

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Волгоградский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Линченко Наталья Александровна

**Факторы риска возникновения истмико-цервикальной
недостаточности и способы её коррекции**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор **Л.В. Ткаченко**

Волгоград 2014

Список сокращений

АД	-артериальное давление
ВГКН	-врожденная гиперплазия коры надпочечников
ВМС	-внутриматочная спираль
ВСД	-вегето-сосудистая дистония
ВПГ	-вирус простого герпеса
ВПЧ	-вирус папилломы человека
ДГЭА	-дегидроэпиандростерон
ЖКТ	-желудочно-кишечный тракт
ИГХ	-иммуногистохимия
ИМТ	-индекс массы тела
ИЦН	-истмико-цервикальная недостаточность
КОК	-комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	-лютеинизирующий гормон
МСГ (ГСГ)	-метросальпингография
НЛФ	-недостаточность лютеиновой фазы
НЦД	-нейроциркуляторная дистония
ОРВИ	-острая респираторная вирусная инфекция
ПГ	-прогестерон
ПР	-прогестерон-рецепторы
ПЦР	-полимеразная цепная реакция
ССС	-сердечно-сосудистая система
СПКЯ	-синдром поликистозных яичников
ТТГ	-тиреотропный гормон
Т4	-тироксин
УЗИ	-ультразвуковое исследование
ФСГ	-фолликулостимулирующий гормон
ФТЛ	-физиотерапевтическое лечение
ЦМВ	-цитомегаловирус
ЭКО	-экстракорпоральное оплодотворение
ЭР	-эстрогеновые рецепторы
17-ОПК	-17-оксипрогестерона капронат
17-ОН- прогестерон	-17-гидроксипрогестерон

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы.	
1.1. Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности. Социальная значимость	10
1.2. Причины возникновения ИЦН	11
1.3. Клиника и диагностика ИЦН	15
1.4. Способы коррекции ИЦН	21
1.5. Прегравидарная подготовка при невынашивании беременности, обусловленной ИЦН	27
Глава 2. Объем и методы исследования	31
2.1. Методы исследования	38
2.2. Методы статистической обработки	41
Глава 3. Собственные наблюдения.	
3.1. Особенности клиники и диагностических данных у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.	
3.1.1. Особенности анамнестических и клинических данных в группах	42
3.1.2. Особенности репродуктивного здоровья у обследованных пациенток	46
3.2. Результаты клинического обследования пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.	
3.2.1. Данные метросальпингографии у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.....	51
3.2.2. Функциональное состояние яичников и эндометрия у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью	53
3.3. Течение беременности у пациенток группы сравнения	58
3.4. Обоснование метода комплексной прегравидарной подготовки и этапной профилактики невынашивания беременности у пациенток с	66

ИЦН	
3.4.1. Течение беременности у пациенток основной группы	68
3.5. Эффективность проведенной прегравидарной подготовки и дифференцированного подхода к коррекции ИЦН у пациенток основной группы и группы сравнения	73
3.6. Статистический анализ парных сравнений.	
3.6.1. Статистический анализ данных эксперимента.....	76
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	86
Выводы	94
Практические рекомендации	96
Библиографический список	99
Приложение	114

Введение.

Актуальность исследования

Среди важнейших вопросов практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. Частота самопроизвольных выкидышей составляет от 15% до 20% от всех желанных беременностей [1]. Преждевременные роды один из важнейших вопросов данной проблемы, которая встает особо остро в связи с переходом Российской Федерации на учет новорожденных с 22 недель гестации и 500 г массы тела. Частота преждевременных родов варьирует от 5% до 11% в структуре всех родов [2]. Несмотря на относительно небольшой процент данной патологии, именно преждевременными родами обусловлено до 70% общей перинатальной смертности в развитых странах [3]. При этом истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является основной причиной невынашивания беременности во 2-ом триместре беременности (до 40%), а в третьем триместре ИЦН встречается в каждом 3-м случае преждевременных родов [1,4,5]. Огромное социальное значение приобретает данная проблема, учитывая высокую стоимость выхаживания недоношенных детей. По данным А. Antsaklis (2008), стоимость медицинской помощи недоношенным новорожденным составляет 33 200 долларов на одного ребенка [5].

Всеми специалистами признается, что течение беременности во многом обусловлено прегравидарной подготовкой, однако точных рекомендаций и их патогенетического обоснования для планирования при данной патологии нами найдено не было.

Способы коррекции несостоятельности шейки матки достаточно разнообразны. В настоящее время наибольшую распространенность получили хирургический метод (наложение швов на шейку матки) и консервативный (постановка акушерского pessaria). Ряд авторов

утверждает, что применение консервативного лечения для профилактики преждевременных родов при ИЦН более эффективно, чем традиционный хирургический метод [6]. Другие исследования показали, что при проведении эффективного церкляжа младенческая выживаемость повышается до 93%, против 27% - при его отсутствии, и что у пациенток с классическим анамнезом несостоятельности шейки матки хирургическая коррекция – это метод выбора при лечении данной патологии [7]. Тем не менее, по данным рандомизированных контролируемых исследований, нет убедительных данных в пользу какого-либо из предлагаемых методов.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в разработке способов коррекции ИЦН, необходимо признать, что основой их является механическое воздействие, хотя известно, что дисфункциональная форма несостоятельности шейки матки обусловлена именно гормональными нарушениями.

В связи с этим, необходимо уточнение патогенетических механизмов при ИЦН, и, основываясь на них, поиск наиболее адаптированных методов лечения данной патологии.

Цель исследования.

Улучшить перинатальные исходы при ИЦН на основе дифференцированного подхода к её коррекции до и во время беременности.

Задачи исследования.

1. Изучить факторы риска истмико-цервикальной недостаточности.
2. Провести анализ гормонального фона женщин с ИЦН вне беременности в корреляции с иммуногистохимической и гистологической характеристикой эндометрия.
3. Обосновать дифференцированный подход коррекции ИЦН на основе выявленных патогенетических механизмов.

4. Разработать алгоритм обследования и поэтапной прегравидарной подготовки женщин с ИЦН вне беременности.
5. Обосновать критерии для дифференцированной тактики ведения беременности у женщин с ИЦН.
6. Оценить эффективность предлагаемой методики.

Научная новизна.

В работе впервые проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия в корреляции с гормональным профилем у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. На основе выявленных патогенетических особенностей, разработан комплекс поэтапной прегравидарной подготовки пациенток с данной патологией. Впервые создан алгоритм и дифференциальная тактика ведения беременности у пациенток с анатомической и дисфункциональной формой несостоятельности шейки матки.

Практическая значимость работы.

Результаты исследования позволили разработать алгоритм обследования и поэтапной прегравидарной подготовки женщин с ИЦН вне беременности. Также был обоснован дифференцированный подход к коррекции несостоятельности шейки матки во время беременности в зависимости от её формы.

Применение данной методики позволило улучшить течение и исход наступивших беременностей путем снижения угрозы ее прерывания в первом триместре в 2,5 раза, в третьем триместре в 1,26 раз, снизить частоту поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в 3,2 раза, избежать перинатальных потерь.

Положения, выносимые на защиту.

1. Факторами риска возникновения истмико-цервикальной недостаточности являются: возраст старше 30 лет, избыточный вес, многократные беременности, наличие в анамнезе поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов, два и более внутриматочных вмешательства с расширением цервикального канала, оперативные вмешательства на яичниках, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), хронический эндометрит, бесплодие, беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).
2. Предлагаемый метод комплексной поэтапной прегравидарной подготовки и дифференцированного подхода к коррекции истмико-цервикальной недостаточности во время беременности снижает частоту прерывания беременности в 3 раза и приводит к улучшению перинатальных исходов.

