

На правах рукописи



Песегова Светлана Вячеславовна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Тимохина Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Новикова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», отделение координации НИР и издательской деятельности института, руководитель отделения

Тетрашвили Нана Картлосовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-е акушерское отделение патологии беременности, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» сентября 2023 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из актуальных проблем современного акушерства как в социальном, так и в научном аспектах. Несмотря на развитие новых технологий и методов диагностики ПР существенного снижения их частоты во всем мире не происходит [Сухих Г.Т. и соавторы, 2018; Савельева Г.М., 2019; Назарова А.О. и соавторы, 2019].

В среднем частота ПР 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 ПР составляет 6% [Клинические рекомендации «Преждевременные роды», 2020].

Особого внимания заслуживают экстремально ранние и ранние ПР в связи с рождением недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела и высокой частотой перинатальной заболеваемости (с последующей инвалидизацией и дезадаптационными расстройствами) и смертности.

Одной из частых причин, вызывающих экстремально ранние и ранние ПР, является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – бессимптомное 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 ПР при ней происходит в 44-57% случаев, при этом на долю экстремально ранних ПР при ИЦН приходится около 40% [Тетруашвили Н.К. и соавторы, 2015; Долгушина В.Ф. и соавторы, 2021].

Основной причиной развития ИЦН и ПР считается наличие инфекционного агента. На сегодняшний день не оставляет сомнений связь ПР и интраамниального воспаления (ИАВ), частота которого при ИЦН достигает 80% [Новикова С.В. и соавторы, 2020]. Применение хирургического метода коррекции у таких пациенток приводит к плохим результатам, ввиду развития хориоамнионита, преждевременного разрыва плодных оболочек и ПР [Oh KJ и соавторы, 2019].

Хориоамнионит приводит к развитию синдрома воспалительной реакции плода и связан с более высокими показателями неонатальной заболеваемости 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 ИАВ 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].

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.

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 на практике 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.

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 персонифицированного подхода к выбору метода коррекции ИЦН.

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 персонифицированного подхода к ведению пациенток с данным осложнением беременности.

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 пациенток с ИЦН и у беременных без признаков ИЦН;
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 ММР-8 в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН, указывающее на высокий риск экстремально ранних и ранних ПР (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 ММР-8 в цервикальной жидкости достоверно выше у пациенток с ИЦН по сравнению с беременными без признаков ИЦН. Выявлена статистически значимая связь между уровнями IL-6, IL-8 и ММР-8 в цервикальной жидкости и сроком завершения беременности у данных пациенток. Доказано, что исследование уровней IL-6, IL-8 и ММР-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 ММР-8 в цервикальной жидкости, указывающие на высокий риск развития экстремально ранних и ранних ПР.

Теоретическая и практическая значимость работы

В процессе исследования установлено значение IL-6, IL-8 и ММР-8, как маркеров ИАВ и, как следствие, ПР у пациенток с ИЦН и различными методами ее коррекции. 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 ММР-8 в цервикальной жидкости могут быть применены в клинической практике при оказании акушерско-гинекологической помощи беременным с ИЦН при выборе метода ее коррекции.

Положения, выносимые на защиту

1. Концентрации маркеров ИАВ – IL-6, IL-8 и ММР-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 и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, областям исследования специальности: пункты 2 и 4.

Степень достоверности и апробация результатов работы

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

Материалы диссертации обсуждены и доложены на IX ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения - 2021» (Москва, 2021г.); XXIII Международном конгрессе “Здоровье и образование в XXI веке” «COVID-19» Вчера-Сегодня-Завтра (Москва, 2021г.); X юбилейной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2022» (Москва, 2022г.); XVII Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины. Современная перинатология: организация, технологии, качество (Москва, 2022г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 21 декабря 2022 года (протокол №6).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящего исследования успешно используются в лекционном и практическом курсах для обучающихся на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Разработанный алгоритм персонифицированного подхода к выбору метода коррекции ИЦН используется в клинической практике акушерских отделений Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ».

Личный вклад автора

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. Интерпретация полученных 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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сбор материала для исследования проводился на базе акушерского отделения патологии беременности №1 и №3 Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ» и гинекологического отделения Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ».

