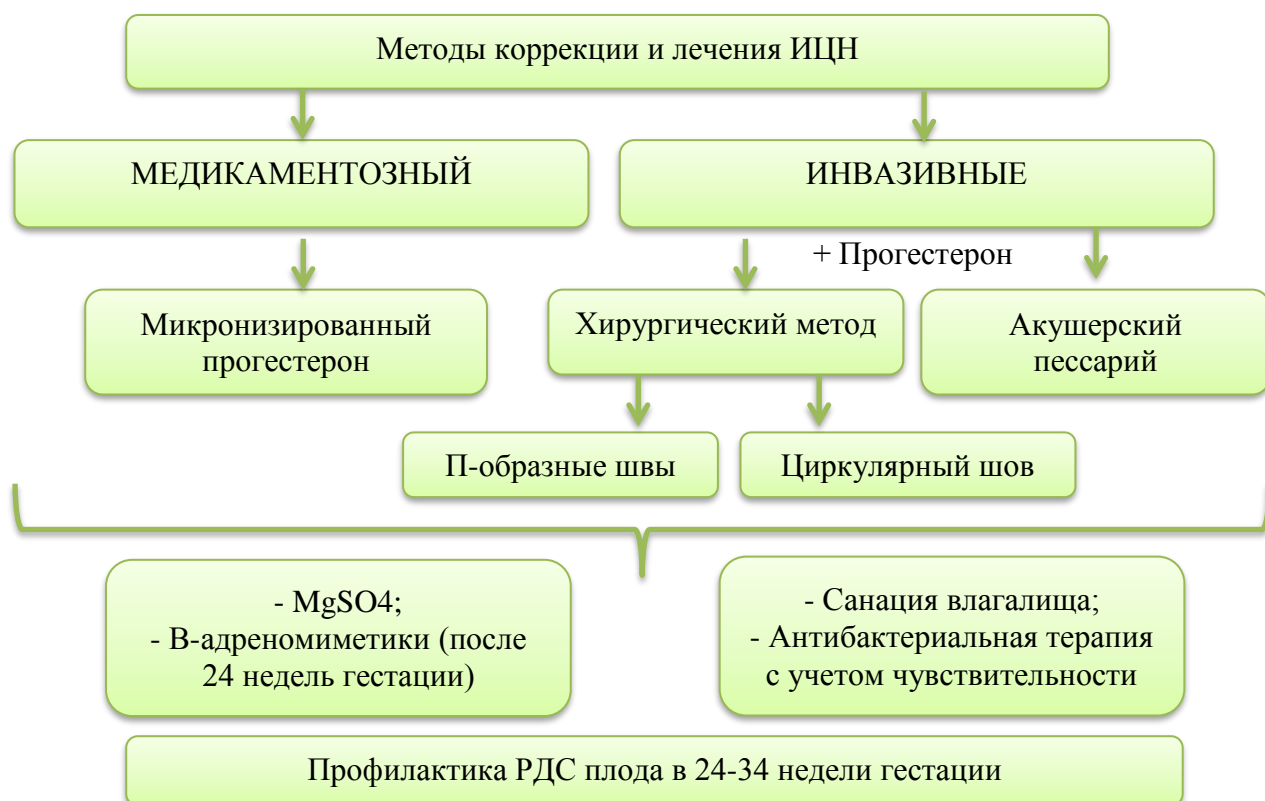


Рисунок 2.5 – Методы коррекции и лечения ИЦН

### **2.3.4. Оценка состояния новорожденного**

После родоразрешения врачом – неонатологом или детским реаниматологом проводилась оценка состояния новорожденного: стандартно на 1–й и 5–й минуте после рождения (по шкале Апгар). Также проводилось стандартное измерение массы тела и роста новорожденного, окружности головки и грудной клетки.

### **2.3.5. Специальные методы исследования**

#### **Иммунологическое исследование методом иммуноферментного анализа**

Всем беременным был произведен забор цервикальной жидкости с целью проведения иммунологического анализа и определения концентраций IL-6, IL-8 и MMP-8.

Забор цервикальной жидкости производился при стандартном гинекологическом исследовании шейки матки в зеркалах. С помощью стерильного одноразового гинекологического зеркала шейка матки обнажалась в зеркалах, зеркало фиксировалось. Далее производилось удаление влагалищных выделений с поверхности шейки матки с помощью стерильного марлевого тампона, и влагалищная часть шейки матки и стенки влагалища обрабатывались физиологическим раствором во избежание попадания влагалищных выделений в момент забора материала из цервикального канала. Далее осуществлялся забор материала с помощью мягкого стерильного универсального зонда типа А5 (ООО «Медицинские изделия»). Для этого зонд вводился в цервикальный канал на глубину не менее 2 см, дважды проворачивался по часовой стрелке, затем против часовой стрелки. Пропитанный цервикальной жидкостью уrogenитальный зонд переносился в пробирку типа Эппендорф, содержащую 1 мл буферного раствора. У каждой пациентки были взяты по 2 образца (2 зонда и 2 пробирки типа Эппендорф).

После забора материала каждая пробирка помещалась в центрифугу и встряхивалась в течение 10 минут при 3750 оборотах. После чего образцы замораживались при температуре -40°C до проведения исследования. Транспортировка в лабораторию осуществлялась на сухом льду во избежание разморозки полученного материала.

В представленных образцах цервикальной жидкости с помощью специфического и высокочувствительного иммуноферментного анализа были проанализированы уровни IL-6 и IL-8 (АО «Термо Фишер Сайентифик», Thermo Fisher Scientific, USA) и MMP-8 – Human DuoSet kit (R&D Systems, Minneapolis, USA) в соответствии с инструкцией производителя.

## 2.4. Статистический анализ полученных результатов исследования

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 2.6.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и IBM SPSS Statistics 26.0.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки или критерия Геймса-Хауэлла (при равенстве дисперсий/при неравных дисперсиях).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (\*).

Корреляционная связь (направление и теснота) между двумя количественными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Метод анализа ROC-кривых использовался для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода. Пороговое значение, разделяющее количественные признаки в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Анализ течения настоящей беременности

В проспективное когортное исследование были включены 126 беременных.

Основную группу составили 95 пациенток с верифицированной ИЦН.

В процессе наблюдения пациентки основной группы были разделены в зависимости от метода коррекции ИЦН:

- 1-ю группу составили 30 пациенток с хирургическим методом коррекции;
- 2-ю группу – 33 пациентки с коррекцией акушерским пессарием;
- 3-ю группу – 32 пациентки с консервативной коррекцией препаратами микронизированного прогестерона.

Контрольную группу составили 31 беременная при отсутствии признаков ИЦН по данным трансвагинальной УЗ-цервикометрии и гинекологическому осмотру.

При анализе течения настоящей беременности у пациенток основной группы, начиная со II триместра, достоверно чаще встречались эпизоды угрожающего аборта и угрозы преждевременных родов. Пациентки основной группы проходили лечение в условиях стационара в среднем 3 раза за беременность (min – max 2 – 6;  $Q_1 - Q_3$  2 – 4), а в контрольной группе частота госпитализаций составила – 1 ( $Q_1 - Q_3$  1 - 1) в течение всей беременности.

Анемия беременных в основной группе была диагностирована у 32 (33,7%) пациенток, в группе контроля - 9 (29,0%) беременных ( $p = 0,631$ ; ОШ = 0,805; 95% ДИ: 0,333 – 1,951).

Среди других основных осложнений беременности (рвота беременных, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, гестационная артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, преэклампсия (ПЭ) умеренная) достоверных различий не было выявлено в обеих группах ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.1).

Беременным с высоким риском развития ПЭ по результатам I скрининга были назначены препараты ацетилсалициловой кислоты в дозировке 150 мг в сутки после 12 недели гестации (9 (9,5%) пациенток основной группы и 4 (12,9%) - контрольной группы).



Таблица 3.1 – Осложнения настоящей беременности в исследуемых группах

Осложнения беременности		Группы исследования		P	ОШ; 95% ДИ
		Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)		
Острые респираторные заболевания	Без повышения температуры, абс. (%)	11 (11,6)	1 (3,2)	0,291	0,255; 0,032 – 2,056
	С повышением температуры, абс. (%)	6 (6,3)	2 (6,5)	1,000	- 0,196 – 5,349
	COVID – 19, легкое течение, абс. (%)	2 (2,1)	1 (3,2)	1,000	- 0,136 – 17,703
Рвота беременных, абс. (%)		21 (22,1)	4 (12,9)	0,265	0,522; 0,164 – 1,659
Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%)		11 (11,6)	3 (9,7)	0,770	0,818; 0,213 – 3,145
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)		13 (13,7)	2 (6,5)	0,280	0,435; 0,093 – 2,045
Гестационный гипотиреоз, абс. (%)		9 (9,5)	1 (3,2)	0,449	0,319; 0,039 – 2,620
ПЭ умеренная, абс. (%)		6 (6,3)	2 (6,5)	1,000	- 0,196 – 5,349
Анемия	1 степень (Hb 110-100), абс. (%)	22 (23,2)	8 (25,8)	0,764	- 0,453 – 2,940
	2 степень (Hb 99-90), абс. (%)	10 (10,5)	1 (3,2)	0,291	0,283; 0,035 – 2,308

При микроскопической оценке биоценоза влагалища нормальный биотоп имели 47 (49,5%) беременных основной группы и 11 (35,5%) – контрольной группы, промежуточный тип мазка - 35 (36,8%) и 17 (54,8%) пациенток соответственно, и дисбиоз влагалища был выявлен у 13 (13,7%) пациенток основной группы и 3 (9,7%) – контрольной группы ( $p = 0,210$ ).

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала в контрольной группе у всех пациенток наблюдался рост нормальной микрофлоры - *Lactobacillus* в значимых титрах (100%). В основной группе нормальный микробиом имели только 78 (82,1%) пациенток ( $p = 0,011$ ).

Помимо лактобактерий при бактериологическом исследовании были выделены условно – патогенные микроорганизмы: *Staphylococcus coagulase negative* у 17 (17,9%) беременных основной группы и 7 (22,6%) – контрольной группы ( $p = 0,564$ ; ОШ = 0,747; 95% ДИ: 0,277 – 2,015); *Enterococcus faecalis* у 17 (17,9%) и 5 (16,1%) пациенток соответственно ( $p = 0,822$ ; 95% ДИ: 0,380 – 3,376); *Escherichia coli* - 6 (6,3%) и 1 (3,2%) беременной соответственно ( $p = 1,000$ ; 95% ДИ: 0,234 – 17,486). *Enterobacter cloacae* был получен в посевах у 3 (3,2) пациенток основной группы, а в контрольной группе не встречался ( $p = 1,000$ ).

Мицелий и споры грибов рода *Candida* определялись у 11 (11,6%) беременных основной группы и 6 (19,4%) – контрольной группы ( $p = 0,271$ ; ОШ = 0,546; 95% ДИ: 0,183 – 1,623).

### 3.2. Акушерские и перинатальные исходы беременности в исследуемых группах

По данным литературы, предиктором развития спонтанных преждевременных родов может служить укорочение шейки матки по данным УЗ-цервикометрии, начиная с 14 недель беременности [Vaisbuch E и соавторы, 2010]. Мы ретроспективно оценили длину шейки матки у беременных в исследуемых группах по данным УЗ-цервикометрии, проведенной в сроки 14-18 недель беременности, и получили статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). У беременных из основной группы медиана длины шейки матки по данным УЗ-цервикометрии была равна 36 мм (min – max 27 – 41, Q1 – Q3 32 – 38), а в контрольной группе – 38 мм (min – max 31 – 41, Q1 – Q3 37 – 41). Однако клинической значимости в нашем исследовании полученная нами средняя длина шейки матки в данные сроки беременности не имеет, ввиду своей незначительной разницы и возможной погрешности при измерении шейки матки при УЗ-цервикометрии.

У всех беременных группы контроля беременность завершилась своевременными родами (100%). В основной группе своевременно родили 38 (40,0%) пациенток, самопроизвольный поздний выкидыш случился у 4 (4,2%) беременных, остальные роды были преждевременными – 53 пациентки (55,8%) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Структура сроков родоразрешения в исследуемых группах

Срок родоразрешения		Группы исследования	
		Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)
Поздний самопроизвольный выкидыш, абс (%)		4 (4,2)	-
Преждевременные роды	22 - 27 недель 6 дней, абс. (%)	17 (17,9)	-
	28 – 31 неделя 6 дней, абс. (%)	17 (17,9)	-
	32 – 33 недели 6 дней, абс. (%)	16 (16,8)	-
	34 – 36 недель 6 дней, абс. (%)	3 (3,2)	-
Своевременные роды, абс. (%)		38 (40,0)	31 (100,0)

Медиана срока родоразрешения в основной группе составила 33,0 недели (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 29,0 – 37,0), а в группе контроля - 38,0 (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 38,0 – 39,0) ( $p < 0,001$ ).

Структура исходов беременности у пациенток основной группы представлена на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Исходы беременности пациенток основной группы

При анализе методов родоразрешения не было выявлено значимых статистических различий, однако преобладающим методом являлись роды через естественные родовые пути независимо от срока гестации (в обеих группах). Оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения было выполнено у 9 (9,5%) беременных основной группы и 3 (9,7%) – группы контроля.

Основными показаниями к оперативному родоразрешению в основной группе явились: более 2 рубцов на матке после операции кесарева сечения (2), несостоятельность рубца на матке (1), упорная слабость родовой деятельности (2), клинически узкий таз (1), тазовое

предлежание плода в сочетании с его крупными размерами (1), дистресс – плода (1) и неготовность родовых путей при преждевременном излитии околоплодных вод (1).

В группе контроля показаниями к операции кесарева сечения были: более 2 рубцов на матке после операции кесарева сечения (2) и упорная слабость родовой деятельности (1).

Преждевременное излитие вод встречалось почти в 4 раза реже в группе контроля: у 35 (36,8%) беременных основной группы и 4 (12,9%) пациенток контрольной группы ( $p = 0,012$ ; 95% ДИ: 1,272 – 12,187).

Разрывы шейки матки после родов встречались только в основной группе: 1 степени у 10 (10,5%) наблюдаемых и 2 степени – у 3 (3,2%) пациенток ( $p = 0,094$ ).

Разрывы мягких тканей родовых путей встречались как в основной, так и в контрольной группах. При чем частота разрывов мягких тканей в 6-7 раз была выше в группе контроля. При осмотре родовых путей разрывы задней стенки влагалища были выявлены у 14 (14,7%) родильниц основной группы и 16 (51,6%) – группы контроля ( $p < 0,001$ ; ОШ = 0,162; 95% ДИ: 0,066 – 0,400), а разрывы промежности - 6 (6,3%) и 10 (32,3%) родильниц соответственно ( $p < 0,001$ ; ОШ = 0,142; 95% ДИ: 0,046 – 0,433).

10 (10,5%) родильницам основной группы и 1 (3,2%) – группы контроля было проведено ручное исследование стенок послеродовой матки. Показанием явились дефект последа (7) и сомнение в целостности последа (4). И у 2 (2,1%) пациенток основной группы наблюдалось полное плотное прикрепление плаценты и было выполнено ручное отделение плаценты и выделение последа ( $p = 0,315$ ).

У 7 (7,4%) пациенток основной группы роды осложнились развитием клинического хориоамнионита, в контрольной группе данного осложнения не наблюдалось ( $p = 0,192$ ). Диагноз хориоамнионит был выставлен на основании повышения температуры матери  $>37,8^{\circ}\text{C}$  при 2 – кратном измерении с интервалом 4 часа и при наличии 2 – х или более из следующих критериев: болезненность матки при пальпации; лейкоцитоз периферической крови матери; зловонные выделения из половых путей; тахикардия у матери ( $>100$  ударов в минуту) и тахикардия у плода ( $>160$  ударов в минуту).

Всем пациенткам было проведено гистологическое исследование последа.

Следует отметить, что при гистологическом исследовании последа у 37 (38,9%) пациенток основной группы с преждевременными родами была выявлена диффузная нейтрофильная инфильтрация хориодецидуальной оболочки, амниона, вартонова студня и стенок пупочных сосудов – так называемый гистологический хориоамнионит. При этом у 30 (31,6%) пациенток клинических признаков хориоамнионита не наблюдалось.

Таким образом, хориоамнионит не всегда проявляется общепринятыми клиническими признаками, а гистологическая верификация возможна только лишь после родоразрешения, что

значительно затрудняет диагностику и, как следствие, выбор правильной тактики ведения беременности у данных пациенток.

По данным нашего исследования хориоамнионит по гистологическим признакам выявляется в 5,2 раза чаще по сравнению с его клиническими проявлениями (рисунок 3.2).

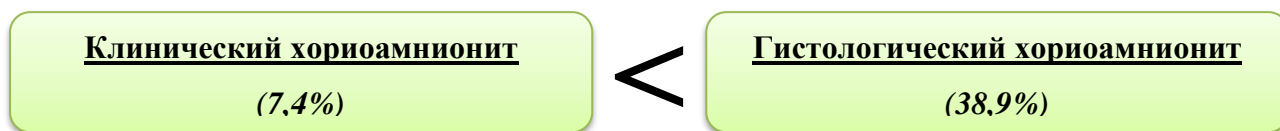


Рисунок 3.2 – Частота клинического и гистологического хориоамнионита в основной группе

*Состояние новорожденных.* Антропометрические данные новорожденных (медиана веса и роста), а также оценка новорожденных на 1 – й и 5 – й минуте по шкале Апгар были статистически различны в исследуемых группах ( $p < 0,001$ ), что объясняется различным гестационным возрастом на момент рождения.

Среди осложнений раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных можно выделить кровотечения различной локализации (13,2%) и дыхательные нарушения, такие как врожденная пневмония (28,3%), респираторный дистресс-синдром (26,4%), транзиторное тахипноэ новорожденных (15,1%). Новорожденным с данными осложнениями проводилась респираторная терапия, метод которой определялся в зависимости от степени выраженности и динамики дыхательных нарушений, а также антибактериальная терапия под контролем лабораторных маркеров системной воспалительной реакции.

### 3.3. Сравнение маркеров интраамниального воспаления у обследованных пациенток

В проспективное когортное исследование были включены 126 беременных.

Основную группу составили 95 пациенток с верифицированной ИЦН. Контрольную группу составили 31 беременная без признаков ИЦН по данным трансвагинальной УЗ-цервикометрии и гинекологическому осмотру.

Забор биоматериала из цервикального канала проводился по факту выявления критериев ИЦН. В основной группе в среднем производился в 23 недели ( $Q_1 - Q_3 22 - 24$ ),

В контрольной группе забор материалы проведен в сопоставимые сроки – в 24 недели беременности ( $Q_1 - Q_3 22 - 24$ ) ( $p = 0,012$ ).

При этом медиана длины шейки матки при взятии материала из цервикального канала в основной группе составляла 21 мм [ $Q_1 - Q_3 19 - 22$ ], а в контрольной – 35 мм [ $Q_1 - Q_3 32 - 38$ ] ( $p < 0,001$ ).

Для подтверждения прогностической ценности выбранных маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, нами было проведено сравнение уровней IL-6, IL-8 и MMP-8 в исследуемых группах (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Уровень IL-6, IL-8 и MMP-8 в исследуемых группах

Маркеры ИАВ	Группы исследования		Р
	Основная группа (n=95)	Группа контроля (n=31)	
IL-6, пг/мл, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	8,10 [7,05 – 11,70]	4,90 [3,80 – 5,90]	<0,001*
IL-8, пг/мл, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	202,60 [131,75 – 278,75]	70,40 [50,40 – 88,60]	<0,001*
MMP-8, нг/мл, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	16,70 [13,15 – 27,45]	10,10 [8,70 – 11,55]	<0,001*

Согласно представленной таблице при сравнении уровней IL-6, IL-8 и MMP-8 цервикальной жидкости в зависимости от исследуемой группы были установлены существенные статистические различия ( $p < 0,001$ ).

В основной группе – у беременных с ИЦН, уровни маркеров ИАВ были следующими:

- концентрация IL-6 - 8,1 пг/мл (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 7,05 – 11,70) (рисунок 3.3);
- концентрация IL-8 - 202,6 пг/мл (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 131,75 – 278,75) (рисунок 3.4);
- концентрация MMP-8 - 16,7 нг/мл (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 13,15 – 27,45) (рисунок 3.5).

В контрольной группе – у пациенток при отсутствии признаков ИЦН:

- концентрация IL-6 составила 4,9 пг/мл (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 3,80 – 5,90) (рисунок 3.3);
- концентрация IL-8 – 70,4 пг/мл (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 50,40 – 88,60) (рисунок 3.4);
- концентрация MMP-8 – 10,1 нг/мл (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 8,70 – 11,55) (рисунок 3.5).

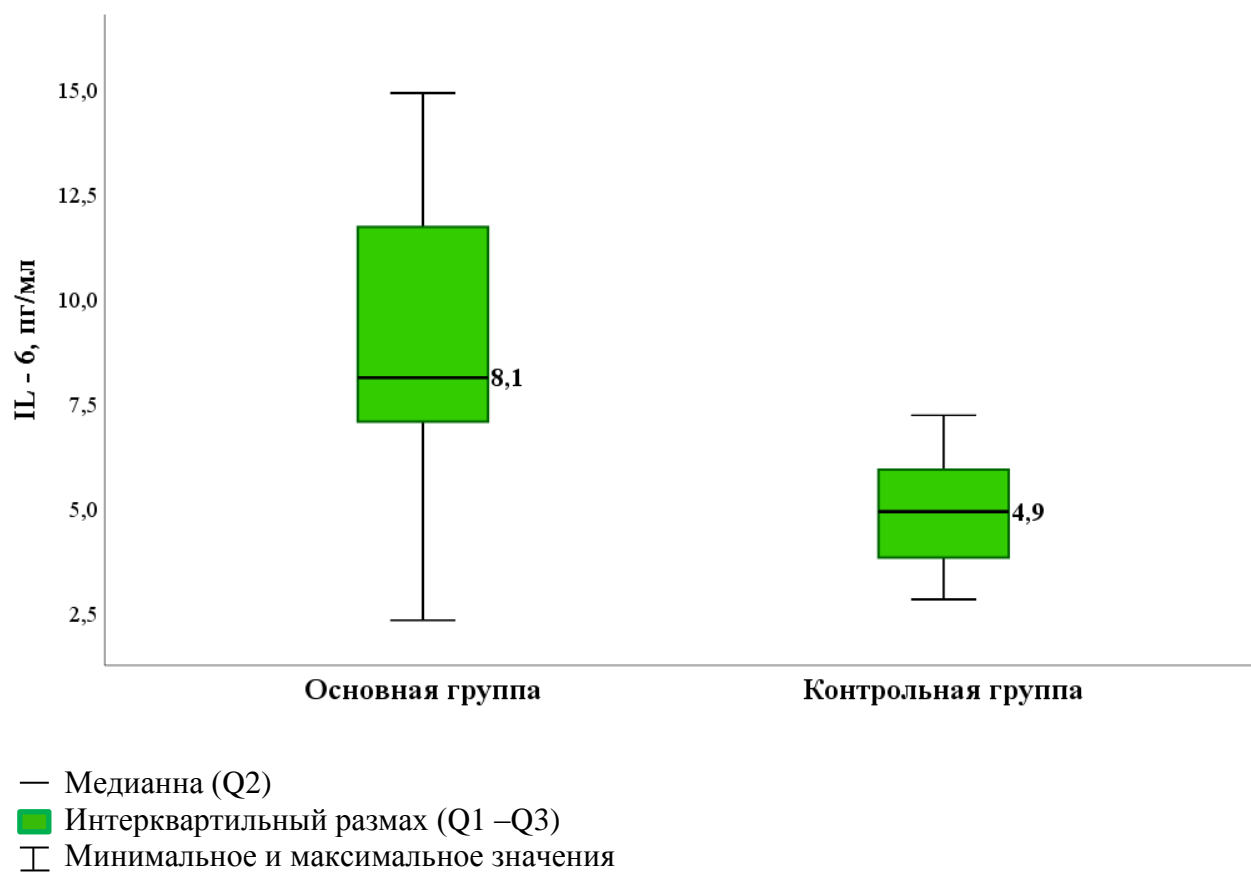
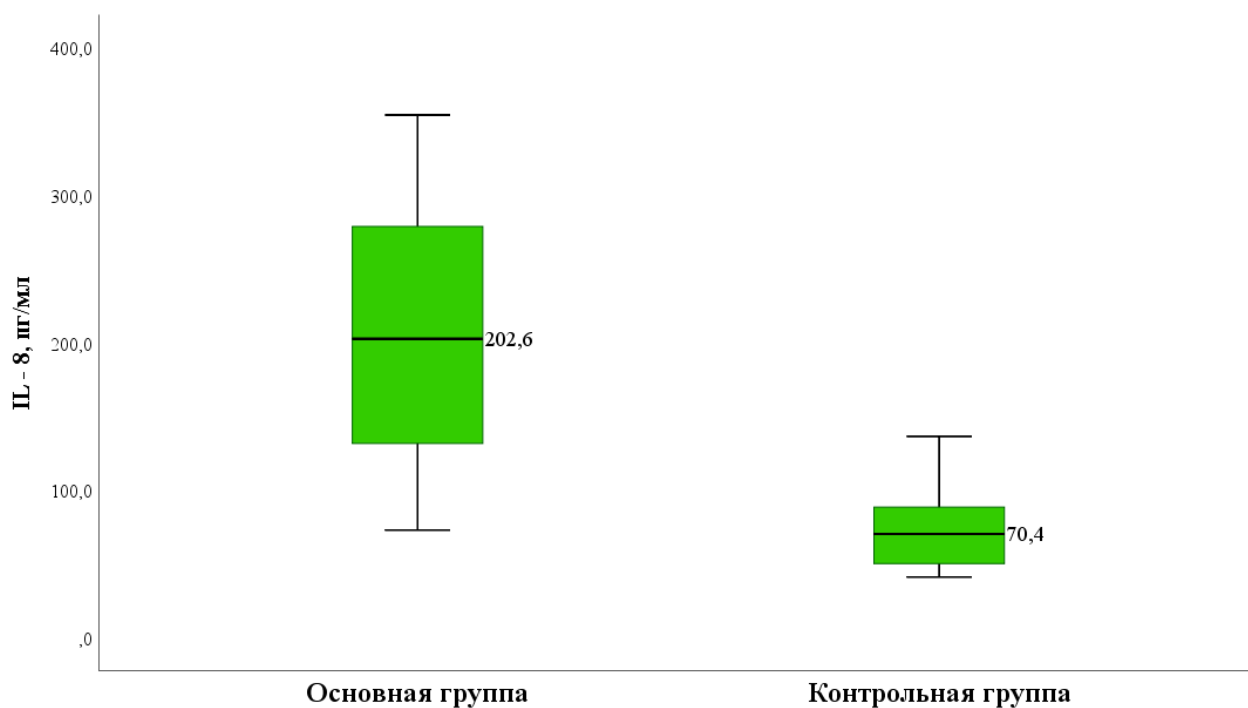


Рисунок 3.3 – Концентрация IL-6 в цервикальной жидкости у беременных обеих групп

При сопоставлении концентраций IL-6 в цервикальной жидкости в основной и контрольной группах выявлены статистически значимые различия: у пациенток с ИЦН уровень IL-6 значительно выше, чем у беременных без признаков ИЦН ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3.3).