Внедрение результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, имеется 1 рационализаторское предложение.

Метод внедрен в лечебную работу гинекологического отделения Клиники №1 ВолгГМУ, в работу Областного перинатального центра №2 г. Волгограда.

Апробация диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России» (г. Сочи, 2013 г.); на 2-ом междисциплинарном научно-практическом форуме «Шейка матки и вульвовагинальные болезни-2014» (г. Москва, 2014 г.); на 16-ой Поволжской научно-практической конференции «Проблемы сохранения здоровья матери и ребенка» (г. Волгоград, 2014 г.).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирован 17 таблицами и 22 рисунками. Указатель литературы содержит 74 отечественных и 61 зарубежный источник.

Глава I.

Обзор литературы

1.1. Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности, её социальная значимость.

Проблема невынашивания беременности является одной из центральных в акушерстве. По данным различных авторов, несмотря на улучшение качества оказываемой акушерско-гинекологической помощи, частота невынашивания беременности остается стабильной и варьирует от 10-30% [1,4,5,8-11]. Причины невынашивания беременности многочисленны и разнообразны. Выделяют следующие основные факторы, приводящие к невынашиванию беременности: генетические, эндокринные, иммунологические, инфекционные, тромбофилитические, анатомические [1,4,5].

Преждевременные роды - один из самых важных вопросов данной проблемы, так как они определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных. Проблема преждевременных родов имеет психосоциальный аспект, так как рождение недоношенного ребёнка, его болезнь и смерть являются тяжёлой психической травмой [5,12]. ИЦН имеет также и огромную клиническую значимость, учитывая, что перинатальная смертность у недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем у доношенных [10,13].

Истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН) относят к анатомическим факторам невынашивания. Под ИЦН подразумевают недостаточность циркулярной мускулатуры области внутреннего зева, которая способствует развитию недостаточности перешейка и шейки матки [4,14,15]. В 1948 году Palmer R., Laccome M. впервые выдвинули ИЦН

шейки матки как причину самопроизвольного выкидыша. Частота встречаемости ИЦН по данным литературных источников колеблется от 0,2 - 65% [9,10,16 - 24]. Большинство же авторов указывает на то, что поздние потери беременности, почти в половине случаев, обусловлены именно несостоятельностью шейки матки [1,5,25]. В последнее время в странах Европы и Америки отмечается рост данной патологии [25].

1.2. Причины возникновения истмико-цервикальной недостаточности.

В настоящее время большинство авторов различают следующие типы ИЦН:

1. Анатомический (травматический, органический), возникающий вследствие появления рубцовой ткани после разрывов шейки матки в родах, внутриматочных вмешательств, сопровождающихся инструментальным расширением шейки матки
2. Функциональный, возникающий при гипофункции яичников и гиперандрогении в результате гормональных нарушений
3. Врожденный – при генитальном инфантилизме и пороках развития матки [9,1,18,23,5,13,26-30].

Органическая или посттравматическая ИЦН возникает в результате предшествующих внутриматочных манипуляций, сопровождающихся предварительным механическим расширением цервикального канала, а также патологических родов, приведших к глубоким разрывам [31].

О травматических повреждениях шейки матки, в подавляющем большинстве случаев, свидетельствуют данные анамнеза с указанием на ранее перенесенные аборт, роды крупным плодом, оперативные вмешательства в родах (акушерские щипцы, вакуум-экстракция плода, ручное отделение последа и контроль полости матки, операции на шейке матки) [32].

В 1990 году Т.В. Ходыревой было показано, что наибольшая частота угрозы самопроизвольного выкидыша имеется у беременных с гипоплазией матки (74%), среди больных с травматической ИЦН она составила 52% [14]. В том же году Golan и соавторы выявили ИЦН у 30% женщин с наличием пороков развития матки [33,34].

В 1963 году впервые группой ученых было доказано, что неполноценность шейки матки связана со структурными и функциональными изменениями истмического отдела матки, размеры которого изменяются в зависимости от фаз овариального цикла женщины [35].

Иннервация матки различна: тело матки и дно имеют в основном симпатическую иннервацию (адренорецепторы), а перешеек и шейка матки - парасимпатическую (холинорецепторы), при повышении тонуса матки наблюдается снижение тонуса шейки матки и её перешейка [5]. При активации α -адренорецепторов происходит сокращение шейки матки и расширение перешейка, обратная ситуация наблюдается при активации β -адренорецепторов.

В 1-ую фазу менструального цикла, в условиях эстрогенной насыщенности, доминируют α -адренорецепторы, что ведет к раскрытию шейки матки; в лютеиновую фазу цикла чувствительность α -адренорецепторов снижается, а чувствительность β -адренорецепторов возрастает, при увеличении концентрации прогестерона [36].

Таким образом, при двухфазном менструальном цикле в 1-й фазе отмечается повышение тонуса маточной мускулатуры и, соответственно, расширение истмического отдела, а во 2-ой снижение тонуса матки и сужение её истмического отдела. Из этого следует, что функциональная ИЦН чаще всего возникает как следствие нарушения гормонального фона женщины. Так отмечено, что при гиперандрогении любого генеза ИЦН встречается у каждой третьей беременной [37].

Возникновение функциональной и врожденной ИЦН возможно в результате нарушения пропорционального соотношения между мышечной

тканью и соединительной тканью [13,38,39]. При гистологическом исследовании ткани шейки матки у женщин с ИЦН многие авторы обнаруживают увеличение мышечной ткани до 50%, что, по их мнению, ведет к раннему размягчению шейки матки и развитию её функциональной недостаточности. [10,40]. Также имеется предположение о том, что сниженная концентрация коллагена и эластических волокон в ткани шейки матки ведет к возникновению ИЦН [41,42]. Считается, что этот конституциональный дефект ткани шейки матки, имеет место, как во время, так и вне беременности. Роль соединительной ткани в развитии ИЦН, подтверждается и тем, что данное состояние выявляется у женщин с синдромом Марфана и с синдромом Элерса-Данлоса [43,44,45].

Роль дисплазии соединительной ткани как фактора риска развития ИЦН также подтверждена в работе Сатышевой Н.В. путем определения росто-весового коэффициента Варги (индекс Варги 1,45-1,7), стигм дисэмбриогенеза, заболеваний, имеющих отношение к патологии соединительной ткани (высокорослость, пролапс митрального клапана трахеобронхиальная дисфункция, варикозная болезнь, ИЦД, миопия), а также изменениями концентрации оксопролина в моче [46,47]. Однако ряд авторов опровергают эту теорию и не выявляют связи между сниженной концентрацией коллагена, большим количеством гладкой мускулатуры в ткани шейки матки и развитием ИЦН [48].

В некоторых работах, указывается на роль генетических факторов, в возникновении ИЦН и преждевременных родов [49]. По данным Warre J.E у 27% процентов женщин с несостоятельностью шейки матки есть родственники первой линии, которым также выставлялся диагноз ИЦН [50].

В работе Гурбановой С.Р. [51] выявлена связь развития функциональной ИЦН и ИЦН сочетанного генеза с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и дефицитом магния, и обнаружено, что высокая частота встречаемости аллеля «А» гена ESR 2014 G A, определяемая

в группе беременных с пролабированием плодного пузыря, является фактором риска угрожающих преждевременных родов.

Некоторые авторы указывают на наличие расовых факторов, выявляя большую частоту данной патологии у афроамериканок [52].