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

Проведено проспективное комплексное клинико-лабораторное и функциональное обследование 126 беременных. В соответствии с поставленными целью и задачами в ходе проспективного исследования сформированы 2 группы. Основная группа – 95 пациенток с ИЦН, в которой выделено 3 группы в зависимости от выбранного метода коррекции:

- 1-я группа – 30 пациенток с хирургическим методом коррекции;
- 2-я группа – 33 пациентки с коррекцией акушерским pessarium;
- 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 (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В исследование были включены пациентки с одноплодной самопроизвольно наступившей беременностью в возрасте старше 18 лет, от которых было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и проведение иммунологического анализа цервикальной жидкости, и соответствующие определенным критериям.

Критерии включения пациентов в исследование (основная группа):

- Выявленная ИЦН по данным УЗ-цервикометрии (длина шейки матки 25 мм и менее и/или расширение цервикального канала >10 мм на всем протяжении);
- Срок гестации от 18 недель до 26 недель 6 дней;
- Нормальная цитологическая картина шейки матки.

Критерии включения пациентов в исследование (контрольная группа):

- Срок гестации 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.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Многоплодная беременность;
- Беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий;
- Наличие хирургических вмешательств на шейке матки в анамнезе;
- Наличие фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (более 3 баллов по критериям Картера Вилкинсона в модификации Бейтона, индекс Варге <1,5);
- Наличие кровянистых 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 в настоящее время;
- Аутоиммунные заболевания.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

В результате наблюдения в зависимости от срока родов в каждой исследуемой группе было выделено по две подгруппы: первая подгруппа (А) – с родоразрешением до 32 недель; и вторая подгруппа (Б) – с родоразрешением после 32 недель. 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.

Всем беременным было проведено обследование и лечение (согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ), а также дополнительное исследование (IL-6, IL-8 и MMP-8 в цервикальной жидкости). Там, где получены статистически значимые различия по уровню маркеров ИАВ была построена прогностическая модель для определения пороговых величин, указывающих на благоприятный исход беременности (роды после 32 недель).

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

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 2.6.7 и IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты собственных исследований

Акушерские исходы беременности в исследуемых группах

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 1).

Таблица 1 – 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)	-
ПР	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)

У 7 (7,4%) пациенток основной группы роды осложнились развитием клинического хориоамнионита, в контрольной группе данного осложнения не наблюдалось.

Дополнительно всем пациенткам было проведено гистологическое исследование последа после родов. Следует отметить, что при гистологическом исследовании последа у 37 (38,9%) пациенток основной группы с ПР 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. То есть, хориоамнионит по гистологическим признакам выявляется в 5,2 раза чаще по сравнению с его клиническими проявлениями по данным нашего исследования (рисунок 2).



Рисунок 2 – Частота клинического и гистологического хориоамнионита в основной группе

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.

Сравнение маркеров интраамниального воспаления у обследованных беременных

Для подтверждения прогностической ценности выбранных маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, мы провели сравнение уровней IL-6, IL-8 и MMP-8 в исследуемых группах. В результате чего были установлены значимые статистические различия (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень IL-6, IL-8 и MMP-8 в исследуемых группах

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

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

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 и на рисунке 3 (А, Б, В). Корреляционная связь между концентрацией IL-6, IL-8, MMP-8 и сроком родов – обратная, высокой тесноты (по шкале Чеддока), статистически значимая ($p < 0,001$).

Таблица 3 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи срока родов и маркеров ИАВ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	R	Теснота связи	P
IL-6 – Срок родов	-0,895	Высокая	< 0,001
IL-8 – Срок родов	-0,826	Высокая	< 0,001
MMP-8 – Срок родов	-0,739	Высокая	< 0,001

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.