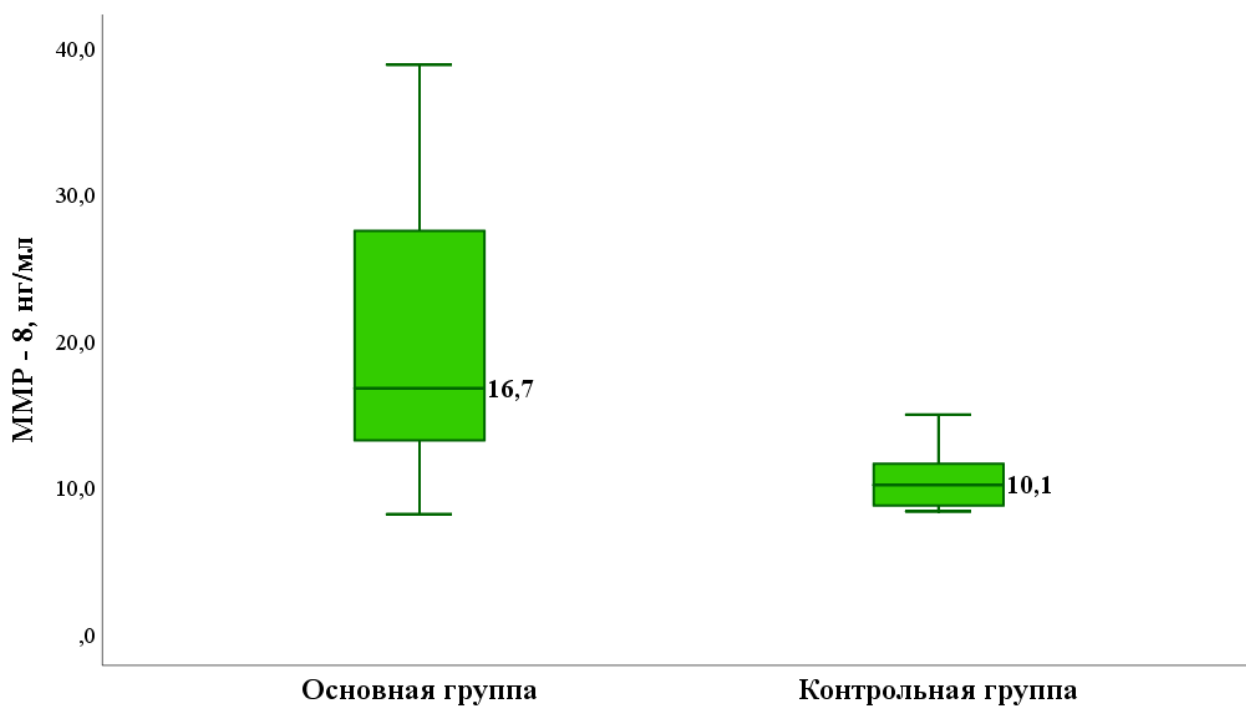


- Медианна (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1 –Q3)
- ┌─ Минимальное и максимальное значения

Рисунок 3.4 – Концентрация IL-8 в цервикальной жидкости у беременных обеих групп

Согласно данным проведенного исследования уровень IL-8 в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН значительно превышает его концентрацию у беременных без признаков ИЦН ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3.4).





- Медианна (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1 –Q3)
- ⊢ Минимальное и максимальное значения

Рисунок 3.5 – Концентрация MMP-8 в цервикальной жидкости у беременных обеих групп

При сопоставлении концентрации MMP-8 в цервикальной жидкости у обследованных беременных также были выявлены статистически значимые различия: при беременности без признаков ИЦН уровень цервикальной MMP-8 значительно ниже по сравнению с беременными из основной группы, у которых беременность осложнилась ИЦН ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3.5).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что уровень маркеров ИАВ в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН статистически значимо выше, чем у беременных при отсутствии признаков ИЦН.

Следовательно, выбранные нами маркеры ИАВ (IL-6, IL-8 и MMP-8) в цервикальной жидкости могут быть использованы как прогностические у беременных с ИЦН.

### 3.4. Значение маркеров интраамниального воспаления у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью независимо от метода ее коррекции

Поскольку нами доказано, что уровни маркеров ИАВ в цервикальной жидкости статистически значимо различаются в основной и контрольной группах пациенток, нами был проведен анализ взаимосвязи каждого маркера ИАВ со сроком завершения беременности в основной группе (независимо от метода коррекции ИЦН).

Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.4 и на рисунках 3.6, 3.7 и 3.8. Корреляционная связь между концентрацией IL-6, IL-8, ММР-8 и сроком родов – обратная, высокой тесноты (по шкале Чеддока), статистически значимая ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.4 – Корреляционный анализ взаимосвязи срока родов и маркеров ИАВ (IL-6, IL-8, ММР-8)

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	R	Теснота связи по шкале Чеддока	P
IL-6 – Срок родов	-0,895	Высокая	< 0,001*
IL-8 – Срок родов	-0,826	Высокая	< 0,001*
ММР-8 – Срок родов	-0,739	Высокая	< 0,001*

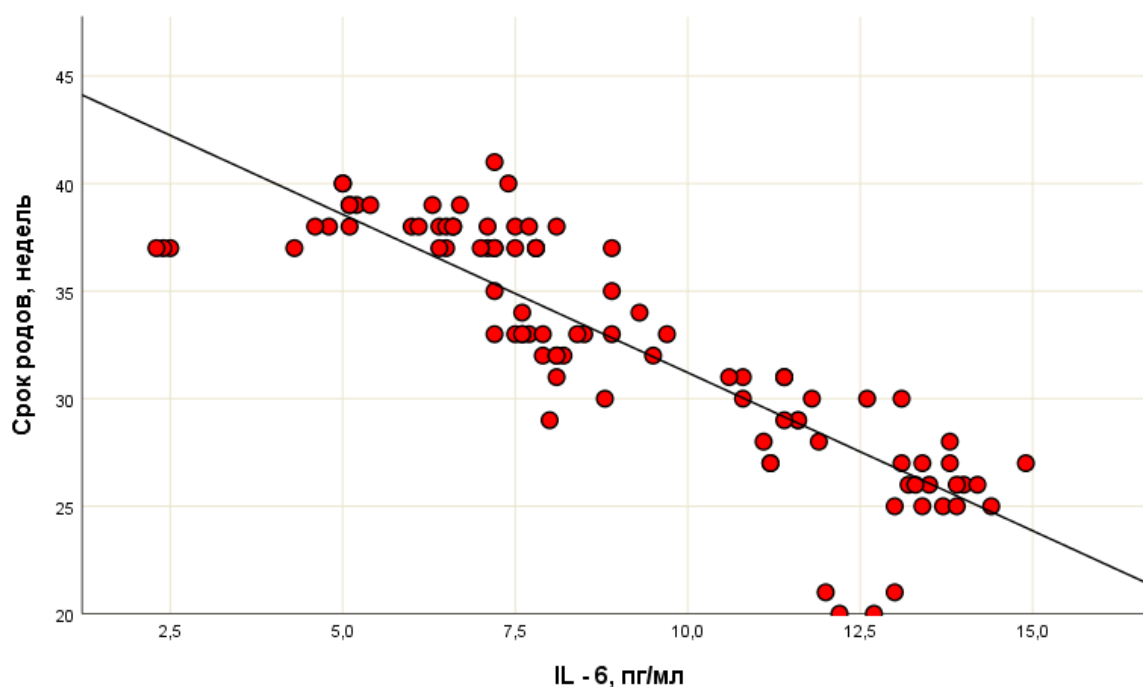


Рисунок 3.6 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня IL-6 в цервикальной жидкости от срока наступления родов

Наблюдаемая зависимость срока родов от уровня IL-6 (рисунок 3.6) в цервикальной жидкости описывается уравнением парной линейной регрессии:

- $Y_{\text{срок родов}} = -1,47 \times X_{\text{IL-6}} + 45,906$ .

То есть, если у пациентки отмечается увеличение концентрации IL-6 на 1 пг/мл в цервикальной жидкости, то следует ожидать наступление срока родов примерно на 1,47 недели ранее (75,7% наблюдаемой дисперсии).

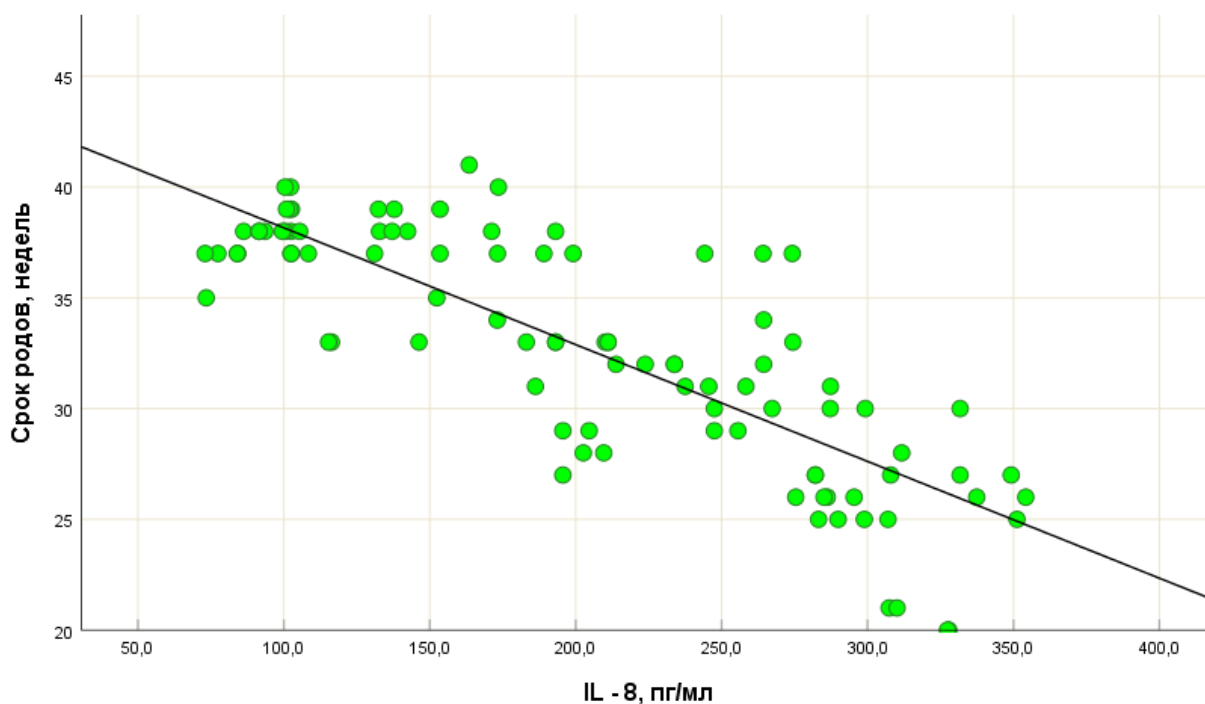


Рисунок 3.7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня IL-8 в цервикальной жидкости от срока наступления родов

Наблюдаемая зависимость срока родоразрешения от показателя IL-8 (рисунок 3.7) в цервикальной жидкости описывается уравнением парной линейной регрессии:

- $Y_{\text{срок родов}} = -0,053 \times X_{\text{IL-8}} + 43,431$ .

При повышении уровня IL-8 в цервикальной жидкости на 1 пг/мл продолжительность беременности ожидается на 0,053 недели менее (67,3% наблюдаемой дисперсии).

Уравнение парной линейной регрессии для наблюдаемой зависимости срока родов от концентрации MMP-8 (рисунок 3.8):

- $Y_{\text{срок родов}} = -0,465 \times X_{\text{MMP-8}} + 41,823$ .

При увеличении концентрации ММР-8 в цервикальной жидкости на 1 нг/мл следует ожидать сокращения продолжительности беременности на 0,465 недели (49,8% наблюдаемой дисперсии).

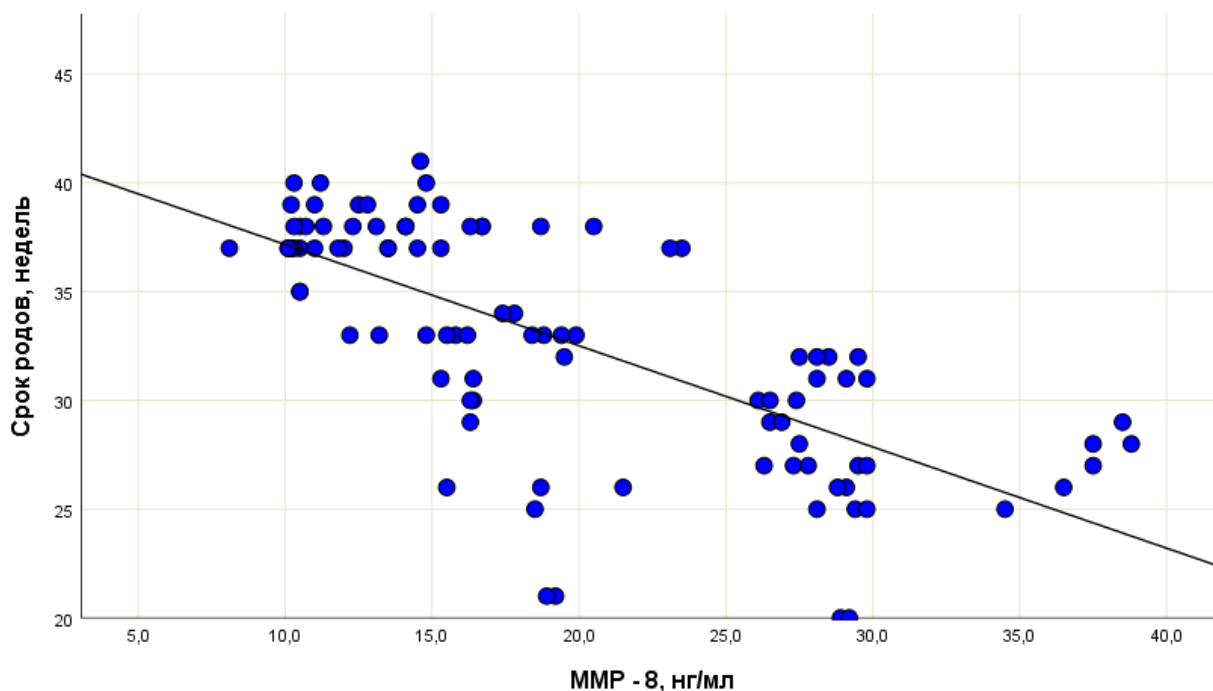


Рисунок 3.8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня ММР-8 в цервикальной жидкости от срока наступления родов

Таким образом, согласно проведенному корреляционному анализу, при увеличении уровня маркеров ИАВ в цервикальной жидкости следует ожидать более раннего начала преждевременных родов у беременных с ИЦН независимо от метода ее коррекции.

Поскольку уровень маркеров ИАВ в цервикальной жидкости в основной группе пациенток коррелирует со сроком последующего родоразрешения мы построили прогностические модели, для расчета пороговых величин, свидетельствующих о более благоприятных сроках родоразрешения (после 32 недель беременности) в основной группе (рисунок 3.9, 3.10 и 3.11).

За критерий разделения взят срок родоразрешения - 32 недели, так как по клиническим наблюдениям роды до 32 недель гестации чаще имеют неблагоприятные неонатальные исходы, а роды после 32 недель более благоприятны для плода.

В таблице 3.5 представлен анализ концентраций маркеров ИАВ в зависимости от последующего срока родоразрешения: до и после 32 недель беременности.

Таблица 3.5 – Анализ маркеров ИАВ в зависимости от срока родоразрешения (до и после 32 недель)

Маркер ИАВ	Срок родоразрешения		P
	< 32 недель (n=38)	≥32 недель (n=57)	
IL-6, пг/мл Me [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	12,65 [11,40 – 13,47]	7,20 [6,10 – 7,80]	< 0,001*
IL-8, пг/мл Me [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	286,70 [250,20 – 309,55]	142,40 [102,30 – 193,10]	< 0,001*
ММР-8, нг/мл Me [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	27,65 [19,77 – 29,48]	14,10 [11,00 – 17,40]	< 0,001*

Согласно полученным данным при анализе показателей IL-6, IL-8, ММР-8 в цервикальной жидкости в зависимости от родоразрешения до и после 32 недель гестации были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

На рисунке 3.9 представлен график (ROC-кривая) зависимости вероятности более благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня IL-6 в цервикальной жидкости.

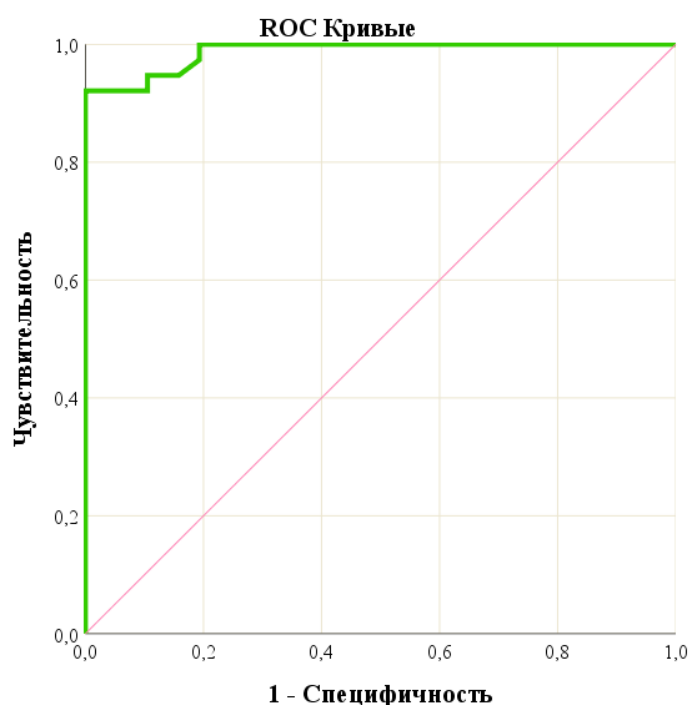


Рисунок 3.9 - ROC-кривая, которая отражает зависимость вероятности благоприятного исхода беременности от концентрации IL-6 в цервикальной жидкости в основной группе

Полученная нами ROC-кривая характеризовалась значением площади (AUC) равной  $0,988 \pm 0,013$  (95% ДИ: 0,962 – 1,000) (рисунок 3.9). Модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение определяемой концентрации ПЛ-6 в цервикальной жидкости в точке cut-off равно 10,6 пг/мл: при определении концентрации ПЛ-6 в цервикальной жидкости выше 10,6 пг/мл отмечался высокий риск развития экстремально ранних и ранних преждевременных родов (до 32 недель). Родоразрешение после 32 недель прогнозировалось при выявлении концентрации ПЛ-6 ниже полученной величины с чувствительностью (Se) 100% и специфичностью (Sp) 92,1%, прогностической ценностью положительного результата (PPV) – 95,0%, прогностической ценностью отрицательного результата (PNV) – 100%.

На рисунке 3.10 представлен график – ROC-кривая зависимости вероятности более благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня ПЛ-8 в цервикальной жидкости.

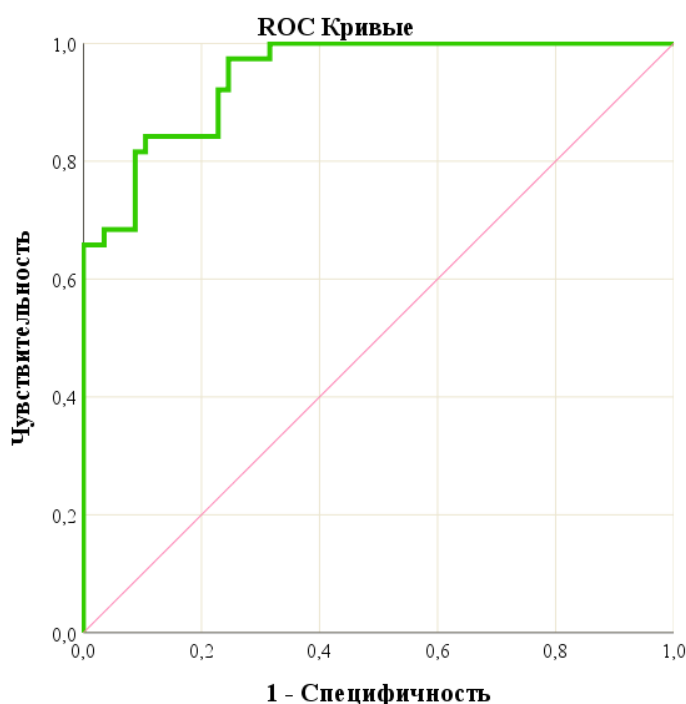


Рисунок 3.10 - ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности благоприятного исхода беременности от концентрации ПЛ-8 в цервикальной жидкости в основной группе

Площадь (AUC) под ROC-кривой составила  $0,946 \pm 0,027$  (95% ДИ: 0,893 – 0,998), модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3.10).

Пороговое значение концентрации IL-8 в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН в точке cut-off составило 237,5 пг/мл. При значениях IL-8 в цервикальной жидкости равном или выше 237,5 пг/мл определялся высокий риск наступления родов в сроке до 32 недель беременности. Если определялась концентрация данного маркера ниже 237,5 пг/мл, то сроки родоразрешения у таких пациенток были более благоприятными

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) при данном пороговом значении IL-8 в цервикальной жидкости составили соответственно 89,5% и 84,2%; прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 89,5%, прогностическая ценность отрицательного результата (PNV) – 84,2%.

На рисунке 3.11 представлена ROC-кривая зависимости вероятности более благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня MMP-8 в цервикальной жидкости.

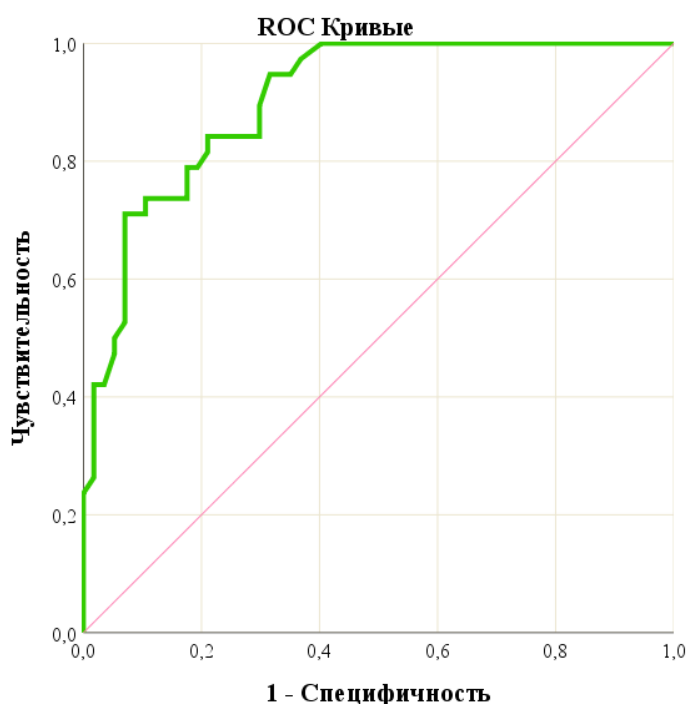


Рисунок 3.11 - ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности благоприятного исхода беременности от концентрации MMP-8 в цервикальной жидкости в основной группе

Представленная на рисунке 3.11 ROC-кривая, характеризовалась площадью (AUC) равной  $0,904 \pm 0,035$  (95% ДИ: 0,836 – 0,973), построенная модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Значение уровня MMP-8 в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН в точке cut-off, составило 26,1 нг/мл. При выявлении концентрации MMP-8 в цервикальной жидкости у

пациенток с ИЦН равной или ниже 26,1 нг/мл прогнозировался более благоприятный исход беременности - роды после 32 недель, а при определении концентрации исследуемого маркера выше полученного порогового значения с более высокой вероятностью прогнозировались экстремально ранние и ранние преждевременные роды (до 32 недель).

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) при выбранном пороговом значении MMP-8 в цервикальной жидкости составили 93,0% и 71,1% соответственно, прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 82,8%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 87,1%.

Таким образом, в результате проведенного ROC-анализа, мы установили пороговые значения маркеров ИАВ (таблица 3.6) до проведения коррекции ИЦН, которые указывают на высокий риск последующего раннего родоразрешения у пациенток с ИЦН независимо от выбранного в дальнейшем метода коррекции. Пороговыми величинами являются:

- для IL-6 - 10,60 пг/мл;
- для IL-8 - 237,50 пг/мл;
- для MMP-8 - 26,10 нг/мл.

Таблица 3.6 – Анализ ROC-кривых для IL-6, IL-8 и MMP-8 в основной группе независимо от метода коррекции ИЦН

Показатель	<b>IL-6</b>	<b>IL-8</b>	<b>MMP-8</b>
Cut-off	10,60 пг/мл	237,50 пг/мл	26,10 нг/мл
Se, 95% ДИ	100,0% [89,07 – 101,75]	89,5% [75,29 – 96,41]	93,0% [79,59 – 98,51]
Sp, 95% ДИ	92,1% [81,73 – 97,17]	84,2% [72,41 – 91,69]	71,1% [58,23 – 81,31]
PPV, 95% ДИ	95,0% [81,63 – 99,7]	89,5% [75,29 – 69,41]	82,8% [66,32 – 92,44]
NPV, 95% ДИ	100,0% [92,69 – 101,20]	84,2% [72,41 – 91,69]	87,1% [76,30 – 93,58]
Площадь под кривой, 95% ДИ	0,988 ± 0,013 [0,962 – 1,000]	0,946 ± 0,027 [0,893 – 0,998]	0,904 ± 0,035 [0,836 – 0,973]

Для решения вопроса о персонализированном подходе к выбору метода коррекции ИЦН нами дополнительно проведен анализ клинико-anamnestических и клинико-лабораторных данных, а также данных специальных методов исследования в группах пациенток с различными методами коррекции ИЦН.



### **3.5. Значение маркеров интраамниального воспаления в прогнозировании исхода беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и хирургическим методом коррекции**

Нами были проанализированы течение и исходы беременности и родов 30 пациенток из основной группы с хирургическим методом коррекции ИЦН.

Медиана возраста пациенток данной группы составила 31 год ( $Q_1 - Q_3$  27 – 35).

Коррекция ИЦН цервикальным серкляжем проводилась в среднем в  $22 \pm 1$  неделю (95% ДИ 21 – 22). В этом же сроке перед проведением процедуры наложения швов на шейку матки был получен образец цервикальной жидкости при стандартном гинекологическом осмотре шейки матки в зеркалах для проведения дополнительного (иммунологического) исследования.