Одна из гипотез описывает ИЦН как беременность – индуцированное преждевременное созревание шейки матки, обусловленное повышенным воспалительным ответом, который связан с повышенным содержанием цитокинов, простагландинов и матриксных металлопротеиназ [53,54]. Эта гипотеза подтверждена исследованиями, выявившими повышенный уровень полиморфизма в гене интерлейкина-10 у женщин с ИЦН [55].

Таким образом, к настоящему времени выделены следующие факторы риска возникновения ИЦН [14, 20]:

1.Травма шейки матки в анамнезе (посттравматическая ИЦН):

- повреждения шейки матки в родах (невосстановленные хирургические разрывы вследствие операции наложения акушерских щипцов, родов крупным плодом, в тазовом предлежании, плодоразрушающие операции и т.д.);
- инвазивные методы лечения патологии шейки матки (конизация, ампутация шейки матки);
- искусственные аборты, прерывания беременности на поздних сроках.

2. Врожденные аномалии развития матки (врожденная ИЦН).

3.Функциональные нарушения (функциональная ИЦН):

- гиперандрогения;
- дисплазия соединительной ткани;
- повышение содержания релаксина в сыворотке крови (при многоплодной беременности, индукции овуляции гонадотропинами).

4.Повышенная нагрузка на шейку матки во время беременности:

- многоплодие;
- многоводие;
- крупный плод.

5. Анамнестические указания на малоболезненные быстрые прерывания беременности во II триместре или ранние преждевременные роды.

Однако, несмотря на все известные факторы риска, частота преждевременных родов вызванных ИЦН не снижается, и даже, наоборот, в последние годы имеется тенденция к увеличению данной патологии.

1.3. Клиника и диагностика истмико-цервикальной недостаточности

Патогенез развития ИЦН изучен недостаточно. Однако, большую роль в преждевременном прерывании беременности при ИЦН, отводят инфекционной патологии [16,56-62]. Шейка матки вместе с влагалищем являются первой линией противoinфекционной защиты, это место наибольшей иммунологической активности. Факторы местного иммунитета, клеточные и гуморальные, предупреждают и ограничивают размножение микроорганизмов, препятствуя попаданию их в верхние отделы полового тракта. Таким образом, шейка матки является пограничным органом между стерильной полостью матки и бактериально обсемененным влагалищем [14].

Инфицирование нижнего полюса плодного пузыря восходящим путем может стать «производящей» причиной преждевременного прерывания беременности: метаболиты воспалительного процесса оказывают цитотоксическое действие на трофобласт, вызывают отслойку хориона (плаценты), а во второй половине беременности, затрагивают патогенетические механизмы, повышающие возбудимость матки, что приводит к началу родовой деятельности и её преждевременным родам [63,64].

Интересная работа была представлена в 2008 году Si Eun Lee и со авторами, которые выявили частоту и значимость интраамниотического воспаления у пациенток с ИЦН. Путем амниоцентеза ими проводился забор амниотической жидкости и её посев на аэробную и анаэробную флору, *ureaplasma urealiticum*, *micoplasma hominis*, также исследовалась активность металлопротеиназ (ММР-8), так как ранее было установлено, что уровень

ММР-8 специфичный и чувствительный показатель воспалительного процесса [65,66].

Интраамниотическое воспаление было выявлено у 81% женщин с ИЦН и являлось непосредственным фактором риска преждевременных родов и неблагоприятного неонатального исхода, при этом наличие воспаления не всегда сочеталось с наличием инфекционного агента как такового.

Прерывание беременности, как при органической, так и при функциональной ИЦН, вероятно, обусловлено несколькими механизмами.

Во-первых, постепенное укорочение влагалищной части шейки матки и зияние цервикального канала способствует восходящему распространению влагалищной флоры на плодные оболочки, что приводит к их инфицированию и нарушению пластических свойств.

Во-вторых, плодное яйцо, не имеющее физиологической опоры, опускается в каудальном направлении, плодные оболочки выпячиваются в расширенный цервикальный канал и вскрываются. Присоединяется сократительная деятельность миометрия, происходит изгнание плодного яйца [11,16,5,31,29,57,67-70].

Сроки прерывания беременности при ИЦН колеблются от 10 до 28 недель беременности [70-73]. При этом по данным Szychowski J.M, женщины, у кого спонтанные прерывания беременности произошли в сроки до 24 недель гестации, имеют больший риск укорочения шейки матки в последующих беременностях, чем те, у кого преждевременные роды произошли после 24 недель [73].

Беременность, в случае ИЦН, обычно протекает без симптомов угрозы прерывания. Жалоб беременная не предъявляет, пальпация матки не вызывает повышения тонуса. Но иногда беременную могут беспокоить ощущение давления, распираания, колющие боли во влагалище, дискомфорт внизу живота, слизистые выделения из влагалища, скудные кровянистые выделения из половых путей [70,75].

Все авторы, основополагающим фактором при постановке диагноза ИЦН считают длину шейки матки. При влагалищном исследовании определяется укорочение шейки матки – цервикальный канал свободно пропускает палец за область внутреннего зева. При осмотре зеркалами виден зияющий наружный зев шейки матки с вялыми краями. Пролабирование плодного пузыря указывает на запоздалую диагностику [26]. Клинически выкидыш при ИЦН начинается с отхождения околоплодных вод и заканчивается рождением плодного яйца довольно быстро после незначительных болей.

В настоящее время диагностика ИЦН основывается на клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных. Так, при свободном введении в цервикальный канал расширителя Гегара №6 в секреторную фазу менструального цикла ставится диагноз ИЦН [19]. Считается целесообразно, проводить диагностику состояния внутреннего зева шейки матки при ИЦН во 2-ой фазе менструального цикла - на 18-20-й день путём выполнения ГСГ. Расширение внутреннего зева более чем на 6-8 мм (при норме 2,63 мм) является прогностически неблагоприятным признаком [10,14,5,76, 77].

В 1987 году Бернат В.Ф. разработал балльную оценку состояния шейки матки: длина шейки матки более 2 см соответствует 1 баллу, менее 2 см – 2 баллам. Непроходимый для расширителя Гегара №6 наружный зев оценивается в 1 балл, проходимый в 2 балла. По данным ГСГ, ширина внутреннего зева менее 5 мм соответствует 1 баллу, более 5 – 2 баллам. Сумма баллов от 4 до 6 указывает на необходимость хирургической коррекции ИЦН во время беременности.

Для проведения дифференциальной диагностики между функциональной и органической ИЦН используют адреналино-прогестероновую пробу, которая заключается в подкожном введении 0,1% раствора адреналина 0,5 мл. При сужении перешейки изменения в нем

обусловлены в вегетативной нервной системе. Если же сужения не происходит, то внутримышечно вводится 1 мл 12,5% раствора оксипрогестерона капроната и через 4 дня производится повторная гистеросальпингография. При сужении истмуса имеет место гормональная недостаточность. Если же сужения не происходит, то женщине вновь вводится подкожно 0,5 мл 0,1% раствора адреналина, и через 4-5 мин производится рентгеновский снимок. При сужении истмуса после адреналино-прогестероновой пробы ИЦН обусловлена нейро-эндокринными нарушениями. Отсутствие сужения свидетельствуют об органической ИЦН [78].

Несмотря на предложенные методы, постановка диагноза ИЦН также вызывает ряд трудностей, и, по мнению ряда авторов, возможна только во время беременности, так как при этом имеются объективные условия функциональной оценки состояния шейки матки и её истмического отдела [57,64,73,79].