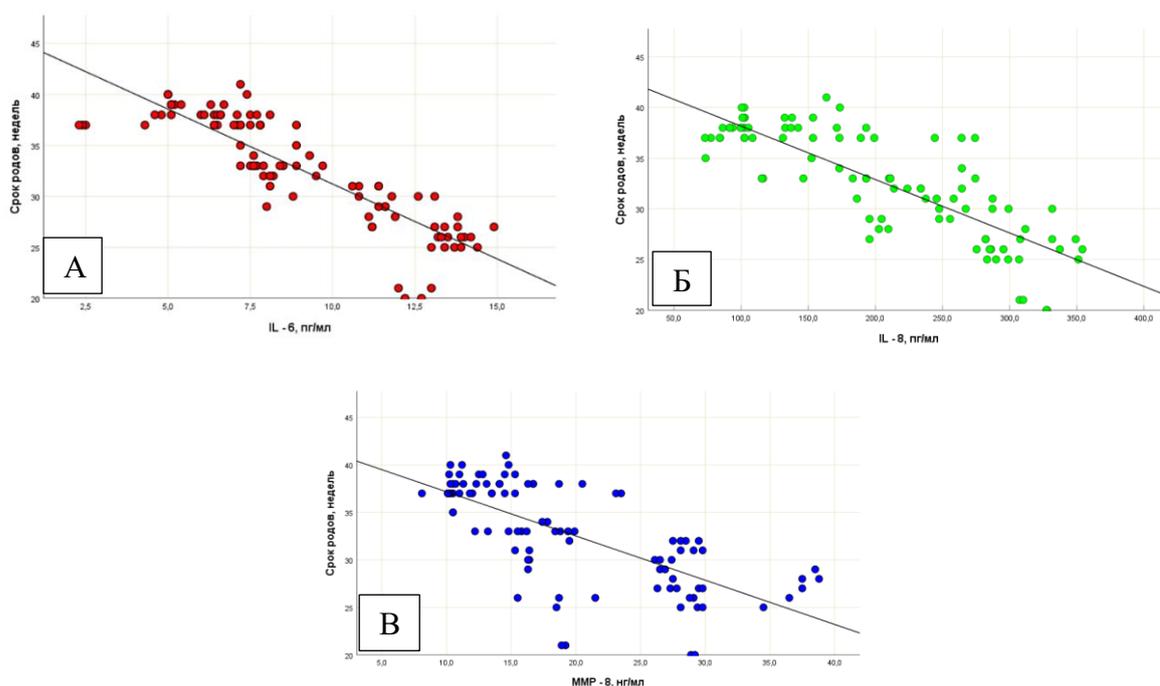


Рисунок 3 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня IL-6 (А), IL-8 (Б) и MMP-8 (В) в цервикальной жидкости от срока наступления родов

Поскольку уровень маркеров ИАВ в цервикальной жидкости в основной группе пациенток коррелирует со сроком последующего родоразрешения нами была построена прогностическая модель (ROC – кривая) для каждого маркера с целью определения пороговых значений, указывающих на благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель беременности) в основной группе.

В таблице 4 представлен анализ концентраций маркеров ИАВ в зависимости от последующего срока родоразрешения: до и после 32 недель беременности. Различия в концентрации маркеров ИАВ были статистически значимы ($p < 0,001$).

Таблица 4 – 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 Ме [Q ₁ – Q ₃]	12,65 [11,40 – 13,47]	7,20 [6,10 – 7,80]	< 0,001
IL-8, пг/мл Ме [Q ₁ – Q ₃]	286,70 [250,20 – 309,55]	142,40 [102,30 – 193,10]	< 0,001
MMP-8, нг/мл Ме [Q ₁ – Q ₃]	27,65 [19,77 – 29,48]	14,10 [11,00 – 17,40]	< 0,001

На рисунке 4 представлен график зависимости вероятности более благоприятных сроков родоразрешения (после 32 недель гестации) от уровней маркеров ИАВ (IL-6, IL-8, MMP-8) в цервикальной жидкости с помощью ROC-анализа.

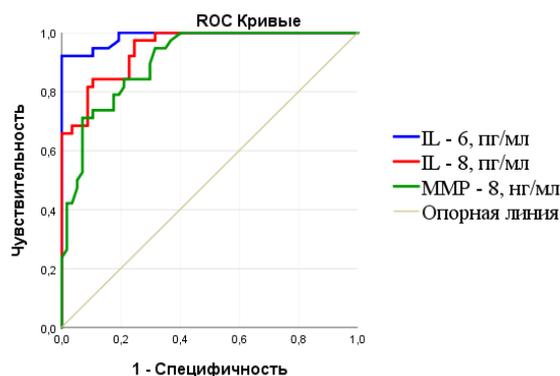


Рисунок 4 – ROC-кривые, отражающие зависимость вероятности благоприятного исхода беременности от концентрации маркеров ИАВ (IL-6, IL-8, MMP-8) в цервикальной жидкости в основной группе

Таким образом, в результате проведенного ROC-анализа, мы установили пороговые значения маркеров ИАВ до проведения коррекции ИЦН, которые указывают на более благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель) у пациенток с ИЦН независимо от выбранного в дальнейшем метода коррекции (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ ROC-кривых для IL-6, IL-8 и MMP-8 в основной группе независимо от метода коррекции ИЦН

Показатель	IL-6	IL-8	MMP-8
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]
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-анамнестических и клинико-лабораторных данных, а также данных специальных методов исследования в группах пациенток с различными методами коррекции ИЦН.