Перед цервикальным серкляжем всем пациенткам проводили контрольную УЗ-цервикометрию. Медиана длины шейки матки составляла 21 мм (min – max 13 - 25;  $Q_1 - Q_3$  19 – 22). Следует отметить, что у 24 (80,0%) пациенток данной группы наблюдалось только лишь укорочение шейки матки, а у 6 (20%) – помимо укорочения шейки матки наблюдалось еще и расширение цервикального канала (max до 9 мм).

Перед цервикальным серкляжем всем беременным определялся уровень венозного С-реактивного белка. Медиана составила 1,45 мг/л ( $Q_1 - Q_3$  0,00 – 3,02).

У 6 (20%) наблюдаемых данная беременность была первой, а 24 пациентки (80%) были повторнобеременными. Однако повторнородящими из них являлись только лишь 12 беременных (40%), остальным предстояли первые роды.

Поэтому каждая 3–я (66,7%) беременная данной группы имела отягощенный репродуктивный анамнез: выкидыш на ранних сроках беременности встречался у 11 (36,7%) пациенток, поздний выкидыш – у 4 (13,3%), неразвивающаяся беременность – у 10 (33,3%). Преждевременными родами в сроке до 32 недель гестации завершилась предыдущая беременность у 2 (6,7%) пациенток, а после 32 недели - 5 (16,7%) беременных. Медицинский аборт в анамнезе имели 4 (13,3%) наблюдаемые.

У каждой 2 – й (50%) пациентки было диагностировано преждевременное излитие околоплодных вод.

У 4 (13,3%) беременных во время беременности или родов отмечались симптомы хориоамнионита.

Однако проведенное в последующем гистологическое исследование последа показало, что гистологические данные хориоамнионита выявлены у 11 наблюдаемых (36,6%), т.е. в 3 раза чаще, чем отмечались клинические симптомы хориоамнионита.

Среди осложнений родов обращает на себя внимание частота повреждений шейки матки в родах. У 6 (20%) пациенток при осмотре родовых путей были обнаружены разрывы шейки матки 1 степени, а у 3 (10%) – 2 степени.

Половина беременностей в данной группе завершились своевременными родами (50%), а остальные 50% пришлось на долю преждевременных родов.

Все пациентки данной группы были родоразрешены через естественные родовые пути.

По преждевременным родам в группе пациенток с хирургической коррекцией ИЦН получено следующее распределение: экстремально ранние ПР (22 – 27 недель 6 дней) произошли у 9 (30%) беременных, ранние ПР (28 – 31 неделя 6 дней) – у 3 (10%), ПР (32 – 33 недели 6 дней) также у 3 (10%) пациенток (рисунок 3.12).

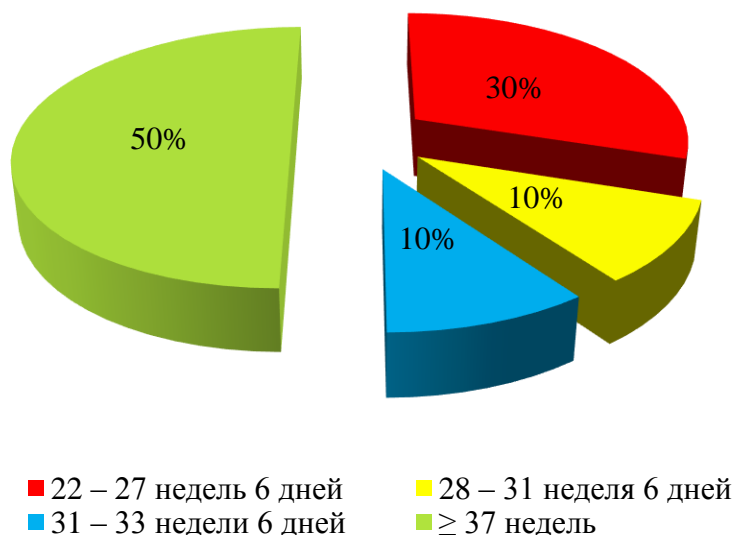


Рисунок 3.12 – Сроки родоразрешения в группе пациенток с хирургической коррекцией ИЦН

Ручное обследование стенок послеродовой матки было проведено 6 (20%) роженицам данной группы ввиду задержки частей последа в полости матки.

Учитывая доказанную взаимосвязь между уровнем маркеров ИАВ цервикального канала и сроками родов, мы разделили исследуемую группу пациенток с хирургическим методом коррекции ИЦН в зависимости от срока родоразрешения на 2 подгруппы.

В подгруппу 1А вошли пациентки с родоразрешением до 32 недель гестации ( $n = 12$ ).

Подгруппу 1Б составили беременные, родившие после 32 недель беременности ( $n = 18$ ).

За критерий разделения на подгруппы взят срок родоразрешения (32 недели), так как по клиническим наблюдениям роды до 32 недель гестации чаще имеют неблагоприятные

неонатальные исходы, а роды после 32 недель более благоприятны для плода. А также на момент выявления ИЦН концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости значительно выше у пациенток, у которых в последующем произошли экстремально ранние и ранние преждевременные роды, что также может свидетельствовать о развитии воспалительных процессов в материнско-плодово-плацентарном комплексе.

Например, клинический хориоамнионит наблюдался именно в подгруппе пациенток с родами < 32 недель беременности (1А). При этом уровень маркеров ИАВ у этих пациенток на момент коррекции ИЦН уже был достаточно высок: IL-6 -  $13,40 \pm 0,43$  пг/мл (95% ДИ 12,71 – 14,09), IL-8 - 284,70 пг/мл ( $Q_1 - Q_3$  281,25 – 287,12) и MMP-8 - 28,60 нг/мл ( $Q_1 - Q_3$  24,95 – 29,18).

Средний вес новорожденных в подгруппе 1А составил  $797 \pm 104$  г (95% ДИ 731 – 863), в подгруппе 1Б -  $3167 \pm 678$  г (95% ДИ 2830 – 3504). Рост новорожденных - 34 см ( $Q_1 - Q_3$  31 – 37) и 50 см ( $Q_1 - Q_3$  49 – 51) соответственно.

На 1-й минуте жизни новорожденного проводилась его оценка по шкале Апгар: в подгруппе 1А оценка составила в среднем 5 баллов ( $Q_1 - Q_3$  4 – 6), в подгруппе 1Б - 8 баллов ( $Q_1 - Q_3$  7 – 8). И на 5-й минуте жизни по шкале Апгар оценка новорожденного в подгруппе 1А составила 6 баллов ( $Q_1 - Q_3$  5 – 6) и в подгруппе 1Б - 8 баллов ( $Q_1 - Q_3$  8 – 9).

Всех беременных, которым была проведена хирургическая коррекция ИЦН, мы разделили на 2 подгруппы: 1А - у которых роды произошли до 32 недель, и 1Б – после 32 недель.

Как упоминали выше разделение на подгруппы связано с неонатальными исходами: по клиническим данным недоношенные дети, рожденные в сроке до 32 недель, имеют менее благоприятные исходы, чем после 32 недель.

Нами проанализированы уровни маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, взятые перед коррекцией ИЦН в каждой подгруппе.

Полученные результаты представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Анализ уровня маркеров ИАВ у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН в зависимости от срока родоразрешения

Маркеры ИАВ	Срок родоразрешения		P
	< 32 недель – 1А (n = 12)	≥ 32 недель – 1Б (n = 18)	
IL-6, пг/мл, Me [ $Q_1 - Q_3$ ]	13,25 [12,72 – 13,43]	5,60 [5,03 – 7,50]	< 0,001*
IL-8, пг/мл, Me [ $Q_1 - Q_3$ ]	282,65 [258,95 – 287,12]	102,15 [92,00 – 259,20]	< 0,001*
MMP-8, нг/мл, Me [ $Q_1 - Q_3$ ]	27,70 [20,80 – 31,42]	11,10 [10,30 – 16,70]	< 0,001*

В подгруппе 1А - у пациенток с хирургическим методом коррекции ИЦН и родоразрешением до 32 недель гестации концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости составили:

- IL-6 – 13,25 пг/мл [ $Q_1 - Q_3$  12,72 – 13,43] (рисунок 3.13);
- IL-8 – 282,65 пг/мл [ $Q_1 - Q_3$  258,95 – 287,12] (рисунок 3.14);
- MMP-8 – 27,70 нг/мл [ $Q_1 - Q_3$  20,80 – 31,42] (рисунок 3.15).

В подгруппе 1Б – у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН и родоразрешением после 32 недель беременности концентрации соответствующих маркеров составили:

- IL-6 – 5,60 пг/мл [ $Q_1 - Q_3$  5,03 – 7,50] (рисунок 3.13);
- IL-8 – 102,15 пг/мл [ $Q_1 - Q_3$  92,00 – 261,70] (рисунок 3.14);
- MMP-8 – 11,10 нг/мл [ $Q_1 - Q_3$  10,30 – 16,70] (рисунок 3.15).

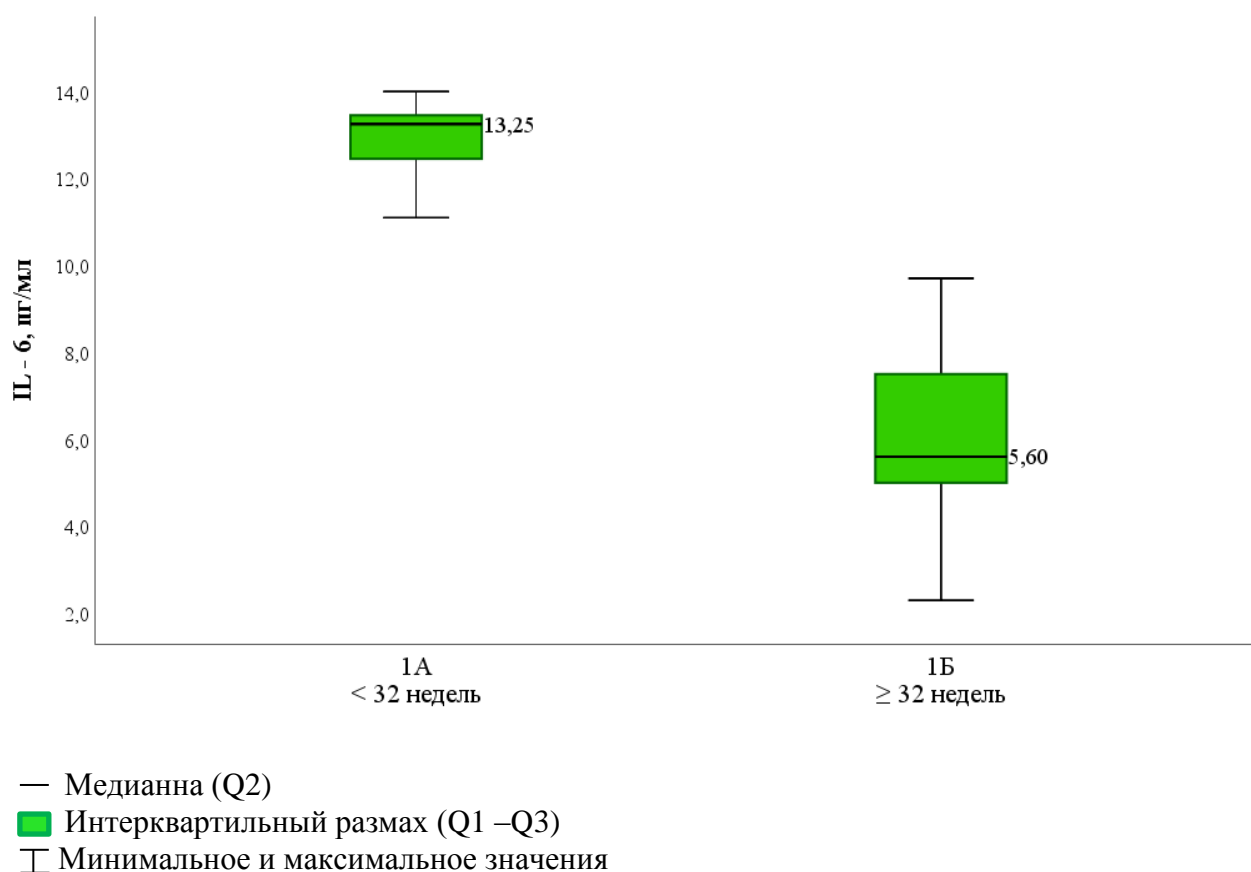


Рисунок 3.13 – Уровень IL-6 цервикальной жидкости у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН в подгруппах с наступлением родов до и после 32 недель беременности

Согласно полученным данным при анализе концентрации IL-6 в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН и хее хирургической коррекцией в исследуемых подгруппах были выявлены значимые различия ( $p < 0,001$ ).

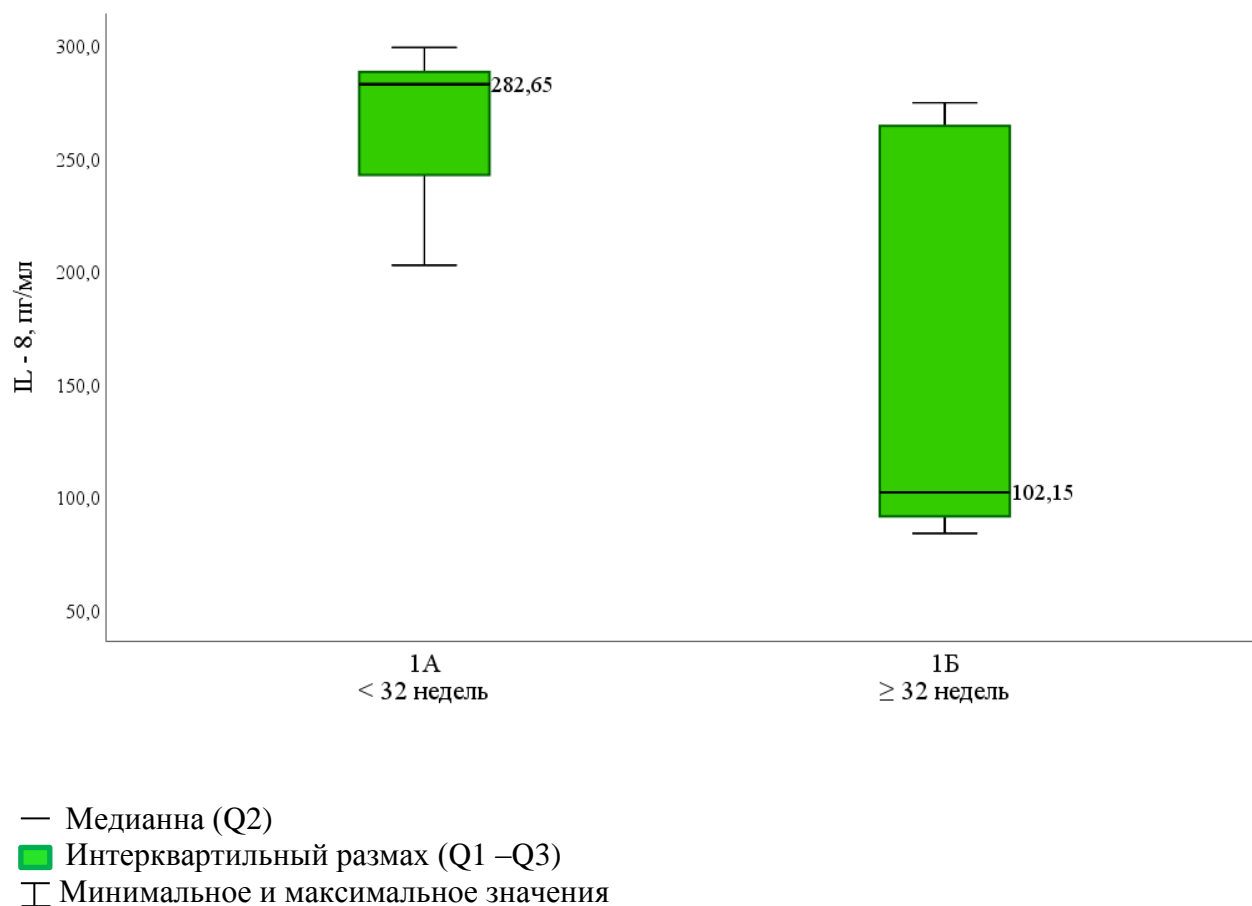
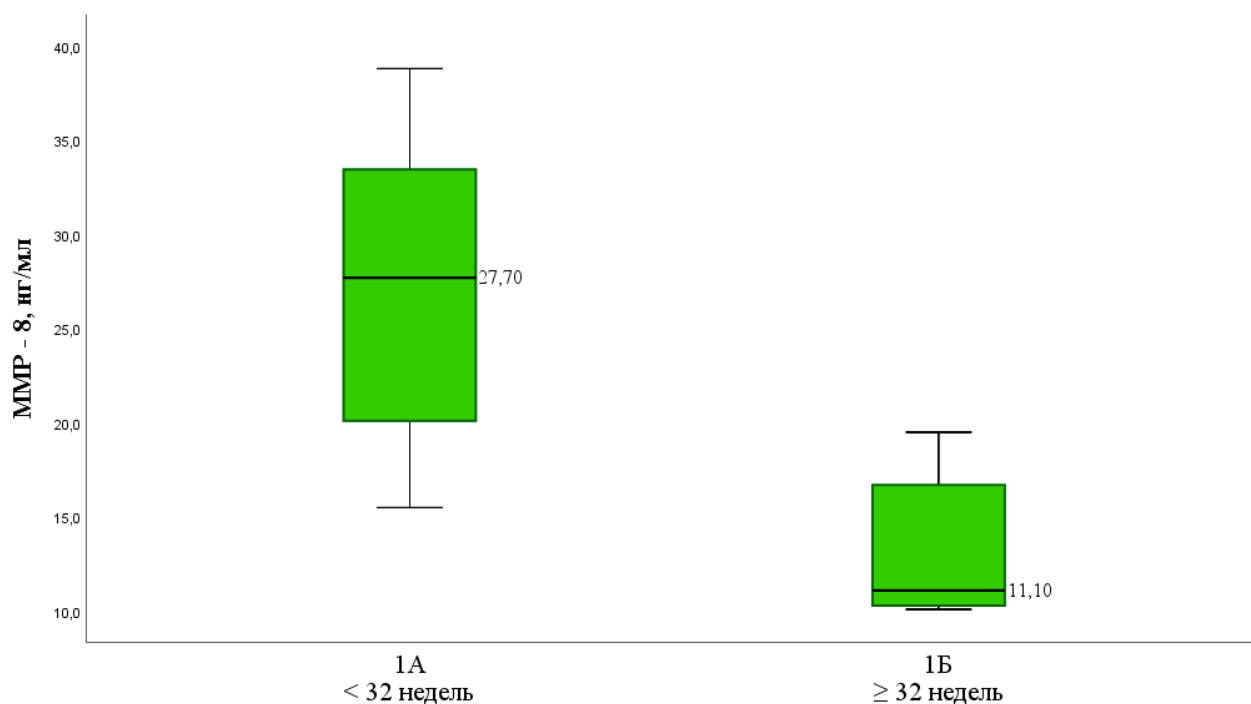


Рисунок 3.14 - Уровень IL-8 цервикальной жидкости у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН в подгруппах со сроками родоразрешения до и после 32 недель беременности

При анализе концентрации IL-8 в цервикальной жидкости у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН и наступлением родов в сроках до и после 32 недель гестации также выявлены статистические различия ( $p < 0,001$ ).



- Медианна (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1 –Q3)
- ⊥ Минимальное и максимальные значения

Рисунок 3.15 - Концентрация MMP-8 цервикальной жидкости у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН в подгруппах со сроками родоразрешения до и после 32 недель беременности

При анализе концентрации MMP-8 у пациенток обеих подгрупп выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Учитывая статистически значимые различия исследуемых маркеров ИАВ в цервикальной жидкости в обеих подгруппах, нами был построен график прогностической ROC – кривой, чтобы определить пороговые величины для прогнозирования экстремально ранних и ранних преждевременных родов у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН.

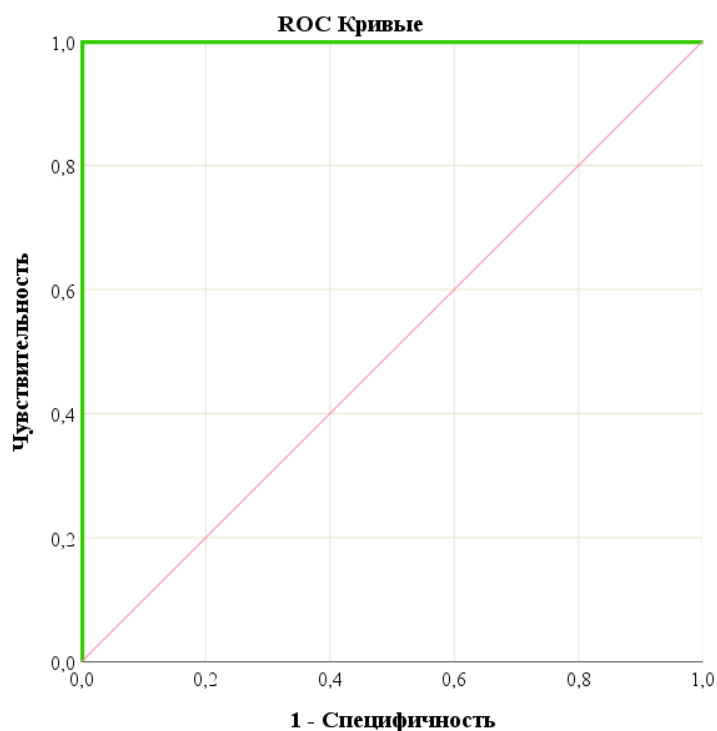


Рисунок 3.16 - ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения от концентрации ПЛ-6 в цервикальной жидкости в группе с хирургическим методом коррекции ИЦН

100% чувствительность (Se) и 100% специфичность (Sp) в группе с хирургическим методом коррекции ИЦН были достигнуты при пороговой точке ПЛ-6, равной 11,10 пг/мл.

То есть в данной группе у всех пациенток, у которых концентрация ПЛ-6 в цервикальной жидкости составила 11,1 пг/мл и ниже, срок наступления родов был после 32 недель. А у кого была определена концентрация выше полученного порогового значения случились эстремально ранние и ранние преждевременные роды (до 32 недель).

Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Площадь (AUC) под ROC-кривой при полученном пороговом значении ПЛ-6 в цервикальной жидкости составила 1,000 (рисунок 3.16).

При оценке зависимости вероятности более благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня ПЛ-8 в цервикальной жидкости с помощью ROC-анализа была построена кривая, представленная на рисунке 3.17.

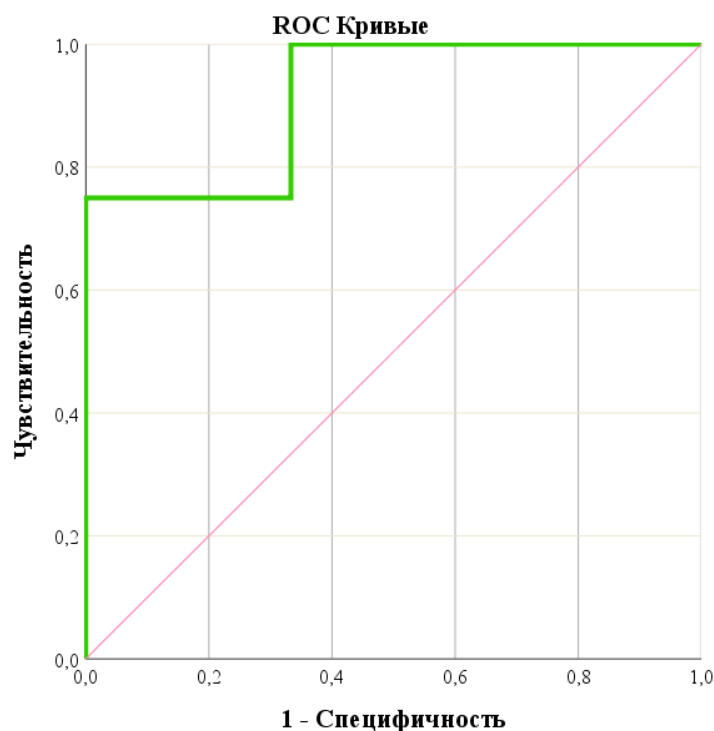


Рисунок 3.17 - ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 нед) от концентрации ИЛ-8 в цервикальной жидкости в группе с хирургическим методом коррекции ИЦН

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи между уровнем ИЛ-8 в цервикальной жидкости и прогнозом срока родоразрешения, составила  $0,917 \pm 0,059$  (95% ДИ: 0,800 – 1,000), модель статистически значима ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение концентрации ИЛ-8 цервикальной жидкости в точке cut-off равно 275,4 пг/мл. При определении концентрации ИЛ-8 в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН, которым проведена хирургическая коррекция, равной или ниже 275,4 пг/мл прогнозировались роды в более благоприятные сроки гестации – более 32 недель.

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) при выявленном пороговом значении ИЛ-8 в цервикальной жидкости у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН составили 100% и 75,0%, соответственно (рисунок 3.18).



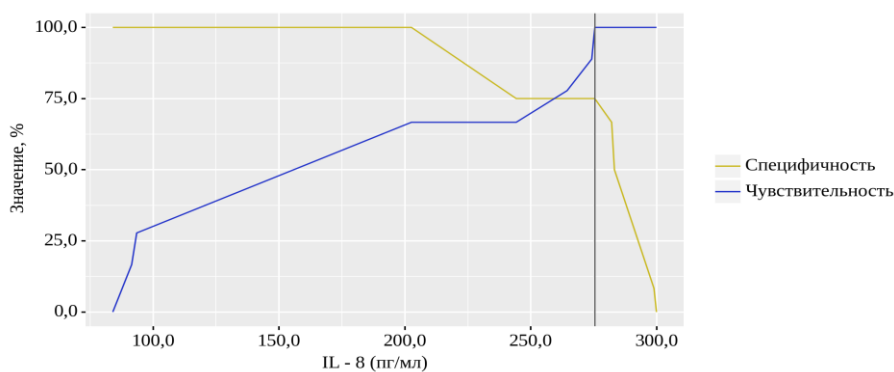


Рисунок 3.18 - Анализ чувствительности и специфичности в зависимости от порога концентраций IL-8 цервикальной жидкости в группе с хирургическим методом коррекции ИЦН

На рисунке 3.19 представлен график ROC-кривой зависимости вероятности более благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня MMP-8 в цервикальной жидкости у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН.