Таким образом, суммируя всё выше изложенное, клиническими критериями для постановки диагноза ИЦН являются:

- малоболлезненный поздний выкидыш в анамнезе или быстрые преждевременные роды, причем с каждой беременностью на более раннем гестационном сроке;
- размягчение и укорочение вагинальной порции шейки матки при осмотре в зеркалах и влагалищном исследовании;
- пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал в исходе предыдущей беременности.

По мнению ряда авторов, длина шейки матки, равная 3 см, является критической для угрозы прерывания беременности у первобеременных и у повторнобеременных при сроке менее 20 недель, и требует интенсивного наблюдения за женщиной с отнесением её в группу риска [19,26].

Выделяют 4 степени выраженности ИЦН на основании наличия пролабирования плодного пузыря [80]:

- I степень - плодный пузырь выше внутреннего зева;
- II степень - плодный пузырь на уровне внутреннего зева, но не визуализируется;
- III степень - плодный пузырь в просвете цервикального канала;
- IV степень - плодный пузырь пролабирует во влагалище.

Выделяют V- и U-образную форму деформации внутреннего зева при пролабировании плодных оболочек в цервикальный канал [39,41,81]. Наиболее неблагоприятной считается U – образная форма деформации, с которой связано 55% случаев прерывания беременности. V – образная приводит к этому реже, в среднем 20% [81].

Следует отметить, что даже значительное пролабирование плодных оболочек может не иметь клинических проявлений [9, 82, 83]. В связи с этим высокую диагностическую значимость для постановки диагноза ИЦН в настоящее время предоставляет метод УЗИ. Следует учитывать способ измерения длины шейки матки, так как результаты трансабдоминального ультразвукового исследования отличаются от результатов трансвагинального и превышают их в среднем на 0,5 см [5,84].

Критериями ИЦН по данным УЗИ являются:

- укорочение шейки матки в динамике до длины менее 25-20 мм и раскрытие внутреннего зева или цервикального канала до 8 мм и более;
- прогностическим признаком угрозы прерывания беременности является снижение отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева до $1,16 \pm 0,04$ (норма - $1,53 \pm 0,03$);
- при развитии ИЦН в динамике сначала увеличивается ширина шейки матки на уровне внутреннего зева по сравнению с шириной на уровне наружного зева. Разница этих двух размеров колеблется от 1 до 2 см.

- воронкообразное пролабирование плодного пузыря в области внутреннего зева появляется в конце первого триместра беременности, уменьшение длины шейки матки более поздний признак ее недостаточности.

Если трудно оценить клиническую ситуацию и диагноз не ясен [85], предлагают во время УЗИ надавить на дно матки – и если есть недостаточность шейки, то можно видеть при давлении расширение внутреннего зева [19, 76].

В зарубежной литературе описываются ультразвуковые критерии ИЦН, полученные при обследовании трансвагинальным датчиком, с применением нагрузочных проб: позиционный тест при вставании пациентки, кашлевой тест [15, 76, 86].

Некоторыми авторами предлагается в критические сроки в отношении риска преждевременных родов – 16 - 18 недель беременности - определять длину шейки матки в динамике каждые 2 недели для своевременной терапии группы риска невынашивания беременности [14, 87].

Исходя из всего выше изложенного, наиболее приемлемыми с клинической точки зрения, являются данные о параметрах шейки матки в зависимости от срока гестации и паритета родов [16, 88, 89]:

- 1- длина шейки матки, равная 3 см, является критической для угрозы прерывания беременности у первобеременных и у повторно беременных при сроке менее 20 недель и требует интенсивного наблюдения за женщиной с отнесением ее в группу риска;
- 2- у женщин с многоплодной беременностью до 28 недель нижнюю границу нормы составляет длина шейки матки, равная 3,7 см - для первобеременных, 4,5 см - для повторнобеременных (при трансвагинальном сканировании);
- 3- у многорожавших женщин нормальная длина шейки матки в 13-14 недель составляет 3,6-3,7 см без статистически достоверной разницы у здоровых женщин и пациенток с ИЦН. На ИЦН указывает укорочение шейки матки в 17-20 недель до 2,9 см;

- 4- длина шейки матки, равная 2 см является абсолютным признаком невынашивания беременности и требует соответствующей хирургической коррекции;
- 5- при оценке информативности длины шейки матки необходимо учитывать способ ее измерения, поскольку результаты трансабдоминального ультразвукового исследования достоверно отличаются от результатов трансвагинального и превышают их в среднем на 0,5 см;
- 6- ширина шейки матки на уровне внутреннего зева в норме постепенно возрастает с 10-й по 36-ю неделю от 2,58 до 4,02 см;
- 7- Прогностическим признаком угрозы прерывания беременности является снижение отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева до $1,16 \pm 0,04$ (норма $1,53 \pm 0,03$).

Однако, на изменение вышеуказанных параметров шейки матки значительно влияют низкое расположение плаценты, тонус и сократительная активность матки, величина внутриматочного давления [15, 71, 90, 91], в связи с чем становится достаточно трудно дифференцировать, вызваны эти изменения несостоятельностью шейки матки или они обусловлены угрозой прерывания беременности.

1.4. Способы коррекции ИЦН

С целью коррекции ИЦН во время беременности предложены консервативные и хирургические методы лечения. К консервативным методам относят соблюдение постельного режима, использование колец, применение акушерского pessaria, гормональную, токолитическую терапию. Существует два хирургических способа коррекции трансвагинальный и трансабдоминальный. Эффективность этих методов, исходы беременностей в результате их применения широко обсуждаются в литературе.

В 1962, 1968 гг. ряд исследователей считали, что при длительном постельном режиме с применением токолитических средств и антибактериальной терапии можно пролонгировать беременность до родов.

И в настоящее время в литературе встречаются статьи, подтверждающие этот факт [92]. Однако, большинство авторов отмечают малую эффективность этой терапии, указывая на высокий уровень перинатальной смертности при данном методе лечения.

При коррекции функциональной ИЦН В.В. Абрамченко отмечал высокую эффективность гестагенных препаратов.[28].

Хирургические методы лечения

Существуют определенные показания и противопоказания к проведению хирургического лечения при наличии ИЦН [1,4,5,14] ими являются:

1. Наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов (во II и III триместре беременности).
2. Прогрессирующая поданным клинического и ультразвукового обследования недостаточность шейки матки: изменение консистенции, укорочение, увеличение «зияния» наружного зева и всего канала шейки матки и раскрытие внутреннего зева.
3. Пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал или расширение последнего до 8 мм и более.

Противопоказания к хирургической коррекции ИЦН являются:

1. Заболевания, являющиеся противопоказанием к сохранению беременности (тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, инфекционные, психические и генетические заболевания).
2. Повышенная возбудимость матки, не исчезающая под действием медикаментозных средств.
3. Беременность, осложненная кровотечением.
4. Пороки развития плода, неразвивающаяся беременность (по данным ультразвукового, генетического обследования).
5. III-IV степень чистоты влагалищной флоры, наличие кольпита.

Остается открытым вопрос о наиболее оптимальных сроках проведения хирургической коррекции. Так, по данным многих авторов, они варьируют от 13 до 27 недель беременности [5,12,31,93], в некоторых источниках указывают, что сроки проведения хирургического лечения не должны превышать 25 недель беременности [1,4,14]. Однако, имеются данные, что при проведении хирургической коррекции позже 20 недель беременности, особенно при наличии значительного укорочения шейки матки, а в особенности пролабировании плодного пузыря, резко возрастает риск развития инфекционно-токсических осложнений и преждевременного разрыва плодных оболочек, а также преждевременных родов [56, 57, 72, 73, 92, 94 - 99]. Большинство авторов, склоняются к мнению, что срок проведения операции следует определять индивидуально, в зависимости от возникновения клинических проявлений [1, 14, 5, 30].