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.

Коррекция ИЦН цервикальным серкляжем проводилась в среднем в 22 ± 1 недели. В этом же сроке перед наложением швов на шейку матки был взят биоматериал из цервикального канала для иммунологического исследования.

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.

Половина беременностей в данной группе завершились своевременными родами (50%), а остальные 50% пришлось на долю ПР (рисунок 5). Все пациентки данной группы были родоразрешены через естественные родовые пути.

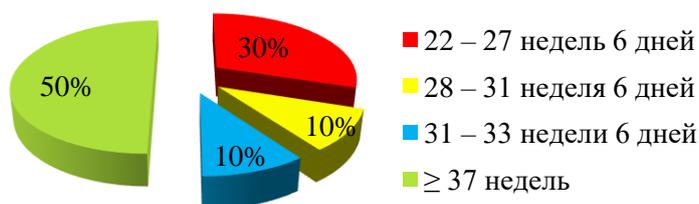


Рисунок 5 – Сроки родоразрешения в группе пациенток с хирургической коррекцией ИЦН

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 ПР, 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, IL-8 – $284,70$ пг/мл и MMP-8 – $28,60$ нг/мл и более.

Нами проанализированы уровни маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, взятые перед коррекцией ИЦН в каждой подгруппе. Полученные результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – 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

Учитывая статистически значимые различия исследуемых маркеров ИАВ в цервикальной жидкости в обеих подгруппах, нами был проведен ROC-анализ и построена прогностическая ROC-кривая (рисунок 6) с целью определения пороговых величин для прогнозирования наступления родов в сроке более 32 недель у пациенток с хирургической коррекцией ИЦН.

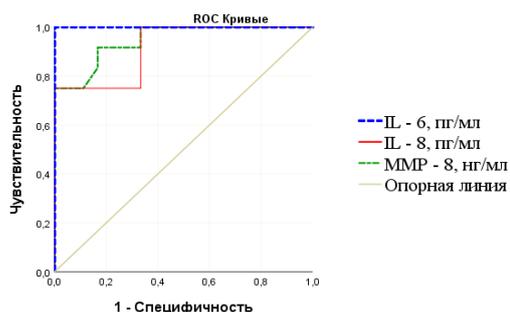


Рисунок 6 – ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения от концентрации маркеров ИАВ (IL-6, IL-8, MMP-8) в цервикальной жидкости в группе с хирургическим методом коррекции ИЦН

В результате проведенного ROC-анализа, мы определили пороговые значения маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, указывающие на благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель беременности) при хирургической коррекции ИЦН путем наложения швов на шейку матки (таблица 7).

Таблица 7 – 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]
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]

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.

В среднем установка акушерского pessaria производилась в сроке 23 недели. В этом же сроке перед установкой акушерского pessaria был взят биологический материал из цервикального канала для проведения иммунологического исследования.

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.

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

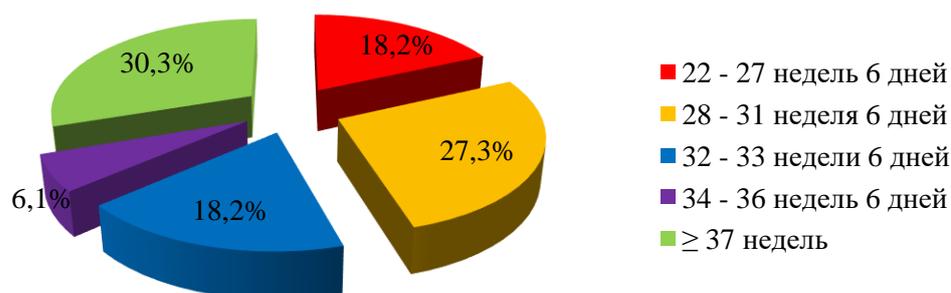


Рисунок 7 – Сроки родоразрешения в группе пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium

Учитывая установленную взаимосвязь между уровнем маркеров ИАВ в цервикальной жидкости и сроками родов, мы разделили группу пациенток с коррекцией ИЦН акушерским pessarium 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 pessarium был также высок, как и в группе с хирургическим методом коррекции.