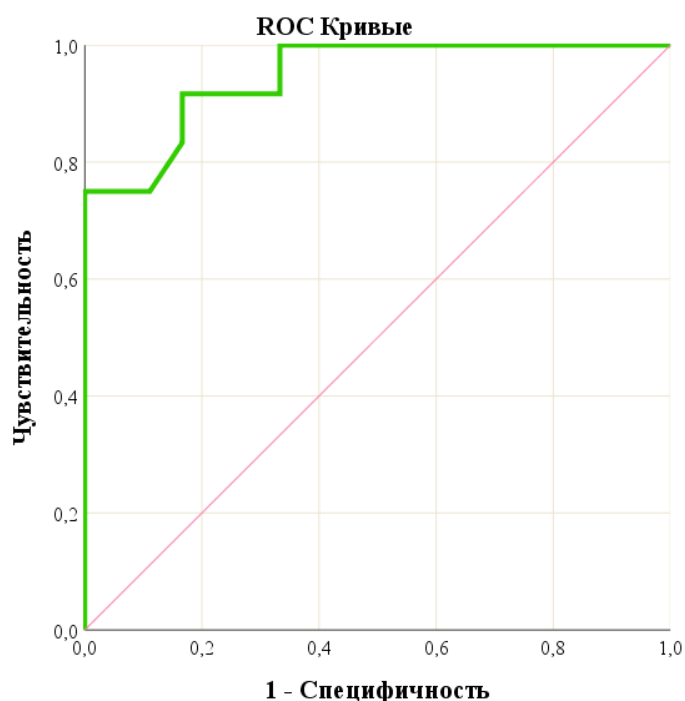


Рисунок 3.19 - ROC-кривая, которая отражает зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 нед) от концентрации MMP-8 в цервикальной жидкости в группе с хирургическим методом коррекции ИЦН

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза срока родоразрешения и уровня MMP-8 цервикальной жидкости у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН, составила  $0,947 \pm 0,048$  (95% ДИ: 0,853 – 1,000). Построенная модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговым значением ММР-8 в цервикальной жидкости в точке cut-off у пациенток с цервикальным серкляжем явилось 21,5 нг/мл. То есть, при определении уровня ММР-8 в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН и ее хирургической коррекцией равно или более 21,5 нг/мл прогнозировались экстремально ранние и ранние преждевременные роды, а при определении концентрации ниже полученного значения – более благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель).

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) метода при полученном пороговом значении ММР-8 в цервикальной жидкости составили соответственно 100% и 75,0% (рисунок 3.20).

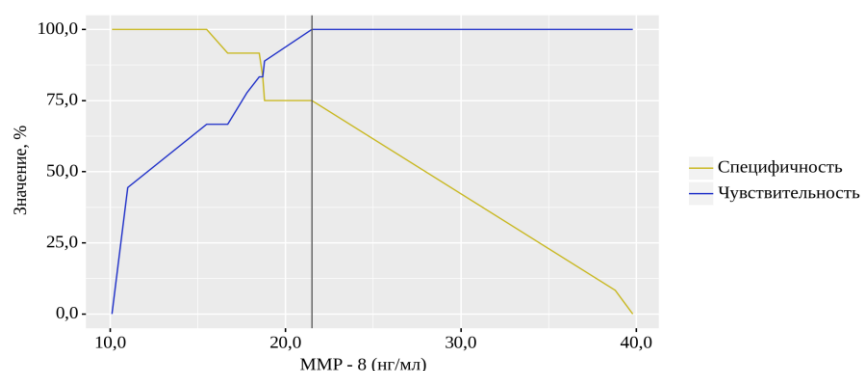


Рисунок 3.20 - Анализ чувствительности и специфичности построенной модели в зависимости от пороговых концентраций ММР-8 цервикальной жидкости у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН

Таким образом, полученные нами результаты исследования подтверждают, что имеются статистически значимые различия в концентрациях маркеров ИАВ в цервикальной жидкости у пациенток с хирургическим методом коррекции ИЦН и сроком родоразрешения.

Следовательно, исследуемые нами маркеры ИАВ в цервикальной жидкости у пациенток с цервикальным серкляжем могут быть использованы для прогнозирования исхода беременности (срока наступления родов – до/после 32 недель гестации).

В результате полученных нами параметров ROC-анализа, мы определили пороговые значения маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, указывающие на благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель беременности) у пациенток с ИЦН и проведенной ее коррекцией цервикальным серкляжем (таблица 3.8):

- для IL-6 ниже 11,10 пг/мл;
- для IL-8 ниже 275,4 пг/мл;
- для ММР-8 ниже 21,50 нг/мл.

Таблица 3.8 – Анализ ROC-кривых для IL-6, IL-8 и MMP-8 при хирургической коррекции ИЦН

Показатель	IL-6	IL-8	MMP-8
Cut-off	11,10 пг/мл	275,4 пг/мл	21,50 нг/мл
Se, 95% ДИ	100,0% [71,80 – 103,95]	100,0% [71,80 – 103,95]	100,0% [71,80 – 103,95]
Sp, 95% ДИ	100,0% [79,33 – 103,08]	75,0% [51,50 – 89,71]	75,0% [51,50 – 89,71]
PPV, 95% ДИ	100,0% [71,80 – 103,95]	85,7% [59,85 – 97,00]	85,7% [53,23 – 98,36]
NPV, 95% ДИ	100,0% [79,33 – 103,08]	100,0% [76,14 – 103,47]	100,0% [81,02 – 102,87]
Площадь под кривой, 95% ДИ	1,000 [1,000 – 1,000]	0,917 ± 0,059 [0,800 – 1,000]	0,947 ± 0,048 [0,853 – 1,000]

### 3.6. Значение маркеров интраамниального воспаления в прогнозировании исхода беременности у пациенток с коррекцией истмико-цервикальной недостаточности путем установки акушерского pessaria

33 беременным основной группы была проведена коррекция ИЦН путем установки акушерского pessaria.

Средний возраст пациенток данной группы составил  $30,2 \pm 6,0$  лет.

В среднем установка акушерского pessaria производилась в сроке 23 недели (Q1 – Q3 22 – 24). В этом же сроке перед установкой акушерского pessaria был взят биологический материал из цервикального канала для проведения иммунологического исследования.

Перед установкой акушерского pessaria пациенткам проводилась контрольная УЗ-цервикометрия. Медиана длины шейки матки перед коррекцией ИЦН акушерским pessarium составила 19 мм (min – max 6 – 25; Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 15,0 – 21,0). Расширение цервикального канала в среднем составляло 6,0 мм (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 3,0 – 10,2). При этом у большинства беременных отмечалось сочетание укорочения шейки матки и расширения цервикального канала - 25 пациенток (75,8%), и 8 пациенток (24,2%) имели только лишь укорочение шейки матки.

Пациентки из группы коррекции акушерским pessarium имели менее отягощенный репродуктивный анамнез по сравнению с группой, которым была проведена хирургическая коррекция ИЦН. Ни у одной пациентки из группы коррекции акушерским pessarium не отмечалось в анамнезе поздних самопроизвольных выкидышей, также как и ранних преждевременных родов.

Из анамнеза: у 5 беременных (15,2%) был ранний самопроизвольный выкидыш, у 3 (9,1%) – неразвивающаяся беременность, медицинский аборт - у 9 пациенток (27,3%), и у 2

(6,1%) наблюдаемых предыдущие роды произошли преждевременно, однако в сроке после 32 недель гестации.

Преждевременным излитием околоплодных вод данная беременность осложнилась у 6 пациенток (18,2%). У 3 наблюдаемых (9,1%) в родах развился клинический хориоамнионит. У 17 (51,5%) пациенток с преждевременными родами по данным гистологического исследования последа был выявлен гистологический хориоамнионит.

По срокам родоразрешения в группе коррекции ИЦН акушерским пессарием мы получили следующее распределение: экстремально ранние ПР (22 – 27 недель 6 дней) произошли у 6 (18,2%) беременных, ранние ПР (28 – 31 неделя 6 дней) - у 9 (27,3%) пациенток, ПР (32 – 33 недели 6 дней) - у 6 (18,2%), поздние ПР (34 – 36 недель 6 дней) - 2 (6,1%), и 10 (30,3%) пациенток родили своевременно (после 37 недель гестации) (рисунок 3.21).

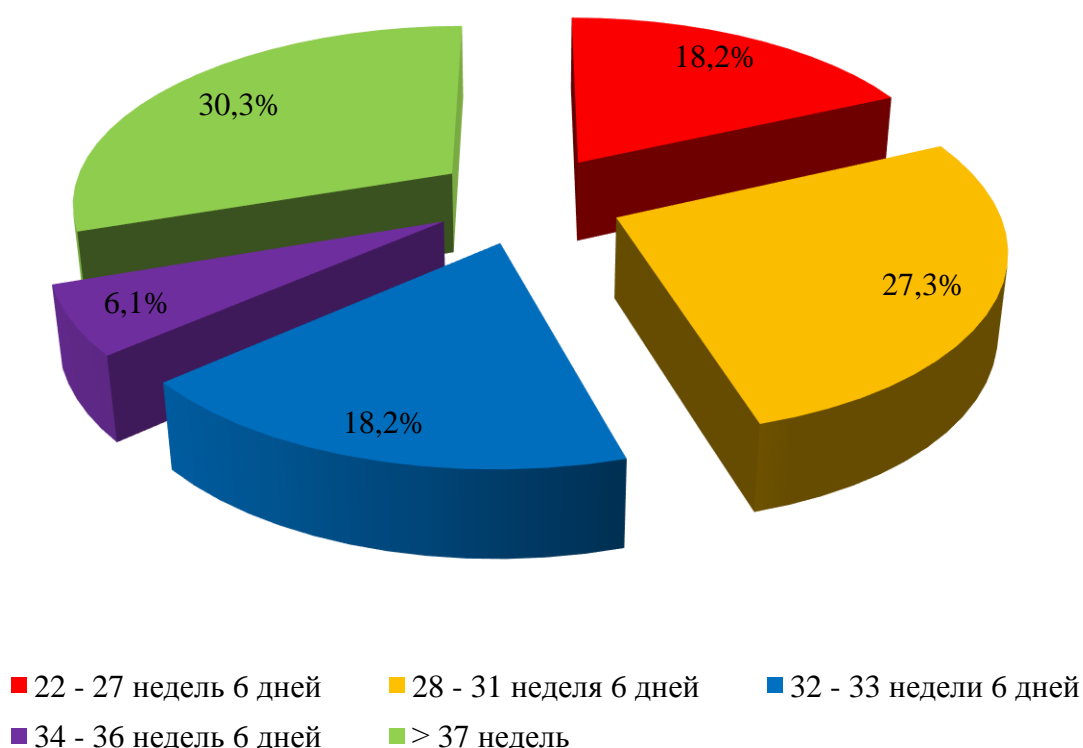


Рисунок 3.21 – Сроки родоразрешения в группе пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием

Беременность завершилась естественными родами у 24 беременных (72,7%) исследуемой группы, остальные 9 пациенток (27,3%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения в доношенном сроке. Показаниями для проведения операции кесарева сечения явились: более 2 рубцов на матке после предыдущих операций кесарева сечения (2),

несостоятельность рубца на матке (1), упорная слабость родовой деятельности (2), клинически узкий таз (1), тазовое предлежание плода в сочетании с его крупными размерами (1), дистресс – плода (1) и неготовность родовых путей при преждевременном излитии околоплодных вод (1).

Своевременные роды произошли у 10 пациенток (30,3%), преждевременные – 23 пациентки (69,7%).

3 родильницам (9,1%) было проведено ручное исследование стенок послеродовой матки: 2 (6,1%) – по поводу сомнения в целостности последа, и 1 (3%) - было выполнено ручное отделение плаценты и выделение последа по поводу отсутствия признаков отделения последа в течение 30 минут после родов (полное плотное прикрепление плаценты).

Всем пациенткам был произведен забор образца цервикальной жидкости для определения маркеров ИАВ до введения акушерского пессария (~23 недели беременности).

Учитывая установленную взаимосвязь между уровнем маркеров ИАВ в цервикальной жидкости и сроками родов, мы разделили группу пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием в зависимости от срока родоразрешения на 2 подгруппы.

В подгруппу 2А вошли пациентки с родоразрешением до 32 недель гестации ( $n = 15$ ).

Подгруппу 2Б составили беременные, родившие после 32 недель беременности ( $n = 18$ ).

Клинический хориоамнионит развился у 3 (9,1%) наблюдаемых подгруппы 2А. При этом уровень маркеров ИАВ на момент коррекции ИЦН акушерским пессарием был также высок, как и в группе с хирургическим методом коррекции. Медиана концентрации IL-6 составила 13,90 пг/мл ( $Q_1 - Q_3$  13,85 – 14,15), средний уровень IL-8 -  $351,53 \pm 2,52$  пг/мл (95% ДИ 345,28 – 357,78), уровень MMP-8 был также высок - 29,80 нг/мл ( $Q_1 - Q_3$  29,30 – 29,80).

Медиана веса новорожденных в подгруппе 2А составил 980 г ( $Q_1 - Q_3$  830 – 1305), в подгруппе 2Б - 3140 г ( $Q_1 - Q_3$  1880 – 3335). Рост новорожденных - 37 см ( $Q_1 - Q_3$  35 – 39) и 49 см ( $Q_1 - Q_3$  43 – 50) соответственно.

После родоразрешения все новорожденные оценивались по шкале Апгар: на 1-й минуте жизни в подгруппе 2А средний балл составил 5 ( $Q_1 - Q_3$  4 – 6), в подгруппе 2Б - 8 баллов ( $Q_1 - Q_3$  6 – 9). И на 5-й минуте жизни – в подгруппе 2А в среднем 5 баллов ( $Q_1 - Q_3$  5 – 6) и в подгруппе 2Б – 9 баллов ( $Q_1 - Q_3$  7 – 9).

Далее нами произведена оценка концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости перед коррекцией ИЦН в исследуемых подгруппах пациенток.

Полученные результаты представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Анализ уровня маркеров ИАВ у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием в зависимости от срока родоразрешения

Маркеры ИАВ	Срок родоразрешения		P
	< 32 недель – 2А (n = 15)	≥ 32 недель – 2Б (n = 18)	
IL-6, пг/мл, M ± SD [95% ДИ]	12,75 ± 1,51 [11,91 – 13,58]	7,59 ± 0,88 [7,15 – 8,03]	< 0,001*
IL-8, пг/мл, M ± SD [95% ДИ]	304,50 ± 44,25 [279,99 – 329,01]	151,00 ± 47,28 [127,49 – 174,51]	< 0,001*
MMP-8, нг/мл, Me [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]	28,80 [26,95 – 29,80]	15,05 [12,05 – 16,10]	< 0,001*

В подгруппе 2А – у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием и родоразрешением до 32 недель гестации, концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости составили:

- IL-6 – 12,75 ± 1,51 пг/мл [95% ДИ 11,91 – 13,58] (рисунок 3.22);
- IL-8 – 304,50 ± 44,25 пг/мл [95% ДИ 279,99 – 329,01] (рисунок 3.23);
- MMP-8 – 28,80 нг/мл [Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 26,95 – 29,80] (рисунок 3.24).

В подгруппе 2Б – у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием и родоразрешением после 32 недель беременности, концентрации соответствующих маркеров составили:

- IL-6 – 7,59 ± 0,88 пг/мл [95% ДИ 7,15 – 8,03] (рисунок 3.22);
- IL-8 – 151,00 ± 47,28 пг/мл [95% ДИ 127,49 – 174,51] (рисунок 3.23);
- MMP-8 – 15,05 нг/мл [Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 12,05 – 16,10] (рисунок 3.24).

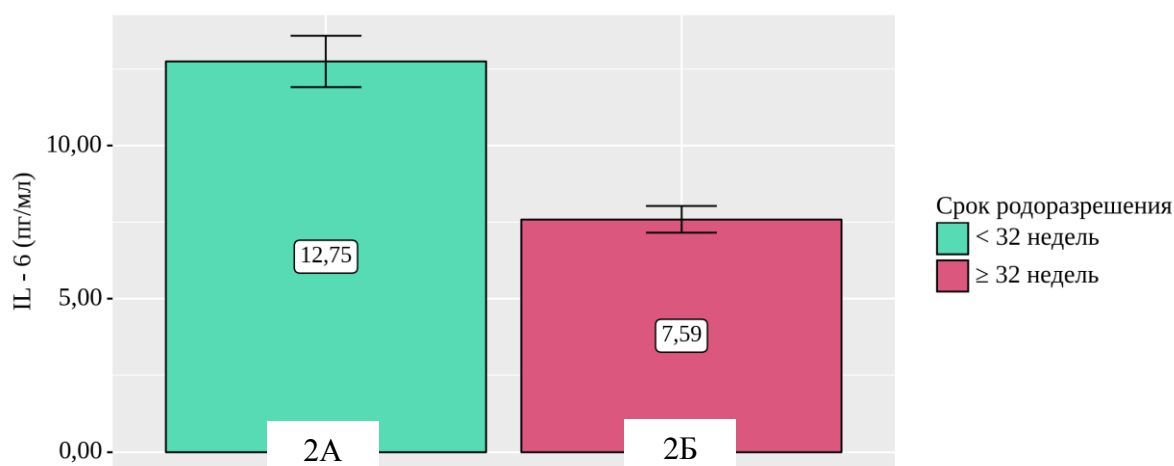


Рисунок 3.22 – Уровень IL-6 у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием в подгруппах со сроком наступления родов до и после 32 недель беременности

Согласно полученным данным при анализе концентрации IL-6 в исследуемых подгруппах были выявлены существенные статистические различия ( $p < 0,001$ ).

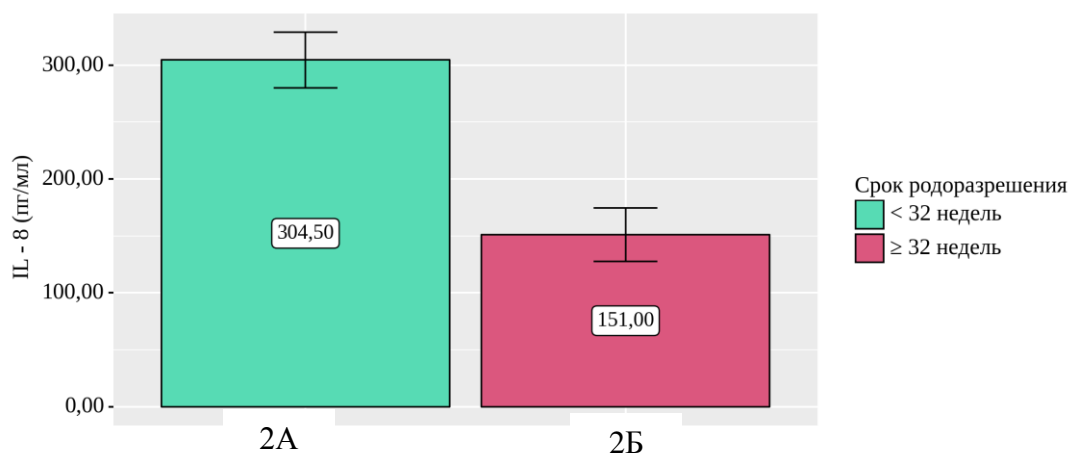
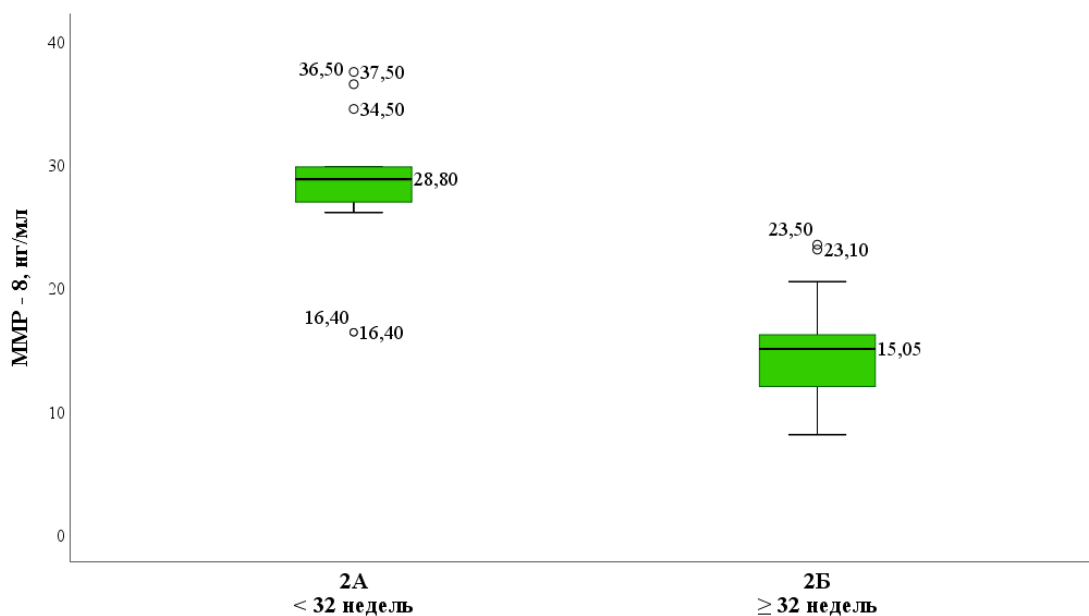


Рисунок 3.23 – Уровень IL-8 у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium в подгруппах со сроком родоразрешения до и после 32 недель беременности

При анализе концентрации IL-8 у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium и наступлением родов до и после 32 недель гестации тоже были выявлены значимые статистические различия ( $p < 0,001$ ).



- Медианна (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1 –Q3)
- ┌─┐ Минимальное и максимальное значения
- Выбросы

Рисунок 3.24 – Уровень MMP-8 у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium в подгруппах со сроком наступления родов до и после 32 недель беременности

При анализе концентрации MMP-8 у пациенток обеих подгрупп выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Учитывая статистически значимые различия исследуемых маркеров ИАВ в цервикальной жидкости в обеих подгруппах, нами была построена прогностическая кривая, чтобы определить пороговые величины при прогнозировании исхода беременности (родов до и после 32 недель) у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium.

При оценке зависимости вероятности благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня IL-6 в цервикальной жидкости была построена следующая кривая (рисунок 3.25).

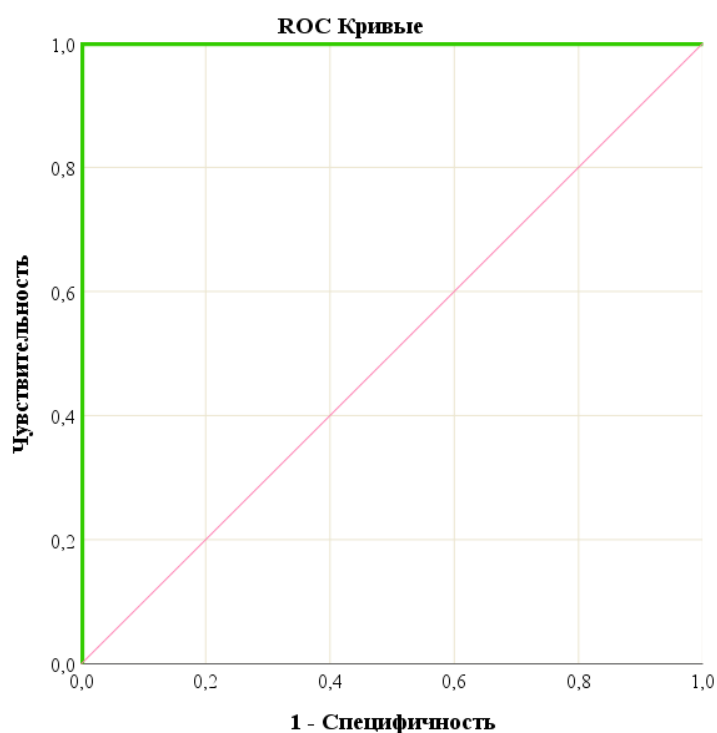


Рисунок 3.25 - ROC-кривая, которая отражает зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 недель) от концентрации IL-6 в цервикальной жидкости в группе пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium

100% чувствительность (Se) и 100% специфичность (Sp) были достигнуты при пороговой точке IL-6, равной 10,60 пг/мл.

То есть при определении концентрации IL-6 в цервикальной жидкости равной и более, чем 10,6 пг/мл у беременных с ИЦН и проведенной коррекцией акушерским pessarium, роды наступали ранее 32 недели гестации (экстремально ранние и ранние преждевременные роды). А



при определении концентрации ПЛ-6 ниже полученной величины у данных пациенток, ожидалось более благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель).

Построенная кривая характеризовалась площадью (AUC) равной 1,000. Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

На рисунке 3.26 представлена ROC-кривая, отображающая зависимость вероятности благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня ПЛ-8 в цервикальной жидкости.

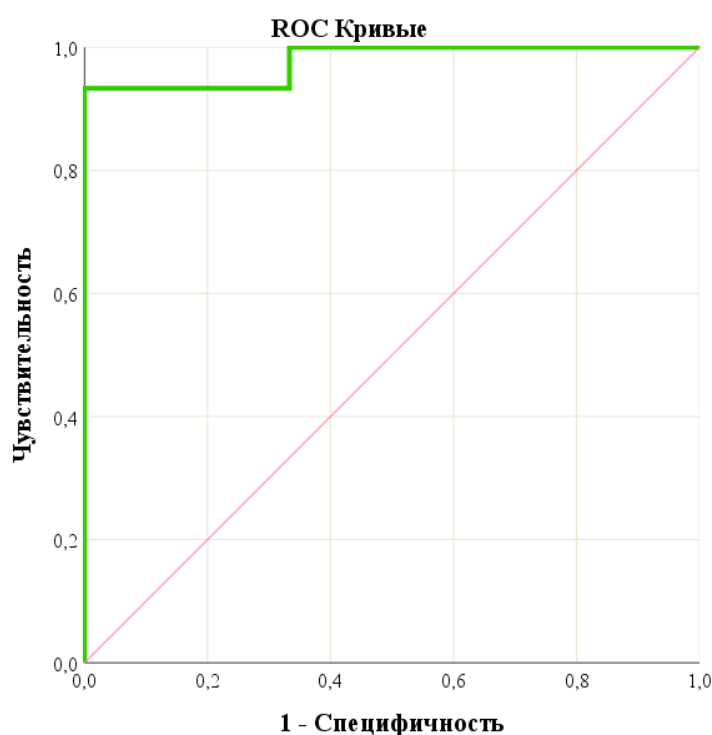


Рисунок 3.26 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 недель) от концентрации ПЛ-8 в цервикальной жидкости в группе пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium

В группе коррекции ИЦН акушерским pessarium оптимальное значение порога концентрации ПЛ-8 в цервикальной жидкости в точке cut-off составило 258,3 пг/мл: при выявлении концентрации ПЛ-8 цервикальной жидкости выше 258,3 пг/мл отмечался высокий риск экстремально ранних и ранних преждевременных родов (до 32 недель), а при концентрациях маркера ниже данной величины сроки родоразрешения были более благоприятными (после 32 недель).

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением площади (AUC) равной  $0,978 \pm 0,028$  (95% ДИ: 0,923 – 1,000), модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) при выбранном пороговом значении IL-8 в цервикальной жидкости составили 100,0% и 93,3%, соответственно (рисунок 3.27).