Наложение швов на шейку матки – стандартный метод лечения пациенток с ИЦН. Тем не менее, ранее проведенные рандомизированные контролируемые исследования показали что данный метод эффективен только у части пациенток [100-102].

Существуют разные мнения: так по данным В.В. Абрамченко и S. Метоп [18, 29] наложение шва на шейку матки целесообразно только в тех случаях, когда имеется органический вариант данной патологии.

Впервые метод хирургической коррекции разработал и применил на практике в 1955 году Shirodkar, который заключался в наложении циркулярного шва на шейку матки в области внутреннего зева. После операции в области истмуса формировался плотный рубец [103].

В настоящее время наибольшее распространение получили следующие методы хирургической коррекции ИЦН: модификации швов по Широdkару, П-образные швы по методу А.И. Любимовой и Н.М. Мамедалиевой, метод Макдональда [10, 104-108].

В 1957 году McDonald предложил свою модификацию операции при ИЦН. Автор осуществлял сужение внутреннего зева шейки матки путем

наложения кисетного шва без предварительного рассечения слизистой. Концы нитей завязывались в переднем своде. В 1981 г. А.И. Любимова и Н.М. Мамедалиева предложили наложение двойного П-образного шва в области внутреннего зева.

В 1965 году Benson и Durfee разработали метод лечения ИЦН путем трансабдоминальной операции во время беременности. Показаниями к нему являлось: врожденная короткая шейка или её состояние после высокой ампутации, большие рубцовые изменения и дефекты шейки, рубцовые изменения сводов влагалища. В настоящее время производят наложение швов трансабдоминально лапароскопическим доступом. В мировой литературе описано проведение 30 подобных операций во время беременности.

Ведение послеоперационного периода после наложения швов на шейку матки включает постельный режим на 5-7 дней. Рекомендуется приподнять ножной конец кровати на 25-35 см для уменьшения давления лежащей части и плодного пузыря на нижний сегмент матки. Медикаментозная терапия включает спазмолитики, по показаниям токолитики. При пролабировании плодного пузыря обязательно назначаются антибактериальные препараты, в остальных случаях - по показаниям. Бактериоскопия вагинального отделяемого и осмотр состояния швов на шейке рекомендуется проводить каждые 2 недели, а по показаниям - чаще [1, 14, 12, 5, 31].

Стационарное лечение после наложения швов на шейку продолжается от одной до 5-7 недель. После выписки необходим амбулаторный контроль за состоянием шейки матки (осмотр в зеркалах) каждые 2-3 недели.

Показаниями к снятию швов на шейке матки являются:

- срок беременности 37-38 недель. Далее решается вопрос об оптимальной тактике родоразрешения;

- на любом сроке беременности при подтекании или излитии околоплодных вод, кровянистые выделения из полости матки, прорезывание шва и начало регулярной родовой деятельности.

Консервативные способы коррекции ИЦН

В последние годы в клинической практике получила широкое распространение наименее травматичная методика коррекции ИЦН с помощью пессария – кольца Гольджи. По некоторым данным метод применения акушерского пессария по эффективности сопоставим с методом наложения циркулярного шва на шейку матки [109]. Некоторые авторы утверждают, что применение консервативного лечения для профилактики преждевременных родов при ИЦН более эффективно, чем традиционный хирургический метод (А.Ю. Журвлев). Сторонники этого метода указывают на то, что нехирургические методы коррекции ИЦН имеет ряд преимуществ: они чрезвычайно просты, бескровны могут применяться в амбулаторных условиях [5, 18, 19, 109, 110].

Однако, в проведенном рандомизированном исследовании, сравнивающем эффективность применения пессария и хирургическую коррекцию ИЦН, значимой разницы в пролонгировании беременности, весе и выживаемости детей выявлено не было [111, 112]. Что же касается женщин с многоплодными беременностями, то по данным Berghella V [113] применение как акушерского пессария, как и хирургического церкляжа менее эффективны в этих случаях.

В настоящее время выделяют следующие показания к применению акушерского разгружающего пессария. Ими являются [1]:

1. Функциональная и органическая истмико-цервикальная недостаточность, в том числе для профилактики несостоятельности шва при хирургической коррекции ИЦН для уменьшения давления на шейку матки и профилактики тяжелых последствий (свищи, разрывы шейки матки).
2. Беременные с угрозой развития ИЦН.

Механизм действия акушерского pessaria заключается в уменьшение нагрузки на несостоятельную шейку вследствие смещения давления плодного яйца; частичном перераспределении внутриматочного давления на переднюю стенку матки вследствие вентрально-косого расположения акушерского pessaria, физиологической сакрализации шейки матки благодаря фиксации в смещенном «сзади» центральном отверстии акушерского pessaria; замыкании шейки матки стенками центрального отверстия pessaria; а сохранение слизистой пробки и снижение половой активности позволяет уменьшить вероятность инфицирования.

При выраженных проявлениях ИЦН применение акушерского pessaria малоэффективно. Вместе с тем кольцевидный pessarium и кольцо Гольджи рекомендуют использовать после наложения швов для уменьшения давления на шейку и профилактики более тяжелых последствий ИЦН (свищи, разрывы шейки матки) [5].

В современных исследованиях большое внимание уделяется использованию гестагенных препаратов с целью профилактики преждевременных родов. Доказано, что интравагинальное применение прогестерона у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки во втором триместре беременности, существенно снижает частоту преждевременных родов на сроке до 33 недель, и на 31% уменьшает риск преждевременных родов до 35 недель [114]. Ранее В.В. Абрамченко отмечал эффективность использования гестагенных препаратов у пациенток с ИЦН: после 3-5 дней лечения происходило в той или иной степени выраженное сужение внутреннего зева, бывшего до того проходимым для исследующего пальца, повышение тургора тканей шейки матки [25].

Коррекция ИЦН вне беременности

Лечение ИЦН вне беременности проводится при подтвержденном посттравматическом генезе данной патологии. Впервые в 1948 году Palmer и соавторы разработал метод хирургического лечения ИЦН у небеременных

женщин, рекомендуя проводить трахелоистмопластику при сочетании глубоких разрывов шейки матки с зиянием цервикального канала. Позднее операцию на шейке матки вне беременности для устранения ИЦН предложили Lasha и соавт. (1950г), она заключалась в иссечении овального лоскута ткани с целью удаления рубцовой ткани на месте разрыва, с целью восстановления фиброзно-мышечной целостности шейки матки. В 1979 году В.И. Ельцовым-Стрелковым и Т.В.Смирновой был предложен поэтапный метод реконструктивно-пластической операции, состоящий из 5 этапов:

- 1.Рассечение шейки;
- 2.Расслоение шейки;
- 3.Формирование канала шейки матки;
- 4.Формирование наружного зева;
- 5.Окончательное формирование шейки матки.

Ранее с целью сужения цервикального канала ряд исследователей использовали электрокоагуляцию, электроконизацию со скарификацией, тепловую каутеризацию, однако, большинство из операций проводимых вне беременности не нашли широкого применения, так как весьма травматичны, после их выполнения родоразрешение возможно только путем кесарева сечения, также выявлялся достаточно высокий процент вторичного бесплодия.

1.5. Прегравидарная подготовка при ИЦН

Ни у кого из акушеров-гинекологов не вызывает сомнения тот факт, что прегравидарная подготовка женщины в значительной мере определяет течение беременности и перинатальный исход. С практической точки зрения важным является проведение не только лечебных мероприятий, способствующих наступлению последующей беременности (в зависимости от генеза невынашивания), но и осуществление адекватной прегравидарной подготовки с целью благополучного течения и исхода беременности [115,116].