Далее нами произведена оценка концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости перед коррекцией ИЦН в исследуемых подгруппах пациенток. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – 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
ММР - 8, нг/мл, Me [Q ₁ – Q ₃]	28,80 [26,95 – 29,80]	15,05 [12,05 – 16,10]	< 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 пессарием (рисунок 8).

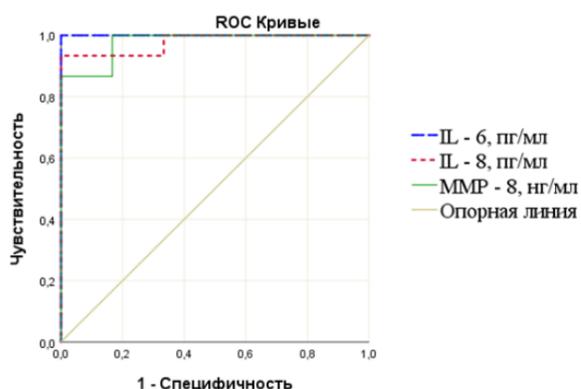


Рисунок 8 – ROC-кривая, которая отражает зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 недель) от концентрации маркеров ИАВ (IL-6, IL-8, MMP-8) в цервикальной жидкости в группе пациенток с коррекцией ИЦН акушерским пессарием

В результате проведенного ROC-анализа, мы определили пороговые значения маркеров ИАВ в цервикальной жидкости, указывающие на благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель беременности) (таблица 9).

Таблица 9 – Анализ ROC-кривых для IL-6, IL-8 и MMP-8 при коррекции ИЦН путем установки акушерского пессария

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]
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]

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.

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 (рисунок 9).

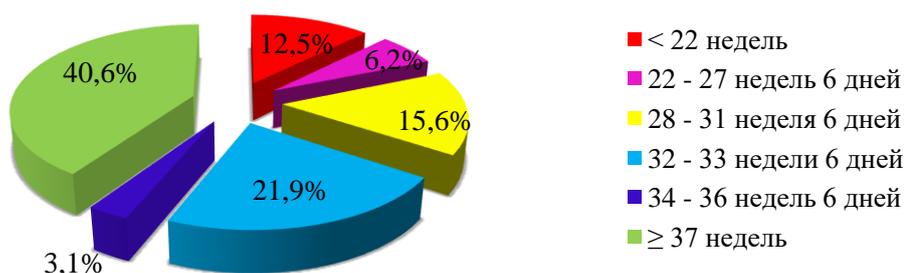


Рисунок 9 – Сроки родоразрешения в группе пациенток с консервативным ведением ИЦН

Гистологический хориоамнионит был выявлен у 9 пациенток (28,1%) с преждевременным родоразрешением.

Далее 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 ($n = 21$).

Нами была произведена оценка концентрации маркеров ИАВ в цервикальной жидкости на момент диагностики и коррекции ИЦН в исследуемых подгруппах пациенток. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Анализ уровня маркеров ИАВ у пациенток с консервативным ведением ИЦН в зависимости от срока родоразрешения

Маркеры ИАВ	Срок родоразрешения		P
	< 32 недель – 3А ($n = 11$)	≥ 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 ± SD [95%ДИ]	263,76 ± 48,02 [231,50 – 296,03]	158,00 ± 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

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 могут быть использованы для прогнозирования исхода беременности у пациенток с консервативным ведением ИЦН. Поэтому нами был проведен ROC-анализ и построена прогностическая ROC-кривая с целью определения пороговых величин для прогнозирования срока родоразрешения у пациенток с консервативным ведением ИЦН (рисунок 10).