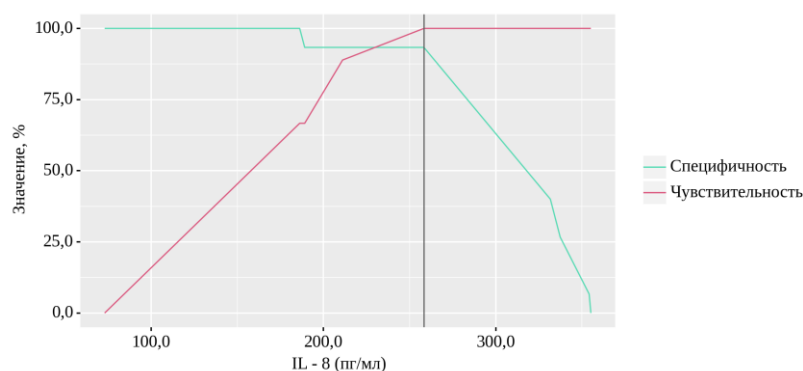


Рисунок 3.27 - Анализ чувствительности и специфичности построенной модели в зависимости от пороговых значений концентрации IL-8 цервикальной жидкости в группе с коррекцией ИЦН акушерским pessarium

При оценке зависимости вероятности более благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня MMP-8 в цервикальной жидкости была получена следующая кривая (рисунок 3.28).

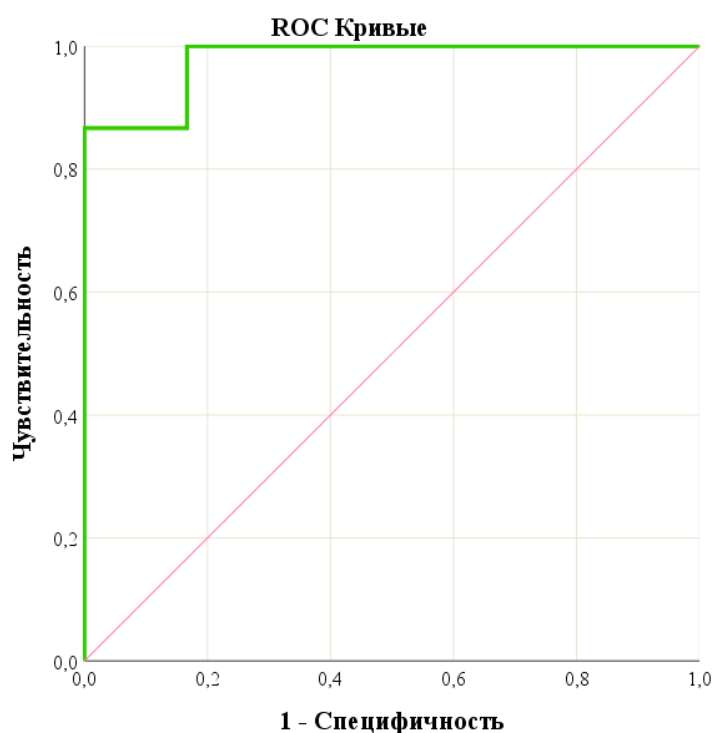


Рисунок 3.28 - ROC-кривая, которая отражает зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 недель) от концентрации MMP-8 в цервикальной жидкости в группе пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium

Оптимальным пороговым значением концентрации ММР-8 в цервикальной жидкости в точке cut-off явилось 26,10 нг/мл. В группе пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием родоразрешение после 32 недель беременности прогнозировалось при значении уровня ММР-8 в цервикальной жидкости ниже 26,10 нг/мл.

Значение площади под ROC-кривой (AUC) составило  $0,978 \pm 0,028$  (95% ДИ: 0,923 – 1,000), модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 100,0% и 86,7%, соответственно (рисунок 3.29).

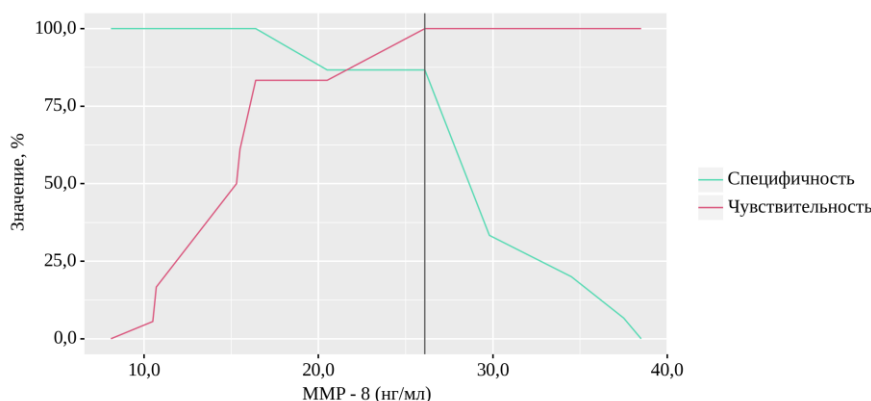


Рисунок 3.29 - Анализ чувствительности и специфичности в зависимости от пороговых значений показателя ММР-8 в группе с коррекцией ИЦН акушерским пессарием

Таким образом, полученные нами результаты также подтверждают, что имеются статистически значимые различия в концентрациях маркеров ИАВ в цервикальной жидкости у пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием и сроком родоразрешения.

Следовательно, исследуемые маркеры могут быть использованы для прогнозирования исхода беременности у пациенток с коррекцией ИЦН путем установки акушерского пессария.

В результате проведенного ROC-анализа, мы определили пороговые значения маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, указывающие на благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель беременности) (таблица 3.10):

- для IL-6 ниже 10,60 пг/мл;
- для IL-8 ниже 258,30 пг/мл;
- для ММР-8 ниже 26,10 нг/мл.

Таблица 3.10 – Анализ ROC-кривых для IL-6, IL-8 и MMP-8 при коррекции ИЦН путем установки акушерского pessaria

Показатель	IL-6	IL-8	MMP-8
Cut-off	10,60 пг/мл	258,30 пг/мл	26,10 нг/мл
Se, 95% ДИ	100,0% [76,14 – 103,47]	100,0% [76,14 – 103,47]	100,0% [76,14 – 103,47]
Sp, 95% ДИ	100,0% [79,33 – 103,08]	93,3% [71,0 – 100,37]	86,7% [69,78 – 99,87]
PPV, 95% ДИ	100,0% [76,14 – 103,47]	94,7% [68,54 – 101,61]	90,0% [64,44 – 99,25]
NPV, 95% ДИ	100,0% [79,33 – 103,08]	100,0% [80,21 – 102,97]	100,0% [79,33 – 103,08]
Площадь под кривой, 95% ДИ	1,000 [1,000 – 1,000]	0,978 ± 0,028 [0,923 – 1,000]	0,978 ± 0,028 [0,923 – 1,000]

### 3.7. Значение маркеров интраамниального воспаления в прогнозировании исхода беременности у пациенток с консервативным ведением истмико-цервикальной недостаточности

В группу пациенток с консервативным ведением ИЦН были включены 32 пациентки из основной группы.

Медиана возраста беременных данной группы составила 27 лет ( $Q_1 - Q_3$  25,0 – 30,0).

В данной группе пациенток следует обратить внимание на частоту различных нарушений менструального цикла. Каждая 2-я пациентка (53,1%) имела нерегулярный характер менструального цикла. 14 пациенток (43,8%) страдали альгодисменореей.

В структуре гинекологических заболеваний 1-е место в данной группе занимает эндометриоз различной локализации (37,5%). До беременности 8 пациенткам (25%) было проведено эндоскопическое лечение эндометриоидных кист яичников.

Впервые укорочение шейки матки у пациенток данной группы было диагностировано в среднем в 22 недели беременности ( $Q_1 - Q_3$  22,0 – 24,0). В этом же сроке и производился забор цервикальной жидкости при осмотре шейки матки в зеркалах.

Медиана длины шейки матки на этот срок по данным УЗ-цервикометрии была равна 22,2 мм (min - max 18,0-25,0;  $Q_1 - Q_3$  19,2 – 23,1). Большинство беременных данной группы имели только лишь укорочение шейки матки, и 6 (18,8%) - помимо укорочения шейки матки имели расширение цервикального канала от 6 до 15 мм.

Первобеременными являлись 9 наблюдаемых (28,1%), остальные пациентки имели в анамнезе хотя бы одну беременность – 23 (71,9%). Однако повторнородящими из них были

только лишь 11 пациенток (34,4%), а всем остальным пациенткам предстояли первые роды – 21 (65,6%) беременная.

При оценке репродуктивного анамнеза обращает на себя внимание частота ранних самопроизвольных выкидышей в данной группе пациенток. Каждая 3-я пациентка имела в анамнезе самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности (37,5%). У 4 наблюдаемых (12,5%) предыдущая беременность была неразвивающейся.

Также у 4 (12,5%) пациенток предыдущая беременность завершилась преждевременно: у 1-й (3,1%) до 32 недель беременности и у 3-х (9,4%) – после 32 недель гестации.

Поздних самопроизвольных выкидышей и медицинских аборт в данной когорте пациенток не отмечалось.

Преждевременное излитие околоплодных вод произошло у 14 беременных (43,8%) с консервативным ведением ИЦН. Гистологический хориоамнионит наблюдался у 9 пациенток (28,1%) с преждевременным родоразрешением.

В исследуемой группе своевременные роды произошли у 13 пациенток (40,6%). У 4 (12,5%) беременных случился поздний самопроизвольный выкидыш в среднем в 20-21 неделю гестации. У 15 пациенток (46,9%) произошли преждевременные роды.

В структуре преждевременных родов у 2 (6,2%) беременных произошли экстремально ранние роды, у 5 (15,6%) – ранние ПР, у 7 (21,9%) – ПР и у 1 (3,1%) пациентки – поздние ПР.

На рисунке 3.30 представлена структура сроков родоразрешения у пациенток группы с консервативным ведением ИЦН.

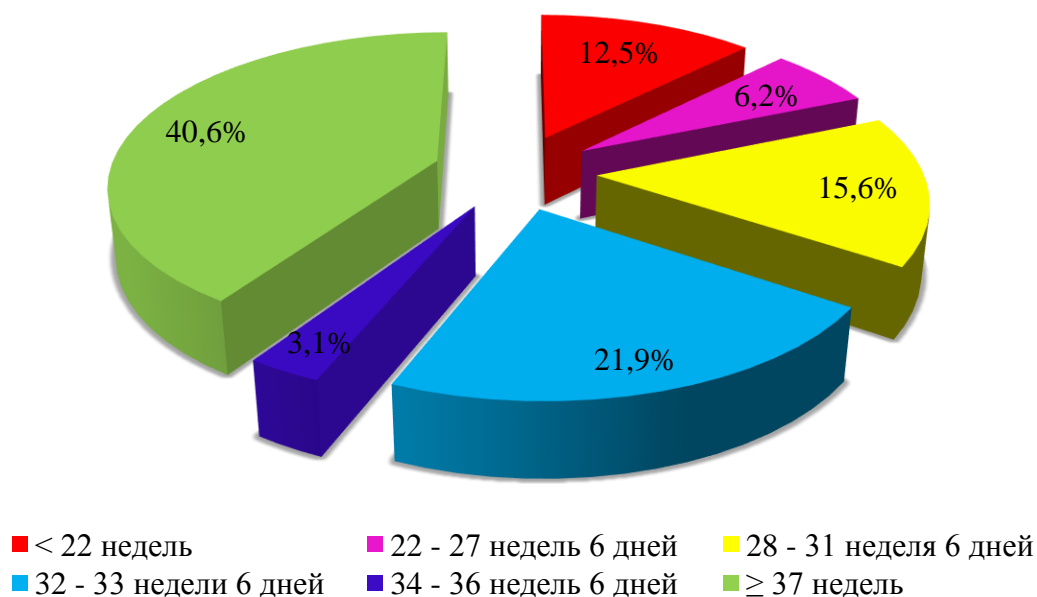


Рисунок 3.30 – Сроки родоразрешения в группе пациенток с консервативным ведением ИЦН

28 пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути. Ни одной из пациенток данной группы не потребовалось родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Ручное обследование стенок послеродовой матки было проведено 3 (9,4%) родильницам: 2-м (6,2%) - по поводу сомнения в целостности последа, и 1 (3,1%) пациентке было выполнено ручное отделение плаценты и выделение последа по поводу отсутствия признаков отделения последа в течение 30 минут после родов (полное плотное прикрепление плаценты).

Учитывая статистически значимую взаимосвязь между уровнем маркеров ИАВ в цервикальной жидкости и сроками родов, мы разделили группу пациенток с консервативным ведением ИЦН в зависимости от срока родоразрешения на 2 подгруппы.

В подгруппу 3А вошли пациентки с родоразрешением до 32 недель гестации ( $n = 11$ ).

Подгруппу 3Б составили беременные, родившие после 32 недель беременности ( $n = 21$ ).

При анализе перинатальных исходов мы получили медиану веса новорожденных в подгруппе 3А - 980 г ( $Q_1 - Q_3$  410 – 1445), в подгруппе 3Б - 3250 г ( $Q_1 - Q_3$  1700 – 3580). Рост новорожденных - 31 см ( $Q_1 - Q_3$  23 – 38) и 50 см ( $Q_1 - Q_3$  38 – 51) соответственно.

После родов была произведена оценка новорожденных врачом неонатологом или детским реаниматологом по шкале Апгар: на 1-й минуте в подгруппе 3А в среднем балл составил 5 ( $Q_1 - Q_3$  5 – 6), в подгруппе 3Б - 8 баллов ( $Q_1 - Q_3$  6 – 9) ( $p = 0,002$ ) и на 5-й минуте жизни оценка новорожденных по шкале Апгар в подгруппе 3А составила 6 баллов ( $Q_1 - Q_3$  6 – 6), в подгруппе 3Б - 9 баллов ( $Q_1 - Q_3$  6 – 9).

Далее нами произведена оценка концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости на момент коррекции ИЦН в исследуемых подгруппах пациенток.

Полученные результаты представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Анализ уровня маркеров ИАВ у пациенток с консервативным ведением ИЦН в зависимости от срока родоразрешения

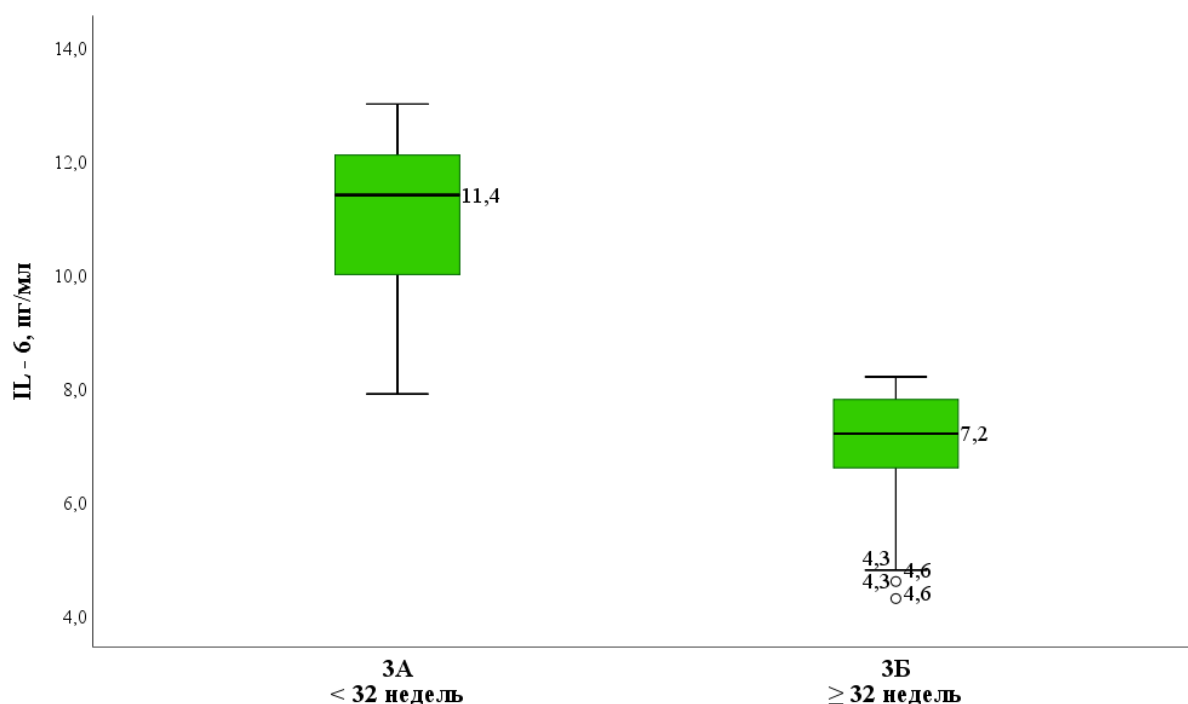
Маркеры ИАВ	Срок родоразрешения		P
	< 32 недель – 3А ( $n = 11$ )	$\geq 32$ недель – 3Б ( $n = 21$ )	
IL-6, пг/мл, Me [ $Q_1 - Q_3$ ]	11,40 [10,00 – 12,10]	7,20 [6,60 – 7,80]	< 0,001*
IL-8, пг/мл, $M \pm SD$ [95%ДИ]	263,76 $\pm$ 48,02 [231,50 – 296,03]	158,00 $\pm$ 45,92 [137,10 – 178,90]	< 0,001*
MMP-8, нг/мл, Me [ $Q_1 - Q_3$ ]	26,50 [17,60 – 28,35]	14,50 [13,10 – 19,40]	0,008*

В подгруппе 3А - у пациенток с консервативным ведением ИЦН, родивших до 32 недель гестации, концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости составили:

- IL-6 – 11,4 пг/мл ( $Q_1 - Q_3$  10,00 – 12,10) (рисунок 3.31);
- IL-8 –  $263,76 \pm 48,02$  пг/мл (95%ДИ 231,50 – 296,03) (рисунок 3.32);
- MMP-8 – 26,5 нг/мл ( $Q_1 - Q_3$  17,60 – 28,35) (рисунок 3.33).

В подгруппе 3Б – у пациенток с консервативным ведением ИЦН и родоразрешением после 32 недель беременности, концентрации соответствующих маркеров составили:

- IL-6 – 7,2 пг/мл ( $Q_1 - Q_3$  6,60 – 7,80) (рисунок 3.31);
- IL-8 –  $158,00 \pm 45,92$  пг/мл (95%ДИ 137,10 – 178,90) (рисунок 3.32);
- MMP-8 – 14,5 нг/мл ( $Q_1 - Q_3$  13,10 – 19,40) (рисунок 3.33).



- Медианна (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1 –Q3)
- ├─ Минимальное и максимальное значения
- Выбросы

Рисунок 3.31 – Уровень IL-6 в цервикальной жидкости у пациенток с консервативным ведением ИЦН в подгруппах со сроками родоразрешения до и после 32 недель беременности

Согласно полученным данным при анализе концентрации IL-6 в исследуемых подгруппах были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

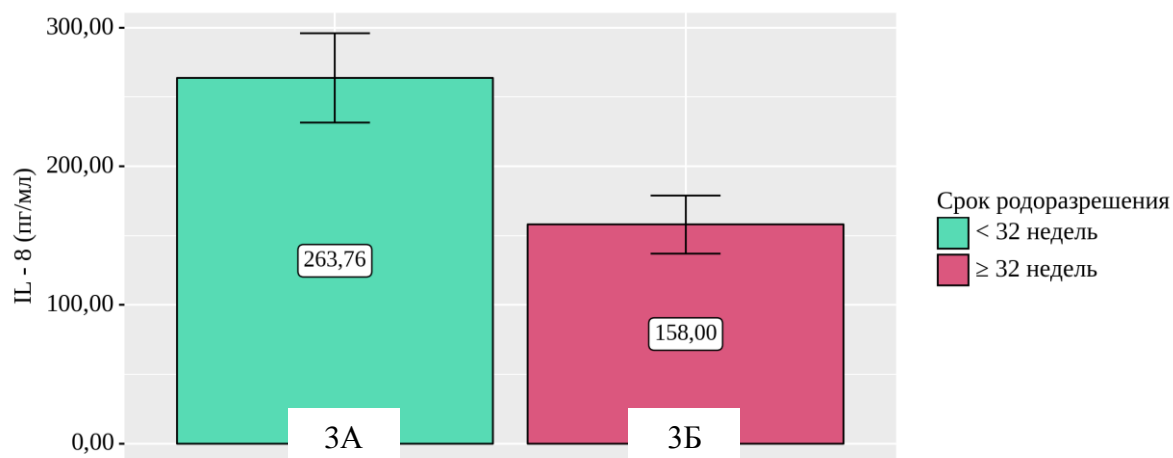


Рисунок 3.32 – Уровень IL-8 у пациенток с консервативным ведением ИЦН в подгруппах со сроками родоразрешения до и после 32 недель беременности

При анализе концентрации IL-8 у пациенток с консервативным ведением ИЦН и родоразрешением в сроках до и после 32 недель гестации выявлены значимые различия ( $p < 0,001$ ).

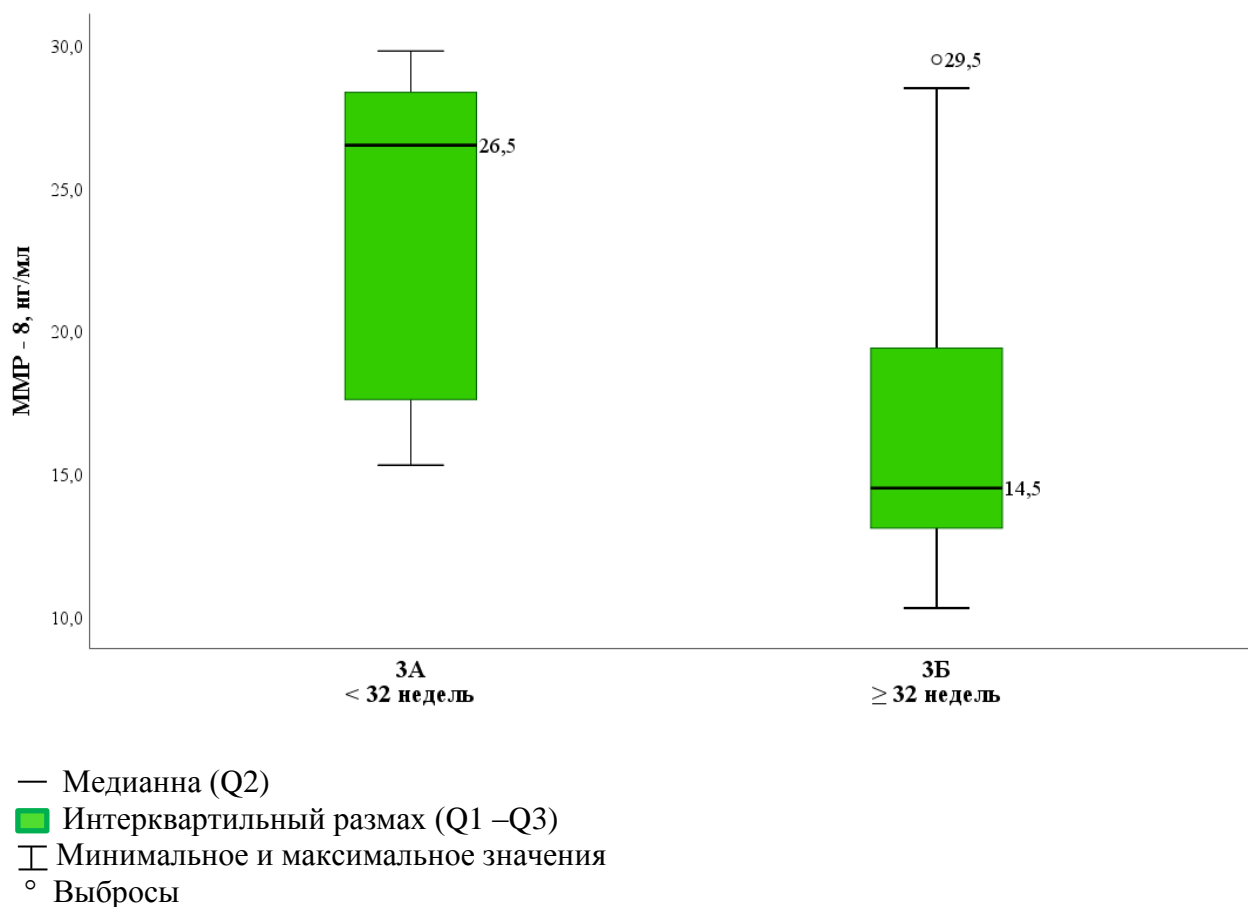


Рисунок 3.33 – Уровень MMP-8 в цервикальной жидкости у пациенток с консервативным ведением ИЦН в подгруппах со сроками родоразрешения до и после 32 недель беременности



При анализе концентрации ММР-8 у пациенток обеих подгрупп выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,008$ ).

Учитывая статистически значимые различия исследуемых маркеров ИАВ в цервикальной жидкости в обеих подгруппах, нами была построена прогностическая кривая, чтобы определить пороговые величины при прогнозировании срока родоразрешения у пациенток с консервативным ведением ИЦН.

При оценке зависимости вероятности благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня IL-6 в цервикальной жидкости была получена следующая кривая, представленная на рисунке 3.34.

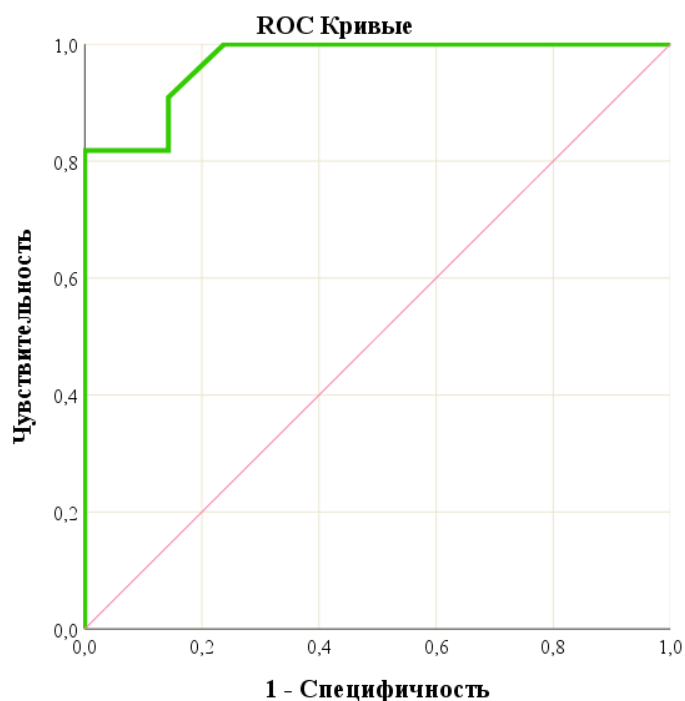


Рисунок 3.34 - ROC-кривая, которая отражает зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 недель) от концентрации IL-6 в цервикальной жидкости в группе пациенток с консервативным ведением ИЦН

Полученная ROC-кривая для IL-6 характеризовалась площадью (AUC)  $0,978 \pm 0,032$  (95% ДИ: 0,916-1,000), модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговая концентрация IL-6 в цервикальной жидкости в точке cut-off у пациенток с консервативным ведением ИЦН составила 8,0 пг/мл. При концентрации IL-6 в цервикальной жидкости более 8,0 пг/мл у пациенток с консервативным ведением ИЦН с высокой вероятностью прогнозировались экстремально ранние и ранние преждевременные роды (до 32

недель), а при концентрациях маркера ниже полученной пороговой величины срок родоразрешения был более благоприятным (после 32 недель).