Учитывая, что большую роль в патогенезе преждевременного прерывания беременности при ИЦН отводят инфекционной патологии, многие авторы рекомендуют проведение бактериологического исследования с последующей антибактериальной терапией с учетом возбудителя, противовирусную терапию, применение иммуномодуляторов [5, 117]. Как заключительный этап лечения перед беременностью В.М. Сидельникова рекомендовала применение ФТЛ и гормональную подготовку с помощью циклической гормонотерапии.

Из многообразия методов ФТЛ при инфекционном генезе невынашивания часто применяют переменное магнитное поле низкой частоты, токи надтональной частоты, интерференционные токи, низкоимпульсное лазерное воздействие, электрофорез с медью. Проведение таких процедур способствует улучшению гемодинамических процессов в малом тазу, регенерации эндометрия, а также иммуностимулирующих свойств.

В настоящее время большое внимание уделяется лечению и выявлению хронического эндометрита, который наиболее часто обуславливает именно привычное невынашивание беременности. [118] Известно, что течение беременности во многом обусловлено именно подготовленностью эндометрия к инвазии бластоцисты и дальнейшему ее развитию.

Для успешного наступления беременности решающее значение имеет состояние эндометрия в 7-10 постовуляторные дни, соответствующие «окну имплантации». Особое внимание уделяют морфологической оценке эндометрия именно в этот период [119]. Большое значение для оценки состояния эндометрия имеют показатели рецепции к стероидным гормонам, так как известно, что стероидные рецепторы эндометрия играют важную роль в процессе возникновения и дальнейшего развития беременности.[120]

Стероидная рецептивность эндометрия в нормальном цикле находится в тесной связи с гормональным фоном. В течение менструального цикла эстрадиол усиливает синтез всех стероидных рецепторов, тогда как

прогестерон подавляет и синтез собственных рецепторов, и синтез рецепторов к эстрогенам [121]. Однако, следует учитывать, что нарушения в рецепторном аппарате, могут привести к недостаточной восприимчивости эндометрия к экзогенному гормональному воздействию. [122] Установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите отмечается выраженное снижение уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов эндометрия в секреторную фазу менструального цикла, при этом гормональный фон плазмы крови остается неизменным [123].

Особенно важное значение имеет уровень прогестероновых рецепторов стромы эндометрия, т.к. именно она играет важную роль в процессе имплантации и развития беременности. По данным Бессмертной В.С. эндометрий периода нормального окна имплантации характеризуется гистологическими проявлениями 7-10 постовуляторного дня, низкой экспрессией эстрогеновых рецепторов α умеренной экспрессией эстрогеновых рецепторов β и прогестероновых рецепторов. [124]

Существует гипотеза о вероятной афферентной импульсации патологически измененных рецепторов эндометрия в условиях воспаления. При этом возможно изменение регулирующей деятельности гипоталамо-гипофизарной-яичниковой системы, в результате чего возможно вторичное снижение эндокринной функции яичников. Изменение функции яичников при хроническом эндометрите, возможно, также совершается по короткой рефлекторной дуге, замыкающейся пределах половых органов [125].

Известно, что дисфункциональная форма ИЦН обусловлена именно неполноценностью нейро-эндокринной функции яичников, однако сведений о гистологической и иммуногистохимической характеристике эндометрия у пациенток с данной патологией мы не нашли. Также эти исследования не проводились и у пациенток с анатомической формой ИЦН.

Несмотря на то, что выделяют несколько форм несостоятельности шейки матки (анатомическая, функциональная) к вопросам прегравидарной

подготовки у данных пациенток и коррекции ИЦН во время беременности большинство клиницистов подходят крайне обобщенно, выбирая подчас тот из способов, который в данном случае может быть наименее патогенетически обоснован.

Таким образом, вопрос о диагностике и коррекции ИЦН вне беременности остается чрезвычайно актуальным. Основываясь на доступных нам литературных данных, можно сделать вывод, что методы лечения ИЦН вне беременности до конца не изучены. Нами не было найдено четких патогенетически обоснованных схем прегравидарной подготовки при данной патологии, также мы не встретили работ, в которых бы было отражено состояние эндометрия у женщин с ИЦН, тем более сведений о его иммуногистохимической характеристике.

В настоящее время не существуют дифференцированного подхода к коррекции ИЦН во время беременности, не смотря на известный факт в различие патогенетических механизмов лежащих в основе анатомической и дисфункциональной ИЦН.

Глава 2. Объем и методы исследования.

Проведено нерандомизированное, контролируемое, открытое обследование 181 пациентки с истмико-цервикальной недостаточностью и 50 женщин с угрозой прерывания беременности без явлений несостоятельности шейки матки.

Клиническое наблюдение, обследование и лечение больных проводилось на базе клиники №1 Волгоградского Государственного Медицинского Университета и Волгоградского Областного Клинического Перинатального Центра №2.

Работа проводилась в 2 этапа. На первом этапе исследования нами ретроспективно были изучены 110 историй болезни пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) с целью выявления возможных факторов риска возникновения несостоятельности шейки матки по специально разработанной анкете (приложение № 1). Для контроля полученных данных нами были проанализированы 50 историй болезни пациенток с угрозой прерывания беременности во втором и третьем триместре без признаков ИЦН.

На втором этапе обследовалось 130 пациенток с ИЦН. В основную группу была включена 71 пациентка, планирующая беременность. В данной группе проводилась профилактическая прегравидарная подготовка по предлагаемой методике. Группа сравнения была составлена ретроспективно, из пациенток, участвующих на первом этапе исследования, в неё вошли 59 женщин, прегравидарная подготовка и коррекция ИЦН которым проводилась по общепринятой схеме.

Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от формы ИЦН. Для дифференцировки вида несостоятельности шейки матки пациенткам основной группы выполнялась метросальпингография с использованием прогестероновой пробы (С.Е. Мельникова и соавт. 2006 г.). На основе проведенного исследования были

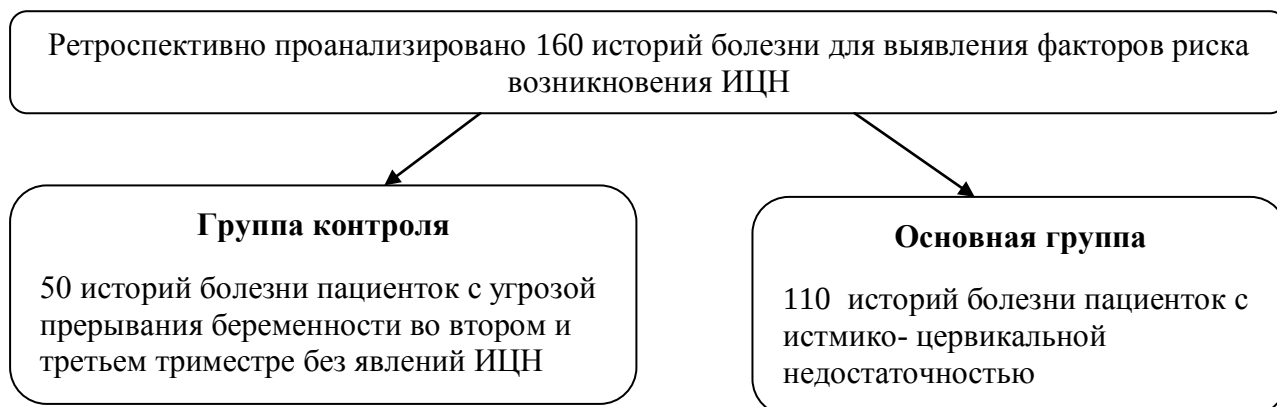
выделены две подгруппы. Первая подгруппа включала в себя 32 пациентки с анатомическим типом ИЦН, обусловленной появлением рубцовой ткани после внутриматочных вмешательств, сопровождающихся инструментальным расширением шейки матки, или после разрывов шейки матки в родах [3,5].