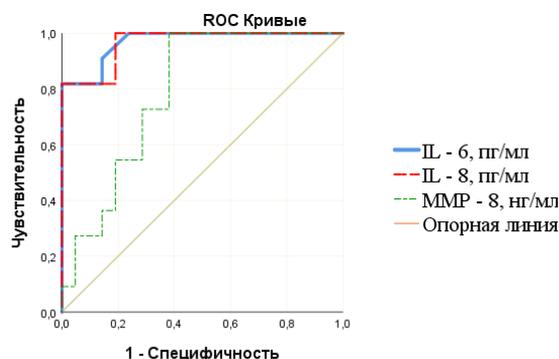


Рисунок 10 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности благоприятного срока родоразрешения (после 32 недель) от концентрации маркеров ИАВ (IL-6, IL-8, MMP-8) в цервикальной жидкости в группе с консервативным ведением ИЦН

В результате проведенного ROC-анализа, мы определили пороговые значения маркеров ИАВ в цервикальной жидкости в группе с консервативным ведением ИЦН (таблица 11), указывающие на благоприятные сроки родоразрешения (после 32 недель беременности).

Таблица 11 – 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]
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]

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

На основании проведенного ROC-анализа мы предложили **алгоритм персонализированного 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 12 представлены пороговые величины маркеров ИАВ при различных методах коррекции и последующих неблагоприятных сроках родоразрешения (*< 32 недель гестации*).

Таблица 12 – *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 ПР.

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 (на момент выявления высоких концентраций маркеров ИАВ) 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 и антибиотикочувствительности. Вопрос о проведении инвазивных методов коррекции ИЦН необходимо решать персонализировано с учетом акушерского анамнеза пациентки, данных о наличии и течении инфекционно-воспалительного процесса, с последующей оценкой концентраций маркеров ИАВ в цервикальной жидкости после проведения антибактериальной терапии.

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 13 представлены пороговые величины маркеров ИАВ при различных методах коррекции и последующих благоприятных сроках родоразрешения.

Таблица 13 – 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	< 8,0	< 237,5	< 15,3

У всех пациенток с ИЦН, независимо от метода коррекции и родоразрешением ≥ 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 (≥ 32 недель). Следует отметить, что среди обследованных пациенток 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 ПР, 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 и при необходимости антибактериальной терапии с учетом чувствительности по результатам бактериологического исследования из цервикального канала. При продолжающемся прогрессивном укорочении шейки матки (≤ 15 мм) и/или расширении

цервикального канала необходимо своевременно решить вопрос о проведении инвазивных методов коррекции ИЦН хирургическим методом или акушерским пессарием.

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 (≥ 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 14 представлены концентрации маркеров ИАВ – IL-6, IL-8, и MMP-8 для принятия решения о выборе метода коррекции ИЦН.

Таблица 14 – 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

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 MMP-8 в пределах 15,3 - 26,1 нг/мл) у пациенток с ИЦН равнозначно могут быть использованы инвазивные методы коррекции (цервикальный серкляж или акушерский пессарий) 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 (≥ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Песегова, С. В.** 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. [**Scopus**];
2. **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;
3. **Песегова, С. 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. [**Scopus**];

4. **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Эффективность современных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты ретроспективного исследования», стр. 157-158, Материалы конгресса «XV Международный конгресс по репродуктивной медицине» М., 2021 – 290 с. ISBN 978–5–906484–60-4;
5. **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Ретроспективный анализ исходов беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью», стр. 76-77, Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» М., 2021 – 130 с. ISBN 978–5–906–484–63–5;
6. **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Эффективность цервикального серкляжа и акушерского pessaria при коррекции истмико-цервикальной недостаточности», стр. 103-104, Сборник тезисов XXVII Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» М., 2021 – 192 с. ISBN 978–5–6046126–0–6;
7. **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Исходы беременности и результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности», стр. 38-39, Материалы Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIV региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» М., 2021 – 149 с. ISBN 978–5–6046126–1–3;
8. **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М. «Прогнозирование риска преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности», Материалы XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум правления РОАГ М., 2022 – 234 с.;
9. **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М. «Оценка эффективности современных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты ретроспективного исследования», стр. 35, Материалы форума XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя - 2021» Москва, 2021 – 171 с. ISBN 978–5–906484–64–2;
10. **Песегова С.В.**, Тимохина Е.В., Белоусова В.С. «Значение матриксной металлопротеиназы-8 в прогнозировании исходов беременности», стр. 62-63, Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» М., 2022 – 146 с. ISBN 978–5–6046126–33–7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИАВ – интраамниальное воспаление
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
ПР – преждевременные роды
ММР – матриксная металлопротеиназа
Se – чувствительность
Sp – специфичность
IL – интерлейкин