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) при выбранном пороговом значении ПЛ-6 в цервикальной жидкости у беременных с консервативным ведением составили соответственно 85,7% и 100,0%, (рисунок 3.35).

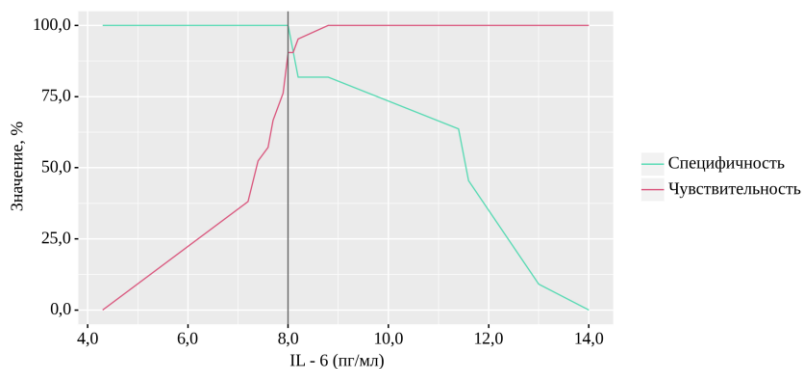


Рисунок 3.35 - Анализ чувствительности и специфичности в зависимости от пороговых значений показателя ПЛ-6 в группе с консервативным ведением пациенток с ИЦН

На рисунке 3.36 представлена ROC-кривая, отображающая зависимость вероятности благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня ПЛ-8 в цервикальной жидкости.

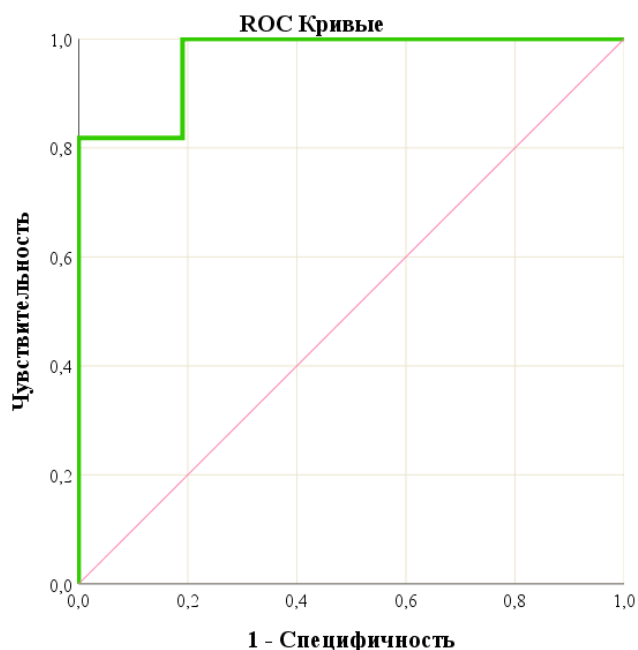


Рисунок 3.36 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 недель) от концентрации ПЛ-8 в цервикальной жидкости в группе с консервативным ведением ИЦН

В группе с консервативным ведением ИЦН пороговое значение концентрации IL-8 в цервикальной жидкости в точке cut-off составило 237,50 пг/мл. У тех пациенток, у которых уровень IL-8 в цервикальной жидкости был равен или выше 237,5 пг/мл с большей вероятностью прогнозировались экстремально ранние и ранние преждевременные роды (до 32 недель), а при концентрации данного маркера ниже данной величины – более благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель).

Полученная ROC-кривая характеризовалась площадью (AUC) равной  $0,965 \pm 0,040$  (95% ДИ: 0,887 – 1,000), модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 100,0% и 81,8%, соответственно (рисунок 3.37).

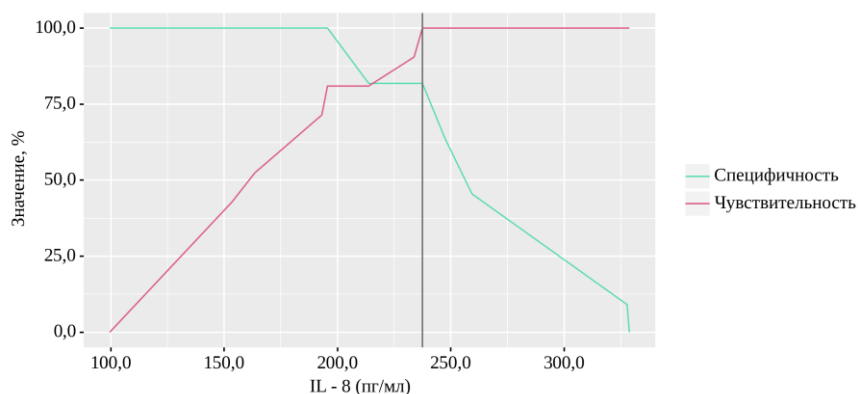


Рисунок 3.37 - Анализ чувствительности и специфичности в зависимости от пороговых значений показателя IL-8 в группе с консервативным ведением ИЦН

При оценке зависимости вероятности более благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровня ММР-8 в цервикальной жидкости была получена следующая ROC-кривая (рисунок 3.38).

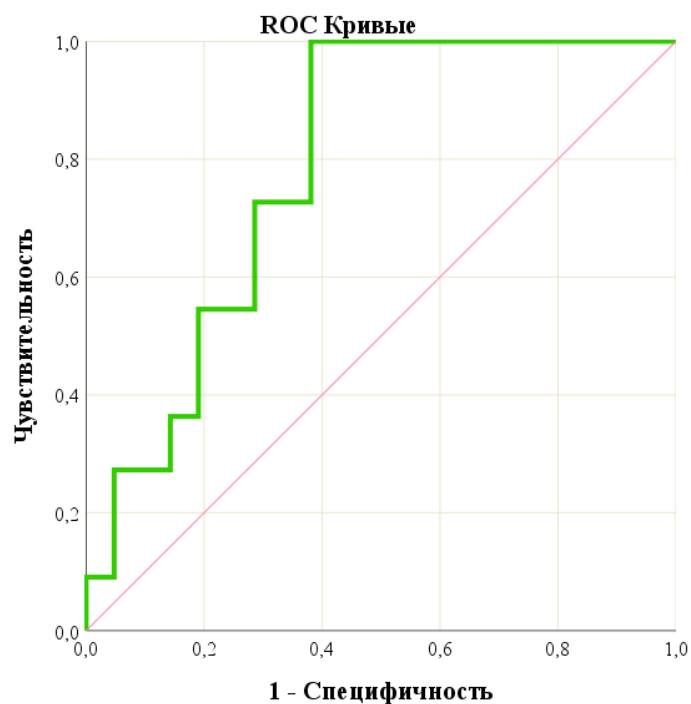


Рисунок 3.38 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 недель) от концентрации MMP-8 в цервикальной жидкости в группе пациенток с консервативным ведением ИЦН

Пороговая онцентрация MMP-8 в цервикальной жидкости при консервативном ведении ИЦН в точке cut-off составила 15,30 нг/мл. В группе пациенток с консервативным ведением ИЦН родоразрешение после 32 недель беременности прогнозировалось при значении уровня MMP-8 в цервикальной жидкости ниже 15,30 нг/мл.

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 61,9% и 100,0%, соответственно (рисунок 3.39).

Значение AUC под ROC-кривой составило  $0,788 \pm 0,091$  (95% ДИ: 0,609 – 0,967), модель являлась статистически значимой ( $p = 0,008$ ).

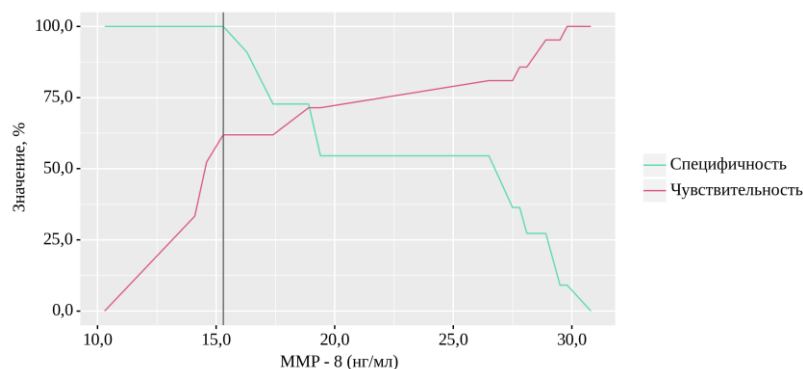


Рисунок 3.39 - Анализ чувствительности и специфичности в зависимости от пороговых значений концентраций MMP-8 в группе с консервативным ведением ИЦН

Таким образом, полученные нами результаты также подтверждают, что имеются статистически значимые различия в концентрациях маркеров ИАВ в цервикальной жидкости у пациенток с консервативным ведением ИЦН и сроком родоразрешения.

Следовательно, исследуемые маркеры ИАВ в цервикальной жидкости могут быть использованы для прогнозирования исхода беременности у пациенток с консервативным ведением ИЦН.

Таким образом, мы определили пороговые значения маркеров ИАВ в цервикальной жидкости в группе с консервативным ведением ИЦН (таблица 3.12), указывающие на благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель беременности):

- для IL-6 ниже 8,0 пг/мл;
- для IL-8 ниже 237,50 пг/мл;
- для MMP-8 ниже 15,30 нг/мл.

Таблица 3.12 – Анализ ROC-кривых для IL-6, IL-8 и MMP-8 при консервативном ведении ИЦН

Показатель	IL-6	IL-8	MMP-8
Cut-off	8,0 пг/мл	237,50 пг/мл	15,30 нг/мл
Se, 95% ДИ	85,7% [54,88 – 98,04]	100,0% [69,98 – 104,14]	61,9% [33,78 – 83,86]
Sp, 95% ДИ	100,0% [81,76 – 102,77]	81,8% [60,30 – 93,46]	100,0% [81,76 – 102,77]
PPV, 95% ДИ	100,0% [65,54 – 104,55]	90,5% [61,24 – 100,12]	100,0 [67,91 – 104,34]
NPV, 95% ДИ	78,6% [58,02 – 90,99]	81,8% [59,70 – 93,65]	57,9% [37,62 – 75,83]
Площадь под кривой, 95% ДИ	0,978 ± 0,032 [0,916 – 1,000]	0,965 ± 0,040 [0,887 – 1,000]	0,788 ± 0,091 [0,609 – 0,967]

### 3.8. Анализ полученных пороговых величин при различных методах коррекции истмико-цервикальной недостаточности

На основании проведенного ROC-анализа мы предложили *алгоритм персонифицированного подхода* к выбору метода коррекции ИЦН на основании полученных пороговых величин концентраций маркеров ИАВ в цервикальной жидкости при различных методах коррекции ИЦН.

Для выработки и обоснования тактики ведения беременных с ИЦН мы проанализировали полученные нами результаты иммунологического исследования у беременных с клиническими данными реализации инфекционно-воспалительного процесса в

материнско-плодово-плацентарном комплексе – развитие клинического или гистологического хориоамнионита.

В таблице 3.13 представлены пороговые величины маркеров ИАВ при различных методах коррекции и последующих неблагоприятных сроках родоразрешения (**< 32 недель гестации**).

Таблица 3.13 – Пороговые величины маркеров ИАВ, указывающих на вероятность экстремально ранних и ранних преждевременных родов (< 32 недель гестации) в группах с различными методами коррекции ИЦН

Метод коррекции	Пороговые значения маркеров ИАВ		
	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	ММР-8, нг/мл
Хирургический метод	$\geq 11,1$	$\geq 275,4$	$\geq 21,5$
Акушерский пессарий	$\geq 10,6$	$\geq 258,3$	$\geq 26,1$
Консервативное ведение	$\geq 8,0$	$\geq 237,5$	$\geq 15,3$

Анализируя представленные данные, можно сказать, что у всех пациенток с ИЦН, независимо от метода ее коррекции, при последующем наступлении родов < 32 недель гестации концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости **были сопоставимы**. Исходы беременности при превышении данных значений, независимо от метода коррекции, были неблагоприятными (рождение недоношенного новорожденного < 32 недель беременности).

При уровнях *IL-6* более 11,1 нг/мл, *IL-8* – 275,4 нг/мл и *ММР-8* более 26,1 нг/мл исход беременности был **неблагоприятный** (преждевременное прерывание беременности < 32 недель в 100% случаев), вследствие уже существующего (явного или латентного) воспалительного процесса в материнско-плодово-плацентарном комплексе. У данных пациенток существует риск развития клинического и гистологического хориоамнионита, что и приводит к последующему развитию экстремально ранних и ранних преждевременных родов.

Например, по полученным нами данным частота хориоамнионита с клиническими проявлениями у пациенток с ИЦН составила 7,4%. При этом гистологически диффузная нейтрофильная инфильтрация частей последа, свидетельствующая о хориоамнионите, встречалась почти в 5 раз чаще (38,9%) и у всех этих пациенток беременность завершилась преждевременно, а уровни маркеров ИАВ были выше представленных.

**Следовательно, данные маркеры и их концентрации в цервикальной жидкости могут быть опорными при выборе тактики ведения беременных с ИЦН и принятии решения о проведении ее коррекции, в том числе и инвазивных методов коррекции.**

Согласно полученным нами результатам исследования, при выявлении концентраций *IL-6* более 11,1 нг/мл, *IL-8* – 275,4 нг/мл и *ММР-8* более 26,1 нг/мл в цервикальной жидкости при первичной диагностике ИЦН и принятии решения о дальнейшей тактике ведения беременности

проводить инвазивную коррекцию ИЦН (цервикальный серкляж и акушерский пессарий) нецелесообразно, ввиду высокой вероятности реализации инфекционно-воспалительного процесса. Более того, применение инвазивных методов коррекции у данных пациенток может способствовать реализации инфекционно-воспалительного процесса и инфицированию гестационных тканей, что вероятнее всего приведет к преждевременному прерыванию беременности.

Поэтому *превышение* данных значений концентраций маркеров ИАВ может служить основанием для *консервативного ведения* пациенток с ИЦН с применением препаратов прогестерона и антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.

Далее мы проанализировали полученные нами концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН и последующим наступлением родов после 32 недель беременности.

В таблице 3.14 представлены пороговые величины маркеров ИАВ при различных методах коррекции и последующих благоприятных сроках родоразрешения.

Таблица 3.14 – Пороговые величины маркеров ИАВ при родоразрешении после 32 недель гестации в группах с различными методами коррекции ИЦН

Метод коррекции	Пороговые значения маркеров ИАВ		
	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	ММР-8, нг/мл
Хирургический метод	< 11,1	< 275,4	< 21,5
Акушерский пессарий	< 10,6	< 258,3	< 26,1
Консервативное ведение	< <b>8,0</b>	< <b>237,5</b>	< <b>15,3</b>

У всех пациенток с ИЦН, независимо от метода коррекции и родоразрешением  $\geq 32$  недель беременности, концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости были сопоставимы.

Во всех группах пациенток с ИЦН, независимо от метода коррекции, при концентрации IL-6 менее 8,0 пг/мл, IL-8 – 237,5 пг/мл и ММР-8 менее 15,3 нг/мл наблюдались благоприятные исходы беременности ( $\geq 32$  недель). Следует отметить, что среди пациенток, которые были включены в исследование, с данными уровнями маркеров ИАВ в цервикальной жидкости не было случаев клинического, а также гистологического хориоамнионита.

Данные показатели маркеров ИАВ говорят о низком риске ранних и экстремально ранних преждевременных родов, низким риске развития инфекционно-воспалительного процесса в гестационных тканях.

*Следовательно, данные концентрации маркеров могут быть основанием для консервативного подхода к ведению пациенток с ИЦН с использованием препаратов прогестерона.*

При промежуточных концентрациях исследованных маркеров (IL-6 в пределах от 8,0 до 11,1 пг/мл, IL-8 – от 237,5 до 275,4 пг/мл и MMP-8 – от 15,3 до 26,1 нг/мл) возможно и целесообразно применение инвазивных методов коррекции ИЦН - как при помощи наложения швов на шейку матки, так и при помощи акушерского пессария на фоне препаратов прогестерона. В данной ситуации мы прогнозируем вероятность экстремально ранних и ранних преждевременных родов ( $\geq 32$  недель), но низкий риск реализации инфекционно-воспалительного процесса.

*Если какая-либо из концентраций маркеров ИАВ отличается от полученных пороговых величин, то ведущим в принятии решения о методе коррекции ИЦН следует признать уровень IL – 6.* Так как данный маркер по результатам нашего исследования при любом из методов коррекции обладал наибольшей чувствительностью и специфичностью, по сравнению с остальными.

В таблице 3.15 представлены концентрации маркеров ИАВ – IL-6, IL-8, и MMP-8 для принятия решения о выборе метода коррекции ИЦН.

Таблица 3.15 – Уровни маркеров ИАВ при различных методах ведения пациенток с ИЦН

Маркер ИАВ	Консервативное ведение	Инвазивные методы коррекции	Консервативное ведение
IL-6, пг/мл	$< 8,0$	$\geq 8,0$ , но $\leq 11,1$	$> 11,1$
IL-8, пг/мл	$< 237,5$	$\geq 237,5$ , но $\leq 275,4$	$> 275,4$
MMP-8, нг/мл	$< 15,3$	$\geq 15,3$ , но $\leq 26,1$	$> 26,1$

Таким образом, проведенное нами исследование и анализ полученных данных позволил сформулировать алгоритм персонифицированного подхода к тактике ведения пациенток с ИЦН (рисунок 3.40).



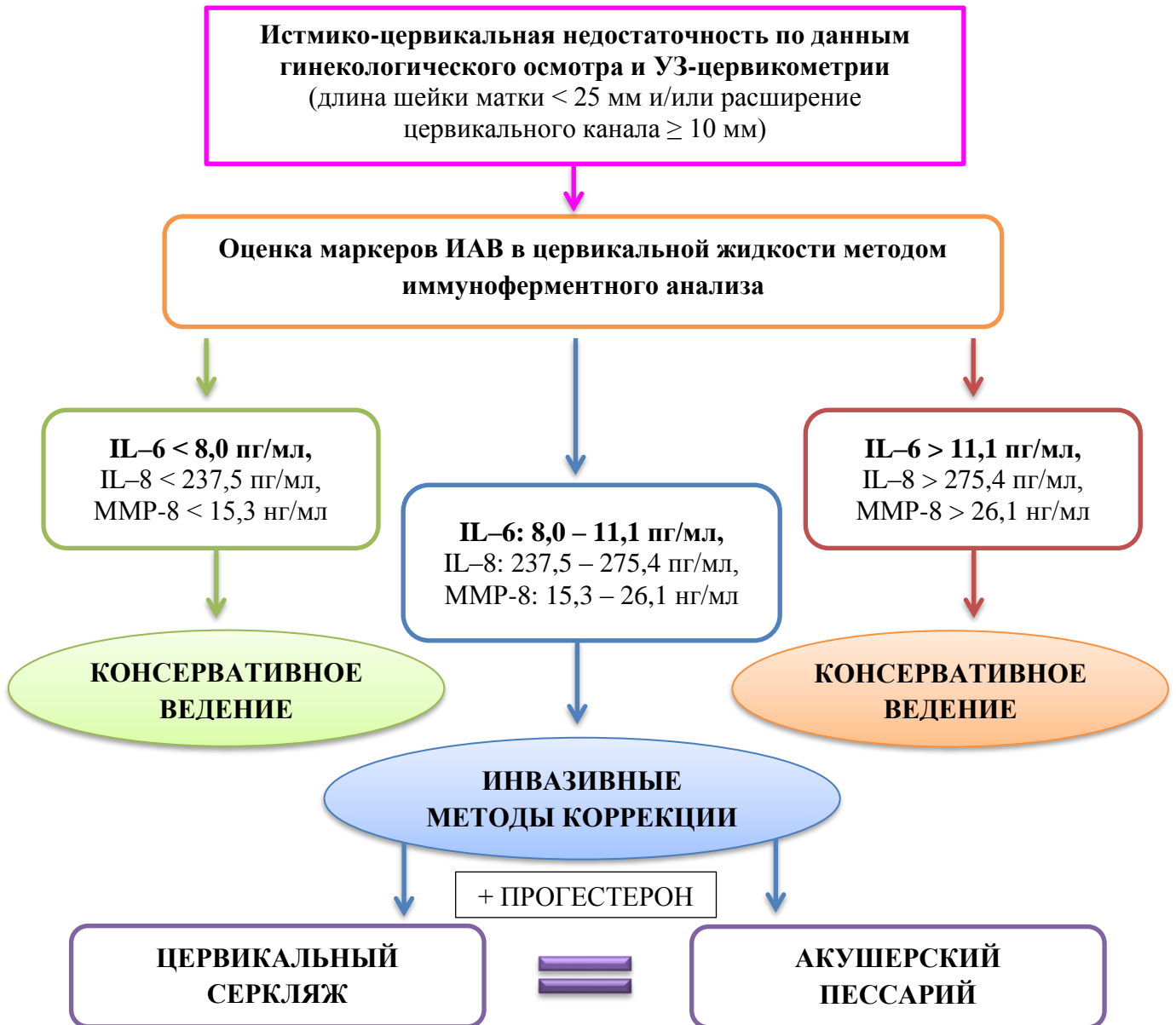


Рисунок 3.40 – Анализ полученных пороговых величин при различных методах коррекции ИЦН

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено множество различных исследований, направленных на попытку прогнозирования преждевременных родов с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов. Несмотря на клиническую значимость ИЦН, патофизиология и методы оценки риска развития преждевременных родов, особенно неинвазивные, изучены недостаточно. Обычно в практике используются различные скрининги, включающие оценку факторов риска, измерение длины шейки матки и определение биохимических маркеров.

В качестве источников для выявления иммунологических и биохимических маркеров с целью прогнозирования риска развития преждевременных родов и снижения акушерских и перинатальных исходов применяются различные биологические жидкости: сыворотка и плазма крови, амниотическая жидкость, моча, слюна, цервикальная жидкость.

Мы в своем исследовании попытались определить прогностическое значение маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, так как данная среда является наиболее информативным и безопасным источником, отражающим локальный статус гестационных тканей.

При сравнительном исследовании маркеров ИАВ в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН и беременных без признаков ИЦН, мы получили статистически значимые различия в концентрациях всех исследуемых маркеров. Концентрации L-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН статистически значимо выше, чем у пациенток без признаков ИЦН (8,1 пг/мл против 4,9 пг/мл; 202,6 пг/мл против 70,4 пг/мл и 16,7 нг/мл против 10,1 нг/мл соответственно). При этом, у беременных с ИЦН и произошедшими поздним самопроизвольным выкидышем, экстремально ранними и ранними преждевременными родами уровни маркеров ИАВ были значительно выше, по сравнению с более поздними сроками родоразрешения (независимо от проведенного метода коррекции ИЦН).

По мнению некоторых авторов, наилучшей средой для исследования маркеров ИАВ является амниотическая жидкость. В связи с этим имеются исследования, которые подтверждают связь между высоким уровнем цитокинов и развитием хориоамнионита и преждевременных родов.

Например, в 2017 году A.L. Tarca и соавторы провели исследование, целью которого являлось описать уровень 33 различных белков, связанных с воспалением, в амниотической жидкости у пациенток с укорочением шейки матки  $\leq 25$  мм и определить взаимосвязь с риском развития преждевременных родов сроком до 32 недель.

При укорочении шейки матки в период с 16 до 22 недель беременности и последующим ранним родоразрешением ( $\geq 32$  недель) в амниотической жидкости значимо выше определялись концентрации IL-8, макрофагального белка воспаления (MIP-1 $\beta$ ), IL-6 и IL-10.

При укорочении шейки матки с 22 до 26 недель различия в концентрациях белков в амниотической жидкости уже были значимо ниже. При последующих родах до 32 недель наибольшим прогностическим значением обладали IL-8, IL-6 и MIP-1 $\beta$ .

При еще более позднем укорочении шейки матки единственным белком со значительным отличием концентрации между пациентками, родившими на сроке гестации  $\leq 32$  недель, по сравнению с теми, кто родил позднее, был IL-8.

По результатам корреляционного анализа, концентрация большинства маркеров увеличивалась по мере укорочения шейки матки. При экстремально ранних и ранних преждевременных родах MIP-1 $\alpha$ , моноцитарного хемотаксического белка (MCP-1) и IL-6 увеличивался намного быстрее, по сравнению с пациентками, родившими позднее. По мнению авторов, именно эти маркеры на момент диагностики наилучшим образом коррелируют с длиной шейки матки и последующим сроком родоразрешения. Следовательно, они могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных сроков родоразрешения у беременных с ИЦН.

По данным систематического обзора и мета-анализа, целью которого было изучение значений уровней IL-6, MMP-8 и глюкозы в амниотической жидкости для прогнозирования последующих преждевременных родов, в группе пациенток с преждевременными родами уровень IL-6 и MMP-8 был значительно выше, а уровень глюкозы – ниже, чем в группе пациенток со своевременными родами [Liu Y и соавторы, 2016].

В недавнем (2021 год) исследовании G. Balciuniene с соавторами изучали уровни IL-6, MMP-8 и фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) в амниотической жидкости для определения их прогностического значения в прогнозировании риска развития гистологического хориоамнионита. Амниотическая жидкость у данных пациенток была взята при гинекологическом осмотре при преждевременном излитии околоплодных вод. IL-6, MMP-8 и TNF- $\alpha$  были значительно выше в группе пациенток, у которых был подтвержден в дальнейшем гистологический хориоамнионит.

При проведении ROC-анализа исследуемые маркеры показали высокую прогностическую ценность при развитии хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод в сроке до 34 недель гестации. Пороговым значением для IL-6 явилось 1389,82 пг/мл с чувствительностью и специфичностью 88% и 70%, для TNF- $\alpha$  - 21,17 пг/мл, 88% и 84% соответственно и для MMP-8 - 172,53 нг/мл, 80% и 87% соответственно.

Гистологическое исследование плаценты считается «золотым стандартом» для диагностики внутриутробной инфекции, но данное исследование и его результат можно получить только после родов [Pugni L и соавторы, 2015]. Некоторые исследования показали,

что только 5-10% случаев гистологического хориоамнионита диагностируются клинически [Han X и соавторы, 2019].