Во вторую подгруппу вошли 39 пациенток, у которых были выявлены дисгормональные нарушения, в связи с чем, более рационально её впоследствии называть дисфункциональной, в отличие от общепринятого термина функциональная.

Всем пациенткам основной группы вне беременности проводилось обследование гормонального фона на 3-5 и на 21-23 день менструального цикла. Кроме того, для выявления гормонозависимых рецепторов пациенткам основной группы на 21-24 день цикла выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) и гистологическое исследование эндометрия в корреляции с исследованием гормонального профиля (прогестерон, эстрадиол на 21-23 день цикла). Интенсивность ИГХ реакций оценивали по методу гистологического счета H-score. Материал для исследования забирался путем пайпель-биопсии эндометрия или гистероскопии при наличии на то показаний.

Проводимое обследование начиналось за 4-5 месяцев до предполагаемой беременности.

Первый этап исследования



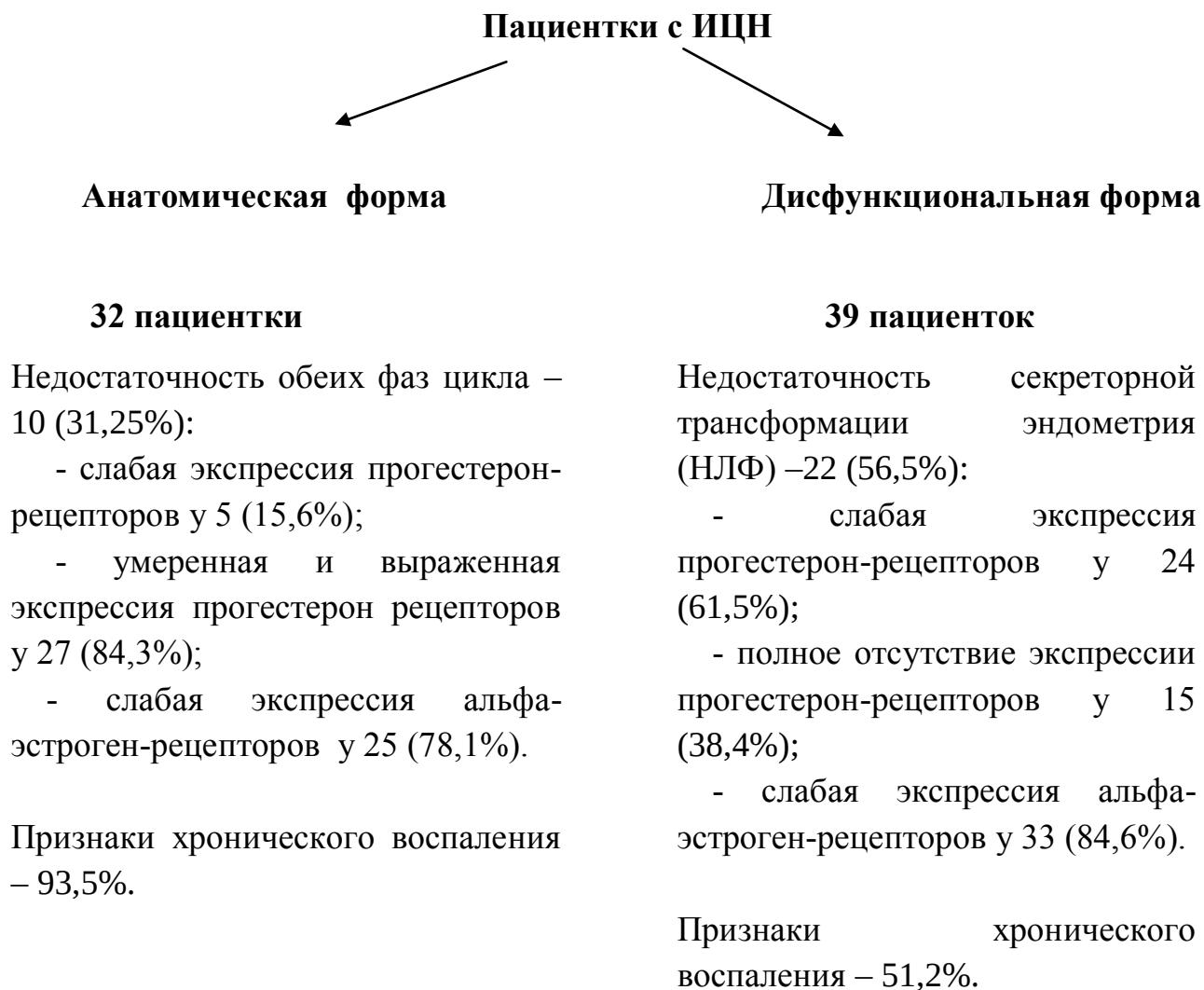
Второй этап исследования



Схема. 1 Дизайн исследования

Основываясь на полученных данных обследования, был разработан алгоритм поэтапной прегравидарной подготовки у женщин с ИЦН вне беременности. Данные обследования представлены на схеме 2.

Схема 2. Данные обследования пациенток с ИЦН



Комплексная прегравидарная подготовка у пациенток основной группы начиналась за 3 месяца до предполагаемой беременности, после получения данных обследования. Все пациентки вне зависимости от формы ИЦН получали:

1. Седативную терапию (настойка пустырника по 30 кап 3 р/д, валериана по 1т 3 р/д).

2. Метаболическую терапию, витаминотерапию: витамин Е 200 мг 1 р/д, фолиевую кислоту 800 1р/д (Элевит пренаталь 1 таб 1р/д).

На первом этапе прегравидарной подготовки в случае выявления хронического эндометрита проводился курс противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, который заключался в антибактериальной локальной терапии (внутриматочное введение катеджеля или инстиллагеля 2.0 №5) и в/в введение антибактериальных препаратов (группа фторхинолонов или цефалоспоринов 3-го поколения в сочетании с метрогилом в/в по 100,0 2 р/д), при необходимости противовирусную терапию (неовир 2,0 в\м, циклоферон 2,0 в\м по схеме), свечи полиоксидоний вагинально 10 дней, санацию влагалища с учетом выявленной флоры.