В нашем исследовании также частота клинического хориоамнионита была значительно ниже. И только лишь при гистологическом исследовании плаценты после родоразрешения выявлялся гистологический хориоамнионит у пациенток с экстремально ранними и ранними преждевременными родами. При чем чаще хориоамнионит развивался у пациенток с инвазивными методами коррекции.

Амниотическая жидкость является идеальной средой для исследования биомаркеров. Однако амниоцентез является инвазивной процедурой, проведение которой может привести к развитию осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода, что приводит к ограничению применения данного метода. Поэтому, учеными были предприняты попытки по разработке менее инвазивных методов взятия проб биомаркеров для облегчения диагностики.

Такую попытку предприняли в 2018 году E. Holmström и его коллеги. Они изучили корреляцию IL-6 и MMP-8 в амниотической жидкости и цервикальной слизи у беременных с целыми плодными оболочками и преждевременным излитием околоплодных вод в сроках 22-37 недель беременности. По результатам их исследования была выявлена корреляция между уровнем MMP-8 в амниотической и цервикальной жидкости у пациенток с целыми плодными оболочками. Высокие уровни IL-6 и MMP-8 в амниотической жидкости наблюдались при микробно-ассоциированном ИАВ, независимо от целостности плодных оболочек. А в цервикальном канале определялся более высокий уровень MMP-8 у беременных с микробно-ассоциированным воспалением и интактными плодными оболочками.

Уровень IL-6 и MMP-8 в цервикальной слизи не отражает точную их концентрацию в амниотической жидкости. Однако цервикальный уровень MMP-8 отражает ее концентрацию в амниотической жидкости при интактных плодных оболочках, в результате чего можно заподозрить развитие ИАВ.

В работе 2021 года E. Joо с соавторами определяли липополисахарид-связывающий белок (LBP), пентраксин-3, резистин и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) в плазме крови и амниотической жидкости с целью оценки риска развития ИАВ (асептического или микробно-ассоциированного) у наблюдаемых с преждевременным излитием вод. Помимо этого, в амниотической жидкости определяли IL-6 и IL-8.

Повышенный уровень LBP как в плазме крови, так и в амниотической жидкости были связаны с развитием ИАВ. Повышенный уровень пентраксина-3 и резистина в амниотической жидкости, но не в плазме крови, также были связаны с высоким риском ИАВ. И снижение уровня плазменного IGFBP-3 свидетельствовало об асептическом ИАВ. Таким образом, LBP и IGFBP-3 материнской плазмы являются потенциальными биомаркерами для неинвазивной

идентификации асептического ИАВ. В амниотической жидкости все исследуемые маркеры могут быть вовлечены при микробно-ассоциированном воспалении у беременных с преждевременным излитием вод.

Состав цервикальной жидкости отражает локальную местную биохимическую среду гестационных тканей [Amabebe E и соавторы, 2018]. Наряду с достаточно высокой чувствительностью метода забор цервикальной слизи является минимально инвазивной процедурой и практически не представляет угрозы, как для матери, так и для плода.

Одним из известных и доступных на данный момент неинвазивных диагностических тестов является фетальный фибронектин (fFN) в цервикальной жидкости. Однако его чувствительность и специфичность снижаются в разы при неправильном заборе материала, а также при наличии патологических примесей в цервикальной слизи и реализации интраамниальной инфекции [Park S и соавторы, 2020].

Основной причиной развития спонтанных преждевременных родов считается избыточная иммунная реакция организма матери на патогенную микрофлору влагалища, и как следствие восходящую инфекцию. Иммунный ответ заключается в активации воспалительного каскада в гестационных тканях и секреции провоспалительных цитокинов [Amabebe E и соавторы, 2018; Dekker GA и соавторы, 2018].

В связи с этим, в 2018 году E. Amabebe и его коллеги провели исследование, в котором производили забор цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН с целью определения fFN и 10 различных цитокинов, среди которых были IL-6 и IL-8. Совместно данные маркеры должны с большей вероятностью спрогнозировать развитие преждевременных родов. Авторы выявили, что наилучшим предиктором является высокий уровень IL-1 $\beta$  в цервикальной слизи, который коррелировал с величиной fFN.

В нашем исследовании мы сравнили уровни маркеров ИАВ у пациенток с ИЦН до проведения коррекции с группой контроля (неосложненная беременность), а также провели корреляционный анализ между уровнями исследуемых маркеров и последующим родоразрешением, и получили обратную связь - при увеличении уровня маркеров ИАВ в цервикальной жидкости ожидалось уменьшение срока последующего родоразрешения.

Подобное исследование было проведено в 2018 году S. Park и соавторами, в котором изучали прогностическую ценность цервикальных маркеров в прогнозировании преждевременных родов. В проспективном исследовании изучались концентрации 13 цитокинов в цервикальной слизи: макрофагальные белки воспаления (MIP-1 $\alpha$  и 1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины (IL-4, 5, 6, 7, 8, 10, 13, 17 $\alpha$ ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и фетальный фибронектин (fFN) у пациенток с преждевременными и своевременными родами.

При сравнении уровни 3 цитокинов (MIP-1 $\alpha$ , IL-6 и IL-17 $\alpha$ ) были значительно выше у пациенток с последующим родоразрешением до 34 недель ( $p = 0,028$ ;  $p = 0,002$  и  $p = 0,018$  соответственно).

При проведении корреляционного анализа статистически значимую взаимосвязь выявили между MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-6, IL-7 и последующим сроком родоразрешения ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,010$ ;  $p=0,035$  и  $p=0,041$  соответственно).

Наилучшими прогностическими качествами по результатам исследования обладали IL-6 и IL-17 $\alpha$ , для них был проведен ROC-анализ. Чувствительность для данных маркеров составила по 80% и 75%, а их специфичность - 65% и 69% соответственно. При этом чувствительность для fFN была значительно ниже - 33%, а специфичность - и 95%. То есть IL-6 и IL-17 $\alpha$  показали большую чувствительность, чем более часто используемый маркер fFN.

В нашем исследовании при оценке прогностической ценности маркеров ИАВ в основной группе пациенток, мы также получили высокую чувствительность и специфичность для каждого из маркеров (IL-6 - 100,0% и 92,1%; IL-8 – 89,5% и 84,2%; MMP-8 – 93% и 71,1% соответственно).

Это еще раз указывает на то, что данные маркеры могут быть использованы в качестве прогностических для прогнозирования риска развития экстремально ранних и ранних преждевременных родов у пациенток с ИЦН.

В исследовании 2016 года E.Y. Jung и его коллеги изучили концентрации IL-6, IL-8 и IL-1 $\beta$  в цервикальной слизи у пациенток с короткой шейкой матки. По результатам исследования наилучшими предикторами развития преждевременных родов в течение ближайших 7 дней после взятия биоматериала являются концентрации IL-6 и IL-8.

В другой работе проводили оценку уровней витамин-Д-связывающего белка (VDBP), IL-8, MMP-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1) и связанный белок из семейства Dickkopf (DKK3) в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН. У беременных с преждевременными родами до 32 недель достоверно выше были следующие маркеры: VDBP, TIMP-1 и DKK3. А с более высокой точностью прогнозировать наступление спонтанных преждевременных родов позволяет сочетание данных маркеров с клиническими факторами риска [Yoo HN и соавторы, 2017].

ИАВ встречается более чем в 50% у пациенток с ИЦН и пролабированием плодных оболочек и связано с худшими акушерскими и перинатальными исходами [Lee KN и соавторы, 2022].

Клинически важно определить является ли инвазивный метод коррекции полезным у пациенток с высокими уровнями маркеров ИАВ, так как вероятнее всего у данных пациенток уже имеется ИАВ.

В нашем исследовании мы определили пороговые величины  $IL - 6 \geq 11,1$  пг/мл,  $IL - 8 \geq 275,4$  пг/мл и  $MMP-8 \geq 26,1$  нг/мл в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН, при которых высок риск реализации инфекционно-воспалительных процессов в гестационных тканях и неблагоприятные исходы беременности (экстремально ранние и ранние преждевременные роды). При этом наибольшая частота гистологического хориоамнионита отмечена именно в группах с инвазивными методами коррекции ИЦН (36,7% при хирургической коррекции и 51,5% - при коррекции акушерским pessarium).

Считается, что экстренный серкляж у пациенток с ИАВ неэффективен, поскольку у таких беременных в скором времени наблюдается развитие спонтанных преждевременных родов, разрыв плодных оболочек и/или хориоамнионит. Поэтому некоторые ученые не рекомендуют проводить инвазивную коррекцию данным пациенткам [Lee KN и соавторы, 2022].

Ранее мы провели ретроспективный сравнительный анализ эффективности применения цервикального серкляжа, акушерского pessarium и препаратов прогестерона у беременных с ИЦН. По полученным данным, в группе пациенток с коррекцией цервикальным серкляжем и акушерским pessarium удалось пролонгировать беременность до более благоприятных сроков. Эффективность этих методов была статистически сопоставима по акушерским и перинатальным исходам. А в группе коррекции препаратами прогестерона отмечалась более высокая частота неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Частота поздних самопроизвольных выкидышей и экстремально ранних преждевременных родов была крайне высока. Однако беременные, включенные в данную группу, изначально имели более высокие риски развития преждевременных родов [Песегова С.В. и соавторы, 2022].

Во втором нашем ретроспективном исследовании мы оценили эффективность коррекции ИЦН цервикальным серкляжем и акушерским pessarium и исходы беременности у пациенток в группах с преждевременными родами в анамнезе и без них. Проведенное нами исследование показывает, что применение цервикального серкляжа и акушерского pessarium с целью коррекции ИЦН имеет сходную эффективность, как в группе беременных с преждевременными родами, так и в группе без них. Следовательно, метод коррекции (серкляж или pessarium) не имеет определяющего значения при коррекции ИЦН у пациенток в отсутствие инфекционного фактора по данным бактериологического исследования и при одновременном применении препаратов прогестерона [Тимохина Е.В. и соавторы, 2021]. Однако проведение только лишь бактериологического исследования содержимого цервикального канала недостаточно, чтобы оценить наличие или отсутствие ИАВ и правильно принять решение о выборе метода коррекции.

Недавнее исследование К.Ж. Oh и соавторов (2019 год) показало, что выявленное ИАВ, как асептическое, так и микробно-ассоциированное, у пациенток с ИЦН достаточно хорошо поддается лечению антибактериальными препаратами (цефтриаксон, кларитромицин и метронидазол), что позволяет пролонгировать беременность до 34 недель и более. Данные препараты обладают высокой трансплацентарной скоростью прохождения через плацентарный барьер, а также имеют разнонаправленное действие. Цефтриаксон воздействует на аэробную флору, метронидазол – на анаэробные бактерии, которые достаточно часто встречаются при интраамниальной инфекции, при этом трудно идентифицируются с помощью стандартных методов культивирования. Кларитромицин эффективен в отношении *Ureaplasma* – часто выявляемой в амниотической жидкости у пациенток с преждевременными родами. При этом успех лечения ИАВ с помощью данной комбинации антибактериальных препаратов достигает 60%.

Эти результаты свидетельствуют о том, что необходимо проводить поиск маркеров ИАВ в различных биологических жидкостях для выявления наличия ИАВ. В последующем данные маркеры могут иметь клиническое значение при принятии решения о коррекции ИЦН (инвазивные методы либо консервативное ведение с применением антибактериальных препаратов).

Например, по мнению S.P. Monsanto и его коллег проведение цервикального серкляжа значительно снижает уровень провоспалительных цитокинов в цервикальной жидкости и тем самым снижает местную воспалительную реакцию. В своем исследовании авторы определяли уровень IL-1 $\beta$ , 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 и 13, TNF- $\alpha$ , MCP-1, G-CSF и  $\gamma$ -интерферона (IFN $\gamma$ ) в цервикальной слизи и сыворотке крови у пациенток перед хирургической коррекцией ИЦН и после нее. Уровни исследуемых маркеров были выше в цервикальной слизи по сравнению с группой контроля. В сыворотке крови концентрации маркеров у пациенток с ИЦН и контрольной группы не отличались. У пациенток после проведенной хирургической коррекции ИЦН уровни IL-1 $\beta$ , 6, 8 и MCP-1 в цервикальной жидкости значительно снизились, а в сыворотке крови остались на том же уровне. Недостаток данного исследования в том, что приведена небольшая выборка пациенток (всего 28 наблюдаемых) [Monsanto SP и соавторы, 2017].

В 2004 году К.У. Lee и соавторы изучали концентрации релаксина и IL-6 в амниотической жидкости и их прогностическую ценность в исходе экстренного серкляжа у пациенток с ИЦН. По результатам их исследования, уровень IL-6 был намного выше у беременных с ИЦН, по сравнению с нормально протекающей беременностью (5459,1 пг/мл против 50,4 пг/мл,  $p < 0,001$ ). Уровень релаксина статистически не отличался в исследуемых группах. При проведении линейного регрессионного анализа выявлена значительная обратная



связь: чем выше уровень IL-6, тем короче период от момента проведения цервикального серкляжа до родоразрешения ( $r=-0,62$ ;  $p < 0.001$ ).

Авторы пришли к выводу, что IL-6 значительно выше у пациенток с ИЦН, что говорит о наличии субклинического воспаления, которое способствует прогрессированию укорочения шейки матки. Кроме того, повышенный уровень IL-6 в амниотической жидкости является предиктором неблагоприятного исхода при проведении хирургической коррекции – интервал между коррекцией и родами короче при высоких концентрациях IL-6.

В другом исследовании определяли уровень IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пациенток с ИЦН для определения успешности проведения экстренного серкляжа. Уровень IL-6 был выше у пациенток с ИЦН по сравнению с группой контроля. Однако разницы в концентрациях данного маркера при оценке успешности проведения хирургической коррекции выявлено не было [Endres LK и соавторы, 2004].

Еще одно исследование 2021 года автора K. Dan и других описывает анализ 40 различных белков в плазме крови у пациенток с ИЦН. Обнаружено, что уровни белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-2 (IGFBP-2), специфического  $\beta$ 1-гликопротеина, связанного с беременностью (PSG4) и белка, распознающего пептидогликаны-2 (PGLYRP2) были значительно повышены, а концентрации рецепторов ростовых факторов гепатоцитов (MET) и латексина (LXN) наоборот снижены у пациенток с неудачной хирургической коррекцией ИЦН и преждевременными родами до 33 недель. Далее с помощью пошаговой регрессии была разработана панель, включающая несколько биомаркеров: IGFBP-2, PSG4 и LXN. Прогностическая ценность совокупности данных маркеров предсказывала неблагоприятный исход беременности после хирургической коррекции ИЦН.

В 2022 году K.N. Lee и коллеги провели исследование воспалительных и ангиогенных медиаторов в амниотической жидкости с прогностической оценкой исхода беременности при проведении экстренного цервикального серкляжа у пациенток с ИЦН. Выявлено, что пентраксин-3, релаксин и рецептор для конечных продуктов гликирования (RAGE) являются прогностически ценными биомаркерами при прогнозировании неблагоприятного исхода после проведения экстренного серкляжа.

Таким образом, высокая доля неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов при ИЦН вероятнее всего связана с инфекционно-воспалительными процессами в материнско-плодово-плацентарном комплексе. Несмотря на проводимую коррекцию ИЦН доля экстремально ранних и ранних преждевременных родов остается достаточно высокой. С помощью дополнительных методов диагностики цервикальной жидкости на маркеры ИАВ становится возможным персонифицированно подойти к тактике ведения беременных с ИЦН.

Метод диагностики является неинвазивным и малотравматичным, что позволяет его использовать в ежедневной акушерской клинической практике.

При выявлении высоких уровней  $IL - 6 \geq 11,1$  пг/мл,  $IL - 8 \geq 275,4$  пг/мл и  $MMP-8 \geq 26,1$  нг/мл инвазивная коррекция нецелесообразна, ввиду высокого риска реализации имеющегося инфекционно-воспалительного процесса.

Концентрации  $IL - 6 \leq 8,0$  пг/мл,  $IL - 8 \leq 237,5$  пг/мл и  $MMP-8 \leq 15,3$  нг/мл свидетельствуют о низком риске реализации инфекционно-воспалительных процессов и как следствие более благоприятных исходах беременности. Следовательно, данных беременных возможно вести консервативно, без применения инвазивных методов коррекции.

При получении промежуточных концентраций маркеров ИАВ возможна хирургическая коррекция ИЦН, либо установка акушерского pessaria.

Исследование цервикальной жидкости у беременных с ИЦН позволяет персонализированно подойти к выбору тактики ведения беременности и методу коррекции ИЦН с учетом риска инфекционно-воспалительных процессов и индивидуального риска преждевременного прерывания беременности.

## ВЫВОДЫ

1. Частота преждевременного прерывания беременности у пациенток с ИЦН, несмотря на проводимую ее коррекцию, остается достаточно высокой и, по данным нашего исследования, составляет 60%, из них на долю экстремально ранних и ранних преждевременных родов приходится 35,8%. При этом частота ИАВ (хориоамнионита) у беременных с ИЦН достигает 38,9%, из них только лишь в 7,4% случаев отмечаются клинические проявления хориоамнионита.

2. Уровень маркеров ИАВ (IL-6, IL-8 и MMP-8) в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН статистически значимо выше, чем у беременных при отсутствии признаков ИЦН: 8,1 пг/мл против 4,9 пг/мл; 202,6 пг/мл против 70,4 пг/мл 16,7 нг/мл против 10,1 нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ).

3. Согласно проведенному корреляционному анализу выявлена обратная, высокой тесноты, статистически значимая взаимосвязь между уровнями IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН и сроком наступления родов. То есть при увеличении уровня маркеров ИАВ (IL-6, IL-8, MMP-8) в цервикальной жидкости следует ожидать более раннего наступления преждевременных родов.

4. В результате исследования установлены пороговые значения маркеров ИАВ до проведения коррекции ИЦН, которые указывают на высокий риск последующих ранних и экстремально ранних ПР у пациенток с ИЦН независимо от выбранного метода коррекции. Пороговыми величинами являются:

- для IL-6 – 10,60 пг/мл (Se 100% и Sp 92,1%);
- для IL-8 – 237,50 пг/мл (Se 89,5% и Sp 84,2%);
- для MMP-8 – 26,10 нг/мл (Se 93% и Sp 71,1%).

5. Детальный анализ течения и исхода беременности, гистологического исследования плаценты, уровней IL-6, IL-8, MMP-8 в группах различных методов коррекции ИЦН позволил установить пороговые величины для принятия решения о выборе метода коррекции. Уровень маркеров ИАВ в цервикальной жидкости коррелирует с частотой развития инфекционно-воспалительных процессов, в частности клинического и гистологического хориоамнионита. Следовательно, при определении концентрации IL-6  $\geq 11,1$  пг/мл, IL-8  $\geq 275,4$  пг/мл и MMP-8  $\geq 26,1$  нг/мл в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН высок риск инфекционно-воспалительного процесса в гестационных тканях и проведение инвазивной коррекции нецелесообразно. При выявлении концентраций IL-6  $\leq 8,0$  пг/мл, IL-8  $\leq 237,5$  пг/мл и MMP-8  $\leq 15,3$  нг/мл отмечаются благоприятные сроки родоразрешения, поэтому проведение инвазивной коррекции ИЦН не показано.

6. При определении промежуточных уровней маркеров ИАВ (IL-6 в пределах 8,0 - 11,1 пг/мл; IL-8 в пределах 237,5 - 275,4 пг/мл; и ММР-8 в пределах 15,3 - 26,1 нг/мл) у пациенток с ИЦН равнозначно могут быть использованы инвазивные методы коррекции (цервикальный серкляж или акушерский pessary) на фоне препаратов прогестерона согласно клинической ситуации и утвержденным клиническим рекомендациям.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В рамках персонализированного выбора метода коррекции ИЦН у беременных с целью прогнозирования экстремально ранних и ранних преждевременных родов (< 32 недель гестации) и профилактики развития инфекционно-воспалительного процесса в качестве дополнительного неинвазивного метода диагностики следует проводить определение в цервикальной жидкости следующих маркеров ИАВ: IL-6, IL-8 и MMP-8;

2. Исследование маркеров ИАВ в цервикальной жидкости позволило разработать персонализированный подход к ведению беременных с ИЦН, избежать неоправданных инвазивных вмешательств (что может способствовать реализации инфекционно-воспалительного процесса и ухудшить акушерские и перинатальные исходы) в пользу консервативного метода ведения пациенток;

3. Концентрации IL-6  $\geq 11,1$  пг/мл, IL-8  $\geq 275,4$  пг/мл и MMP-8  $\geq 26,1$  нг/мл в цервикальной жидкости у пациенток с ИЦН отражают высокий риск реализации инфекционно-воспалительного процесса в гестационных тканях. Следовательно, при превышении данных концентраций проводить инвазивную коррекцию ИЦН (цервикальный серкляж и акушерский пессарий) нецелесообразно. Превышение данных значений концентраций маркеров ИАВ служит основанием для консервативного ведения пациенток с ИЦН с применением препаратов микронизированного прогестерона и антимикробных препаратов;

4. Концентрации IL-6  $\leq 8,0$  пг/мл, IL-8  $\leq 237,5$  пг/мл и MMP-8  $\leq 15,3$  нг/мл в цервикальной жидкости свидетельствуют о низком риске реализации инфекционно-воспалительного процесса коррелируют с благоприятными сроками родоразрешения ( $\geq 32$  недель) и перинатальными исходами. При данных концентрации маркеров проведение инвазивной коррекции ИЦН не показано. Целесообразен консервативный подход с использованием препаратов микронизированного прогестерона;

5. При определении промежуточных концентраций маркеров ИАВ в цервикальной жидкости (IL-6 в пределах 8,0 - 11,1 пг/мл, IL-8 в пределах 237,5 - 275,4 пг/мл и MMP-8 в пределах 15,3 - 26,1 нг/мл) у пациенток с ИЦН рекомендовано сочетанное использование инвазивных методов коррекции посредством как цервикального серкляжа, так и акушерского пессария в равнозначной степени, на фоне применения препаратов микронизированного прогестерона (согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ);

6. Если какая-либо из концентраций маркеров ИАВ отличается от полученных пороговых величин, то наиболее значимым показателем в аспекте принятия решения о выборе метода коррекции ИЦН следует признать концентрацию IL-6 в цервикальной жидкости.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВПЧ – вирус папилломы человека

ИАВ – интраамниальное воспаление

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ПР – преждевременные роды

ПЭ – преэклампсия

РДС – респираторный дистресс-синдром

95% ДИ – 95% доверительный интервал

IL – интерлейкин

ММР – матриксная металлопротеиназа

PNV – отрицательная прогностическая ценность результата

PPV – положительная прогностическая ценность результата

$Q_1 - Q_3$  - интерквартильный размах

Se – чувствительность

Sr – специфичность

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалова, О. Н. Акушерские пессарии в клинической практике / О. Н. Беспалова, Г. С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 2. – С. 97-107. doi: 10.17816/JOWD64297-107.
2. Беспалова, О. Н. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О. Н. Беспалова, Г. С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 157-168. doi: 10.17816/JOWD663157-168..
3. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова, Н. А. Шешукова, И. М. Боровков // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 64-69. doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069.
4. Возможности прогнозирования преждевременных родов путем определения содержания митохондриальной ДНК и структурно-функционального белка VDAC1 / В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, М. Ю. Высоких [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 58-65. doi: 10.18565/aig.2021.3.58-65.
5. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты ретроспективного исследования / Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков, С. В. Песегова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 86-93. doi: 10.18565/aig.2021.8.86-92.
6. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин истмико-цервикальной недостаточности / Л. И. Кох, Л. П. Назаренко, Ж. В. Цуканова, И. В. Сатышева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 4. – С. 45-49.
7. Долгушина, В. Ф. Истмико-цервикальная недостаточность и генитальная инфекция / В. Ф. Долгушина, Е. С. Алиханова, Е. Д. Графова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 8. – С. 77-87. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-77-87.
8. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности / Л. И. Кох, Л. П. Назаренко, Ж. В. Цуканова, И. В. Сатышева // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 4-2. – С. 74-76.
9. Истмико-цервикальная недостаточность: Современные аспекты диагностики и тактики ведения (обзор литературы) / Н. М. Мамедалиева, В. Д. Ким, А. Т. Мустафазаде [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 10-14.
10. Клинические рекомендации. Истмико-цервикальная недостаточность / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 54 с.
11. Клинические рекомендации. Преждевременные роды / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 42 с.

12. Комплексный подход к ведению пациенток с применением акушерского пессария у беременных группы высокого риска по преждевременным родам / С. В. Баринов, И. В. Шамина, О. В. Лазарева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 93-100.
13. Лапароскопический серкляж при истмико-цервикальной недостаточности, вызванной ранее перенесенными операциями на шейке матки / М. А. Курцер, О. В. Азиев, А. В. Панин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 58-62. doi: 10.18565/aig.2017.5.58-62.
14. Назарова, А. О. Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 82-86. doi: 10.18565/aig.2019.9.82-86.
15. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» / Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20.10.2020.
16. Опыт ведения беременных группы высокого риска по преждевременным родам с применением акушерского круполообразного пессария и серкляжа / С. В. Баринов, Н. В. Артымук, О. Н. Новикова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 140-148. doi: 10.18565/aig.2019.1.140-148.
17. Оценка эффективности современных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности / К. Р. Агруц, Н. М. Пасман, А. А. Степанова [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 2. – С. 16-20. doi: 10.17513/srms.1091.
18. Песегова, С. В. Анализ эффективности методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты когортного исследования / С. В. Песегова, Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 33-40. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-1-33-40.
19. Преждевременные роды / Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 56-79.
20. Савельева, Г. М. Мой взгляд на современное состояние акушерства и перинатологии / Г. М. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 7-13. doi: 10.17116/rosakush2019190217.
21. Сверхранные преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Г. Б. Мальгина, А. Ф. Фассахова, Т. Б. Третьякова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 44-49. doi: 10.18565/aig.2018.5.44-49.
22. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей / Р. И. Шалина, Д. С. Спиридонов, О. А. Латышкевич [и др.] // Вопросы гинекологии,



- акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 54-62. doi: 10.20953/1726-1678-2018-2-54-61.
23. Сравнительный анализ эффективности хирургической и консервативной тактики у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью при пролабировании плодного пузыря / В. Б. Цхай, А. Ю. Дудина, Е. Э. Кочетова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 6. – С. 63-69. doi: 10.18565/aig.2019.6.63-69.
24. Тетруашвили, Н. К. Ведение пациенток с пролабированием плодного пузыря при истмико-цервикальной недостаточности / Н. К. Тетруашвили, А. К. Милушева, А. А. Агаджанова // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2017. – № 4(18). – С. 37-40.
25. Тетруашвили, Н. К. Истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря: новые возможности терапии / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова, А. К. Милушева // *Медицинский совет*. – 2015. – № 20. – С. 50-53.
26. Течение и исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности (Обзор литературы) / А. С. Джумагалиева, Р. М. Раева, И. А. Жетписбаева [и др.] // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2013. – № 4-1. – С. 28-31.
27. Тимохина, Е. В. Роль иммунологических маркеров в прогнозировании течения и исходов беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков, С. В. Песегова // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – № 10. – С. 50-57. doi: 10.18565/aig.2022.10.50-57.
28. Цхай, В. Б. Возможности хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря / В. Б. Цхай // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 9. – С. 5-11. doi: 10.18565/aig.2016.9.5-11.
29. Яковлева, О. В. Современные представления о возможности коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О. В. Яковлева, Т. Н. Глухова, И. Е. Рогожина // *Казанский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 100, № 2. – С. 264-269. doi: 10.17816/KMJ2019-264.
30. A comparison of pregnancy outcome of modified transvaginal cervicoisthmic cerclage performed prior to and during pregnancy / M. Wei, X. Jin, T. C. Li [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2018. – Vol. 297. – № 3. – P. 645–652. doi: 10.1007/s00404-017-4636-x.
31. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2014. – Vol. 71. – № 4. – P. 330–358. doi: 10.1111/aji.12189.

32. Abdominal cerclage for the treatment of recurrent cervical insufficiency: laparoscopy or laparotomy? / J. F. Carter, D. E. Soper, L. M. Goetzl, J. Van Dorsten // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2009. – Vol. 201. – № 1. – P. 1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.033.
33. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency / ACOG Committee // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 123. – P. 372-379. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
34. Agrawal, V. Intrauterine infection and preterm labor / V. Agrawal, E. Hirsch // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 17. – №1. – P. 12-19. doi: 10.1016/j.siny.2011.09.001.
35. Amniocentesis for selection before rescue cerclage / J. K. Mays, R. Figueroa, J. Shah [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 95. – № 5. – P. 652-655. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00633-x.
36. An elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 level at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for spontaneous preterm delivery / B. H. Yoon, S. Y. Oh, R. Romero [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2001. – Vol. 185. – № 5. – P. 1162–1167. doi: 10.1067/mob.2001.117678.
37. Arabin, H. Pessartherapie (therapy with pessaries) / H. Arabin. // New York (NY): Thieme. – 1991. – P. 263-276.
38. Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? / B. M. Mercer, C. A. Macpherson, R. L. Goldenberg [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2006. – Vol. 194. – № 4. – P. 1176-1184. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.069.
39. Association of Chorioamnionitis with Aberrant Neonatal Gut Colonization and Adverse Clinical Outcomes / K. Puri, D. H. Taft, N. Ambalavanan [et al.] // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11. – № 9. – P. e0162734. doi: 10.1371/journal.pone.0162734.
40. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome / X. Han, H. Du, Y. Cao [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2021. – Vol. 34. – № 5. – P. 794-802. doi: 10.1080/14767058.2019.1618824.
41. Benson, R. C. Transabdominal cervico uterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency / R. C. Benson, R. B. Durfee // *Obstetrics and gynecology*. – 1965. – Vol. 25. – P. 145-155.
42. Best practice in maternal-fetal medicine / Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine; International Federation of Gynecology and Obstetrics // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol. 128. – № 1. – P. 80-82. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.10.011.

43. Bieber, K. B. Cervical Cerclage / K. B. Bieber. // Pubmed: [электронный ресурс]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809358/>.
44. Brown, R. Cervical insufficiency and cervical cerclage / R. Brown, R. Gagnon, M. F. Delisle // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC*. – 2013. – Vol. 35. – № 12. – P. 1115-1127. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7.
45. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis / V. Berghella, T. J. Rafael, J. M. Szychowski [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2011. – Vol. 117. – № 3. – P. 663-671. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca847.
46. Cervical and Amniotic Fluid Matrix Metalloproteinase-8 and Interleukin-6 Concentrations in Preterm Pregnancies with or without Preterm Premature Rupture of Membranes / E. Holmström, T. Myntti, T. Sorsa [et al.] // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2019. – Vol. 46. – № 2. – P. 103-110. doi: 10.1159/000493207.
47. Cervical cerclage placement decreases local levels of proinflammatory cytokines in patients with cervical insufficiency / S. P. Monsanto, S. Daher, E. Ono [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2017. – Vol. 217. – № 4. – P. 455.e1–455.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.024.
48. Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix / I. Sundtoft, J. Langhoff-Roos, P. Sandager [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 96. – № 8. – P. 984–990. doi: 10.1111/aogs.13143.
49. Cervical pessary for preterm twin pregnancy in women with a short cervix / D. U. Jung, M. J. Choi, S. Y. Jung, S. Y. Kim // *Obstetrics & gynecology science*. – 2020. – Vol. 63. – № 3. – P. 231-238. doi: 10.5468/ogs.2020.63.3.231.
50. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis / G. Saccone, A. Ciardulli, S. Xodo [et al.] // *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. – 2017. – Vol. 36. – № 8. – P. 1535–1543. doi: 10.7863/ultra.16.08054.
51. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial / M. Goya, L. Pratcorona, C. Merced [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2012. – Vol. 379. – № 9828. – P. 1800-1806. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
52. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins) / M. Goya, L. la de Calle, L. Pratcorona [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol. 214. – № 2. – P. 145-152. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012.
53. Cervicoisthmio cerclage: transabdominal vs transvaginal approach / M. U. Witt, S. D. Joy, J. Clark [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2009. – Vol. 201. – № 1. – P. 105.e1–105.e1054. doi: 10.1016/j.ajog.2009.03.020.

54. Cervicovaginal fluid cytokines as predictive markers of preterm birth in symptomatic women / S. Park, Y. A. You, H. Yun [et al.] // *Obstetrics & gynecology science*. – 2020. – Vol. 63. – № 4. – P. 455–463. doi 10.5468/ogs.19131.
55. Changes in the Th1:Th2 cytokine bias in pregnancy and the effects of the anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy- $\Delta(12,14)$ -prostaglandin J2 / L. Sykes, D. A. MacIntyre, X. J. Yap [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 416739. doi: 10.1155/2012/416739.
56. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview / L. Pugni, C. Pietrasanta, B. Acaia [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2016. – Vol. 29. – № 9. – P. 1525–1529. doi: 10.3109/14767058.2015.1053862.
57. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes / B. H. Yoon, R. Romero, J. B. Moon [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2001. – Vol. 185. – №5. – P. 1130–1136. doi: 10.1067/mob.2001.117680.
58. Comparison of cerclage and pessary in prevention of preterm birth in twin pregnancies / N. Hajizadeh, N. Saharkhiz, S. Hosseini, B. Arabzadeh // *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. – 2020. – Vol. 34. – № 74. – P. 1-3. doi: 10.34171/mjiri.34.74.
59. Comparison of rapid MMP-8 and interleukin-6 point-of-care tests to identify intra-amniotic inflammation/infection and impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes / P. Chaemsaitong, R. Romero, N. Docheva [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2018. – Vol. 31. – № 2. – P. 228-244. doi: 10.1080/14767058.2017.1281904.
60. Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births / K. Ashford, N. R. Chavan, A. T. Wiggins [et al.] // *AJP reports*. – 2018. – Vol. 126. – № 2. – P. 113-120. doi: 10.1055/s-0038-1656534.
61. Cross, R. G. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence / R. G. Cross // *Lancet*. – 1959. – Vol. 274. – P. 127.
62. Development of a scoring system for predicting the risk of preterm birth in women receiving cervical cerclage / A. O. Odibo, C. Farrell, G. A. Macones, V. Berghella // *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. – 2003. – № 126. – P. 664-667. doi:10.1038/sj.jp.7211004.
63. Diagnosis of intraamniotic inflammation by measuring vaginal interleukin-6 in patients with cervical insufficiency: could amniocentesis be avoided? / D. M. Diago Muñoz, A. Martínez-Varea,

- A. Roca Prats [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians.* – 2022. – Vol. 35. – № 25. – P. 9303-9307. doi: 10.1080/14767058.2022.2029838.
64. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts / R. A. Word, X. H. Li, M. Hnat, K. Carrick // *Seminars in reproductive medicine.* – 2007. – Vol. 25. – № 1. – P. 69–79. doi: 10.1055/s-2006-956777.
65. Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis / Y. Liu, Y. Liu, R. Zhang [et al.] // *Annals of medicine.* – 2017. – Vol. 49. – № 1. – P. 1-10. doi: 10.1080/07853890.2016.1211789.
66. Effect of Cervical Cerclage on the Risk of Recurrent Preterm Birth after a Twin Spontaneous Preterm Birth / S. Kim, H. S. Park, H. Kwon [et al.] // *Journal of Korean medical science.* – 2020. – Vol. 35. – №11. – P. e66. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e66.
67. Endres, L. K. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of success after emergent cerclage / L. K. Endres, E. Y. Wang. // *American journal of perinatology.* – 2004. – Vol. 21. – № 8. – P. 477-481. doi: 10.1055/s-2004-835965.
68. Epidemiology and causes of preterm birth / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, R. Romero // *Lancet (London, England).* – 2008. – Vol. 371. – № 9606. – P. 75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
69. Ericson, J. E. Chorioamnionitis: implications for the neonate / J. E. Ericson, M. M. Laughon // *Clinics in perinatology.* – 2014. – Vol. 42. – № 1. – P. 155-165. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.011.
70. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency / K. J. Oh, R. Romero, J. Y. Park [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2019. – Vol. 221. – № 2. – P. 140.e1–140.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.017.
71. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy / L. Belo, A. Santos-Silva, S. Rocha [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* – 2005. – Vol. 123. – № 1. – P. 46-51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.02.022.
72. Genetic landscape of preterm birth due to cervical insufficiency: Comprehensive gene analysis and patient next-generation sequencing data interpretation / L. Volozonoka, D. Rots, I. Kempa [et al.] // *PloS one.* – 2020. – Vol. 15. – № 3. – P. e0230771. doi: 10.1371/journal.pone.0230771.
73. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth / V. Berghella, A. Roman, C. Daskalakis [et al.] // *Obstetrics and gynecology.* – 2007. – Vol. 110. – № 2. – P. 311-317. doi: 10.1097/01.AOG.0000270112.05025.1d.

74. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis / S. Chawanpaiboon, J. P. Vogel, A. B. Moller [et al.] // *The Lancet. Global health*. – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 37-46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
75. Green, E. S. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus / E. S. Green, P. C. Arck // *Seminars in immunopathology*. – 2020. – Vol. 42. – № 4. – P. 413-429. doi: 10.1007/s00281-020-00807-y.
76. House, M. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy / M. House, D. L. Kaplan, S. Socrate // *Seminars in perinatology*. – 2009. – Vol. 33. – № 5. – P. 300-307. doi: 10.1053/j.semperi.2009.06.002.
77. Human cervicovaginal fluid biomarkers to predict term and preterm labor / Y. J. Heng, S. Liong, M. Permezel [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2015. – Vol. 6. – № 151. – P. 1-18. doi: 10.3389/fphys.2015.00151.
78. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis / A. Li, S. Dubey, M. L. Varney [et al.] // *Journal of immunology*. – 2003. – Vol. 170. – № 6. – P. 3369-3376. doi: 10.4049/jimmunol.170.6.3369.
79. In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory? / C. Graham, R. Chooniedass, W. P. Stefura [et al.] // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12. – № 6. – P. e0177813. doi: 10.1371/journal.pone.0177813.
80. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery / R. M. Holst, I. Mattsby-Baltzer, U. B. Wennerholm [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 84. – № 6. – P. 551-557. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00708.x.
81. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome / E. Hatzidaki, D. Gourgiotis, A. Manoura [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 84. – № 7. – P. 632-638. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00747.x.
82. 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 // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2004. – Vol. 191. – № 3. – P. 784-789. doi: 10.1016/j.ajog.2004.04.019.
83. Interleukin-8 dysregulation is implicated in brain dysmaturation following preterm birth / G. Sullivan, P. Galdi, M. B. Cabez [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. – 2020. – Vol. 121. – № 90. – P. 311–318. doi: 10.1016/j.bbi.2020.09.007.
84. Interval Laparoscopic Transabdominal Cervical Cerclage (ILTACC) Using Needleless Mersilene Tape for Cervical Incompetence / Q. M. D. A. Alas, C. L. Lee, H. H. Kuo [et al.] //

- Gynecology and minimally invasive therapy. – 2020. – Vol. 9. – №3. – P. 145-149. doi: 10.4103/GMIT.GMIT\_90\_19.
85. Intra-Amniotic Infection and Sterile Intra-Amniotic Inflammation in Cervical Insufficiency with Prolapsed Fetal Membranes: Clinical Implications / M. Chalupska, M. Kacerovsky, J. Stranik [et al.] // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2021. – Vol. 48. – № 1. – P. 58-69. doi: 10.1159/000512102.
86. Laparoscopic Cerclage as a Treatment Option for Cervical Insufficiency / D. Bolla, L. Raio, S. Imboden, M. D. Mueller // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2015. – Vol. 75. – № 8. – P. 833-838. doi: 10.1055/s-0035-1557762.
87. Lash, A. F. Habitual abortion; the incompetent internal os of the cervix / A. F. Lash, S. R. Lash // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1950. – Vol. 59. – № 1. – P. 68-76. doi: 10.1016/0002-9378(50)90342-5.
88. Lesser, K. B. Transabdominal cerclage: a laparoscopic approach / K. B. Lesser, J. M. Childers, E. A. Surwit. // *Obstetrics and gynecology*. – 1998. – Vol. 91. – № 5. – P. 855-856. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00655-8.
89. Liubimova, A. I. Results of treatment of isthmo-cervical insufficiency by using double II-shaped lavsan suture on the cervix uteri / A. I. Liubimova, N. M. Mamedalieva // *Akusherstvo i ginekologiya*. – 1981. – № 40-3.
90. Maternal Plasma and Amniotic Fluid LBP, Pentraxin 3, Resistin, and IGFBP-3: Biomarkers of Microbial Invasion of Amniotic Cavity and/or Intra-amniotic Inflammation in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes / E. Joo, K. H. Park, Y. M. Kim [et al.] // *Journal of Korean medical science*. – 2021. – Vol. 36. – № 44. – P. e279. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e279.
91. 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. – № 1. – P. 41-44. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.05.011.
92. Matrix metalloproteinase-8 deficiency promotes granulocytic allergen-induced airway inflammation / M. M. Gueders, M. Balbin, N. Rocks [et al.] // *Journal of immunology*. – 2005. – Vol. 175. – № 4. – P. 2589-2597. doi: 10.4049/jimmunol.175.4.2589.
93. McDonald, I. A. Suture of the cervix for inevitable miscarriage / I. A. McDonald // *J Obstet Gynaecol Br Emp*. – 1957. – Vol. 64. – № 3. – P. 346-350. doi: 10.1111/j.1471-0528.1957.tb02650.x.
94. Measurement of Interleukin 8 in Cervicovaginal Fluid in Women With Preterm Premature Rupture of Membranes: A Comparison of Amniotic Fluid Samples / E. Y. Jung, K. H. Park, B. R. Han [et al.] // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2017. – Vol. 24. – № 1. – P. 142-147. doi: 10.1177/1933719116651149.
95. Membrane-bound matrix metalloproteinase-8 on activated polymorphonuclear cells is a potent, tissue inhibitor of metalloproteinase-resistant collagenase and serpinase / C. A. Owen, Z. Hu,

- C. Lopez-Otin, S. D. Shapiro // *Journal of immunology*. – 2004. – Vol. 172. – № 12. – P. 7791–7803. doi: 10.4049/jimmunol.172.12.7791.
96. Mid-gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth / E. Amabebe, D. R. Chapman, V. L. Stern [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2018. – Vol. 126. – P. 1–10. doi: 10.1016/j.jri.2018.01.001.
97. Mor, G. The immune system in pregnancy: a unique complexity / G. Mor, I. Cardenas // *American journal of reproductive immunology*. – 2010. – Vol. 63. – № 6. – P. 425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
98. Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage / S. Shimada, R. Nishida, M. Takeda [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2006. – Vol. 56 – № 3. – P. 193–200. doi: 10.1111/j.1600-0897.2006.00417.x.
99. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix ( $\leq 15$  mm) / E. Y. Jung, K. H. Park, S. Y. Lee [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2015. – Vol. 292. – № 3. – P. 579–587. doi: 10.1007/s00404-015-3684-3.
100. Non-invasive prediction of preterm birth in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix ( $\leq 25$  mm) by measurement of biomarkers in the cervicovaginal fluid / H. N. Yoo, K. H. Park, E. Y. Jung [et al.] // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12. – № 7. – P. e0180878. doi: 10.1371/journal.pone.0180878.
101. Nour, N. M. Premature delivery and the millennium development goal / N. M. Nour // *Reviews in obstetrics & gynecology*. – 2012. – Vol. 5. – № 2. – P. 100–105.
102. Obstetrical outcomes of emergency compared with elective cervical cerclage / O. Gluck, Y. Mizrachi, S. Ginath [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2017. – Vol. 30. – № 14. – P. 1650–1654. doi: 10.1080/14767058.2016.1220529.
103. Park, J. C. Upregulated amniotic fluid cytokines and chemokines in emergency cerclage with protruding membranes / J. C. Park, D. J. Kim, J. Kwak-Kim // *American journal of reproductive immunology*. – 2011. – Vol. 66. – № 4. – P. 310–319. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.00991.x.
104. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis / M. Mönckeberg, R. Valdés, J. P. Kusanovic [et al.] // *Journal of perinatal medicine*. – 2019. – Vol. 47. – № 5. – P. 500–509. doi: 10.1515/jpm-2018-0388.



105. Patients with an asymptomatic short cervix / E. Vaisbuch, S. S. Hassan, S. Mazaki-Tovi [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2010. – Vol. 202. – № 5. – P. 433.e1-433.e8. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.007
106. Patients with an ultrasonographic cervical length  $\leq$  15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery / S. S. Hassan, R. Romero, S. M. Berry [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2000. – Vol. 182. – № 6. – P. 1458-1467. doi: 10.1067/mob.2000.106851.
107. Patterns of Systemic and Cervicovaginal Fluid Inflammatory Cytokines throughout Pregnancy / K. B. Ashford, N. Chavan, J. L. Ebersole [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2018. – Vol. 35. – № 5. – P. 455-462. doi: 10.1055/s-0037-1608677.
108. Prediction of emergency cerclage outcomes in women with cervical insufficiency: The role of inflammatory, angiogenic, and extracellular matrix-related proteins in amniotic fluid / K. N. Lee, K. H. Park, Y. M. Kim [et al.] // *PloS one*. – 2020. – Vol. 17. – № 5. – P. e0268291. doi: 10.1371/journal.pone.0268291.
109. Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor / E. Y. Jung, J. W. Park, A. Ryu [et al.] // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2015. – Vol. 42. – № 2. – P. 158-65. doi: 10.1111/jog.12882.
110. Prediktion, prevention och behandlingsmetoder [Preterm delivery: an overview on prediction, prevention and treatment] / B. Jacobsson, S. Saltvedt, A. K. Wikström [et al.] // *Lakartidningen*. – 2019. – Vol. 116 FSST.
111. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate / A. Humberg, I. Fortmann, B. Siller [et al.] // *Seminars in immunopathology*. – 2020. – Vol. 42. – № 4. – P. 451-468. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2.
112. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2014. – Vol. 72. – № 5. – P. 458–474. doi: 10.1111/aji.12296.
113. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E. B. Fonseca, E. Celik, M. Parra [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 357. – № 5. – P. 462-469. doi: 10.1056/NEJMoa067815.
114. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth / R. Romero, L. Yeo, P. Chaemsaihong [et al.] // *Seminars in fetal & neonatal medicine*. – 2014. – Vol. 19. – № 1. – P. 15–26. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.004.

115. Prognostic Markers for Chorioamnionitis: IL-6, TNF- $\alpha$ , and MMP-8 in Vaginally Obtained Amniotic Fluid / G. Balciuniene, V. Gulbiniene, I. Dumalakiene [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 5. – P. 1136. doi: 10.3390/jcm10051136.
116. Pro-inflammatory mediators in vaginal fluid and short cervical length in pregnancy / G. Sisti, S. Paccosi, A. Parenti [et al.] // *Bratislavske lekarske listy*. — 2020. — Vol. 121. — №4. — P. 278–281.
117. Proteomic identification of biomarkers in maternal plasma that predict the outcome of rescue cerclage for cervical insufficiency / K. Dan, J. E. Lee, D. Han [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16. – № 4. – P. 1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0250031.
118. Rationale and design of SuPPoRT: a multi-centre randomised controlled trial to compare three treatments: cervical cerclage, cervical pessary and vaginal progesterone, for the prevention of preterm birth in women who develop a short cervix / N. L. Hezelgrave, H. A. Watson, A. Ridout [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-10. doi: 10.1186/s12884-016-1148-9.
119. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women / G. A. Dekker, S. Y. Lee, R. A. North [et al.] // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7. – № 7. – P. 1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0039154.
120. Roman, A. Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors / A. Roman, A. Suhag, V. Berghella // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol. 59. – № 2. – P. 237–240. doi: 10.1097/GRF.000000000000184.
121. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science*. – 2014. – Vol. 345. – № 6198. – P. 760–765. doi: 10.1126/science.1251816.
122. Saigal, S. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood / S. Saigal, L. W. Doyle // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371 – № 9608. – P. 261-269. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60136-1.
123. Saridogan, E. Preconception laparoscopic transabdominal cervical cerclage for the prevention of midtrimester pregnancy loss and preterm birth: a single centre experience / E. Saridogan, O. P. O'Donovan, A. L. David // *Facts, views & vision in ObGyn*. – 2019. – Vol. 11 – № 1. – P. 43–48.
124. Scibetta, J. J. Laparoscopic transabdominal cervicoisthmic cerclage / J. J. Scibetta, S. R. Sanko, W. R. Phipps // *Fertility and sterility*. – 1998. – Vol. 69 – № 1. – P. 161–163. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00444-5.
125. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length / A. O. Odibo, V. Berghella, M. S. To [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2007. – Vol. 24. – № 1. – P. 55–60. doi: 10.1055/s-2006-958165.
126. Shirodkar, V. N. A New Method of Operative Treatment of Habitual Abortion / V. N. Shirodkar // *Antiseptic*. – 1955. – Vol. 52. – P. 299-300.

127. Soluble HLA-G concentrations in maternal blood and cervical vaginal fluid of pregnant women with preterm premature rupture of membranes / F. Beneventi, E. Locatelli, A. M. De [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2016. – Vol. 116. – P. 76-80. doi: 10.1016/j.jri.2016.05.004.
128. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaihong [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2015. – Vol. 28. – № 12. – P. 1394–1409. doi: 10.3109/14767058.2014.958463.
129. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2015. – Vol. 28. – № 11. – P. 1343–1359.
130. Thakur, M. Cervical Incompetence / M. Thakur // Pubmed: [электронный сайт]. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247829/>.
131. The cytokine network in women with an asymptomatic short cervix and the risk of preterm delivery / A. L. Tarca, W. Fitzgerald, P. Chaemsaihong [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2017. – Vol. 78. – № 3. – P. e12686. doi: 10.1111/aji.12686.
132. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tocolytic efficacy / L. Anderson, W. Martin, C. Higgins [et al.] // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2009. – Vol. 16. – № 11. – P. 1052-1061. doi: 10.1177/1933719109340926.
133. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency / S. E. Lee, R. Romero, C. W. Park [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2008. – Vol. 198. – № 6. – P. 633.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.047.
134. The occurrence of preterm delivery is linked to pregnancy-specific distress and elevated inflammatory markers across gestation / M. E. Coussons-Read, M. Lobel, J. C. Carey [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. – 2012. – Vol. 26. – № 4. – P. 650-659. doi: 10.1016/j.bbi.2012.02.009.
135. The pregnancy microbiome and preterm birth / E. Bayar, P. R. Bennett, D. Chan [et al.] // *Seminars in immunopathology*. – 2020. – Vol. 42. – № 4. – P. 487-499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w.
136. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity / A. M. Lynch, B. D. Wagner, J. K. Hodges [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2017. – Vol. 217. – № 3. – P. 354.e1-354.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.029.

137. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? / R. Romero, J. Espinoza, O. Erez, S. Hassan // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2006. – Vol. 194. – № 1. – P. 1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2005.12.002.
138. Therapeutic effect and safety of laparoscopic cervical cerclage for treatment of cervical insufficiency in first trimester or non-pregnant phase / Y. Chen, H. Liu, J. Gu, S. Yao // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2015. – Vol. 8. – № 5. – P. 7710-7718.
139. Timmons, B. Cervical remodeling during pregnancy and parturition / B. Timmons, M. Akins, M. Mahendroo // *Trends in endocrinology and metabolism*. – 2010. – Vol. 21. – № 6. – P. 353–361. doi: 10.1016/j.tem.2010.01.011.
140. Transvaginal cervicoisthmic cerclage using a polypropylene sling: pregnancy outcome / X. Deffieux, E. Faivre, M. V. Senat [et al.] // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2011. – Vol. 37. – № 10. – P. 1297-1302. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01514.x.
141. Use of complete blood count for predicting preterm birth in asymptomatic pregnant women: A propensity score-matched analysis / M. Ma, M. Zhu, B. Zhuo [et al.] // *J Clin Lab Anal*. – 2020. – Vol. 34. – № 8. – P. e23313.
142. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, F. E. Da [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 161–180. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
143. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, F. E. Da [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 219. – № 1. – P. 10-25. doi:10.1016/j.ajog.2018.03.028.
144. 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, M. E. Carreras [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 41. – №2. – P. 146-151. doi: 10.1002/uog.12300.
145. Van Lint, P. Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive / P. Van Lint, C. Libert // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2006. – Vol. 17. – № 4. – P. 217–223. doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.04.001.
146. Vink, J. Cervical etiology of spontaneous preterm birth / J. Vink, H. Feltovich // *Seminars in fetal & neonatal medicine*. – 2016. – Vol. 21. – № 2. – P. 106–112. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
147. Will cervicovaginal interleukin-6 combined with fetal fibronectin testing improve the prediction of preterm delivery? / N. LaShay, G. Gilson, G. Joffe [et al.] // *The Journal of maternal-*

fetal medicine. – 2000. – Vol. 9. – № 6. – P. 336-341. doi: 10.1002/1520-6661(200011/12)9:6<336::AID-MFM1003>3.0.CO;2-F.

148. Wood, S. L. Cerclage: Shirodkar, McDonald, and Modifications / S. L. Wood, J. Owen // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol. 59. – № 2. – P. 302–310. doi: 10.1097/GRF.0000000000000190.

149. Yamamoto, K. Extracellular regulation of metalloproteinases / K. Yamamoto, G. Murphy, L. Troeberg // *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology*. – 2015. – Vol. 44. – № 46. – P. 255–263. doi: 10.1016/j.matbio.2015.02.007.