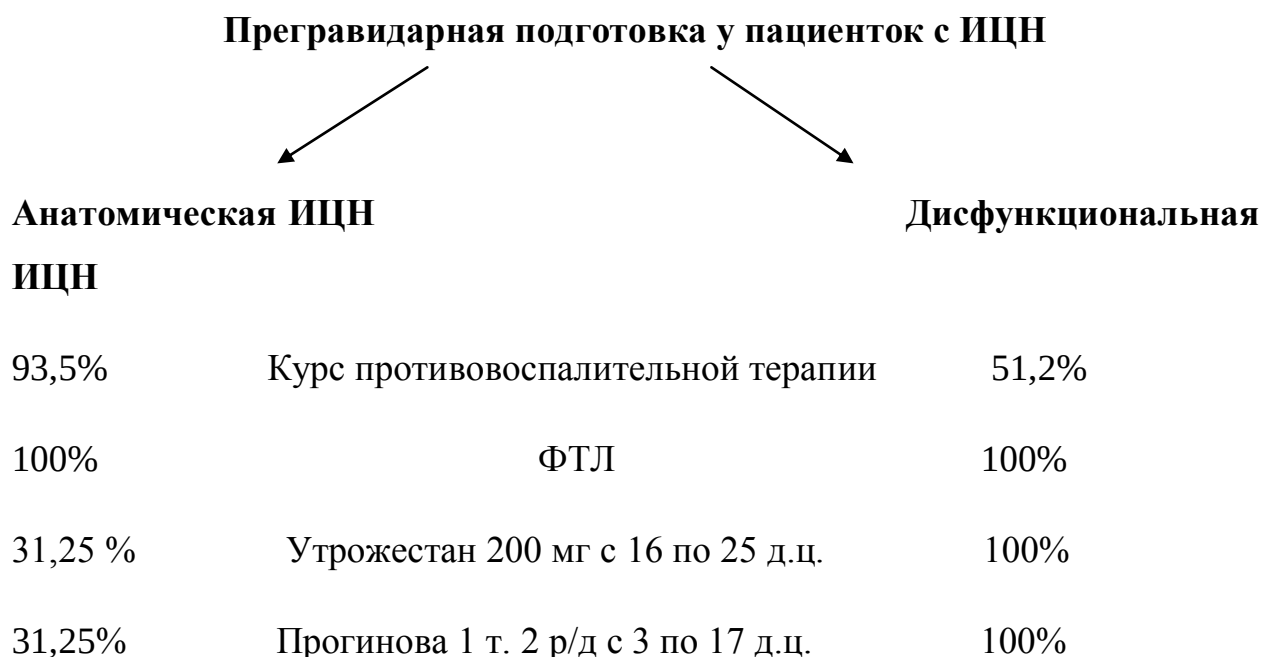
Вторым этапом прегравидарной подготовки проводился курс физиотерапевтического лечения на фоне терапии улучшающей реологию и микроциркуляцию (актовегин 5,0 №5 в/в, лазеротерапия №10, электрофорез с медью на низ живота № 8-10, магнитотерапия № 8-10).

Курс ФТЛ начинался сразу после окончания менструации, в следующем цикле после завершения курса антибактериальной терапии.

Лазеротерапия проводилась с использованием аппарата «Рикта» по схеме № 4: реабилитация при хронических воспалительных заболеваниях малого таза, магнитотерапия с использованием аппарата полюс -2 М в импульсном режиме 8-10 процедур, электрофорез с медью с использованием аппарата Поток-1 8-10 процедур по 20 минут с силой тока 10-12 Ампер.

Основываясь на результатах исследования гормонального профиля и данных иммуногистохимического исследования всем пациенткам с дисфункциональной формой ИЦН на этапе прегравидарной подготовки проводилась гормонотерапия: прогинова по 1т 2 р/д с 3-го по 17 д.ц, утрожестан 200 мг 2 р/д с 16 по 25 д.цикла. В группе пациенток с анатомическим вариантом ИЦН данная гормональная терапия проводилась только в случае выявления недостаточности обеих фаз цикла или НЛФ (схема 3).

Схема 3. Прегравидарная подготовка у пациенток с ИЦН

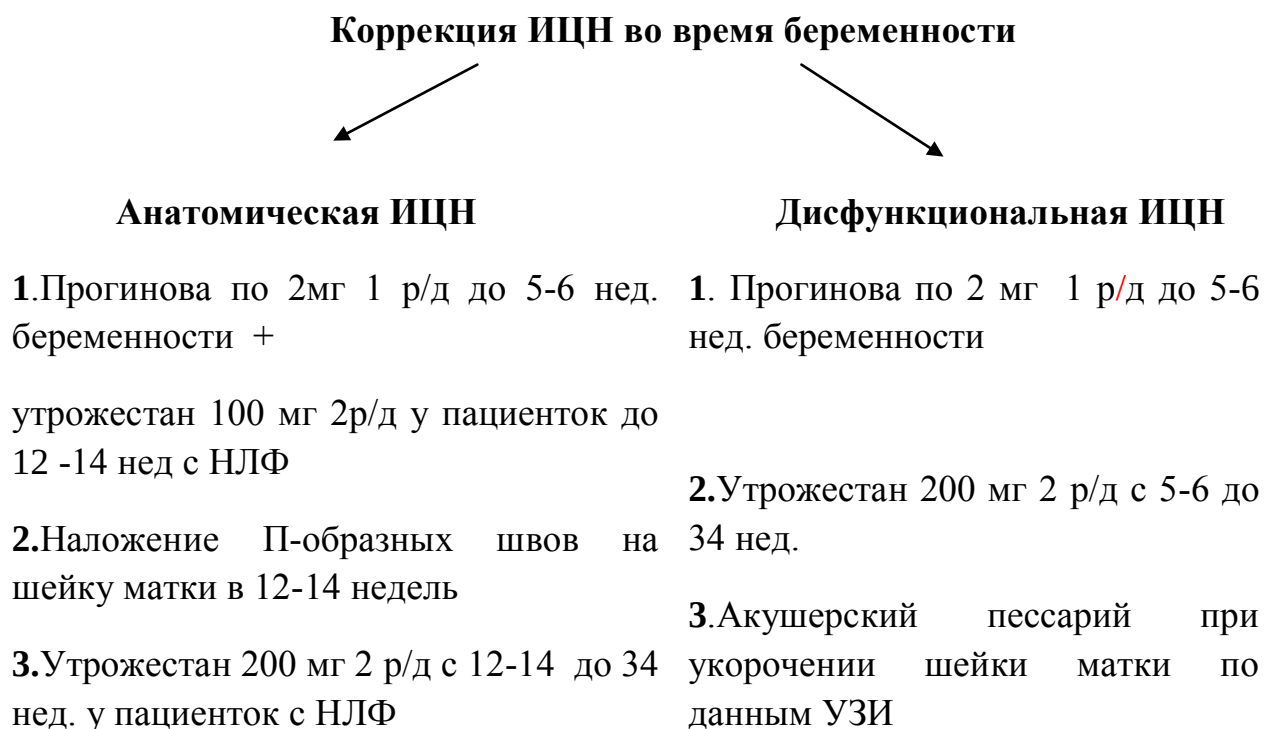


Гормональная терапия проводилась в течение 3-х менструальных циклов. При наступлении беременности у пациенток ранее получавших гормональную поддержку, она была продолжена до 5-6 недель беременности в прежней дозе.

Коррекция ИЦН проводимая во время беременности осуществлялась дифференцировано, в зависимости от формы ИЦН. У пациенток с дисфункциональной ИЦН продолжалась гормональная поддержка утрожестаном 200 мг 2 р/д до 34 недель беременности. При выявлении укорочения шейки матки во втором триместре по данным УЗИ, у пациенток данной группы лечение дополнялось введением акушерского pessaria. При этом, длина шейки матки равная 3 см расценивалась как критическая для угрозы прерывания беременности [1]. У пациенток с анатомическим вариантом ИЦН проводилось elective наложение П-образных швов на шейку матки в сроках от 12 до 14 недель, и терапия

утрожестаном по 200 мг 2 р/д до 34 недель у пациенток с ранее выявленной НЛФ (схема 4).

Схема 4. Дифференцированный подход к ведению пациенток с ИЦН во время беременности



В группу сравнения, составленную ретроспективно, вошли 59 пациенток, принципы проводимой прегравидарной подготовки и ведения беременности у которых были общепринятыми и включали в себя курс антибактериальной, противовоспалительной терапии препаратами группы фторхинолонов или цефалоспоринов 3-го поколения в течение 7 дней и назначение КОК на 6 месяцев в режиме контрацепции после прерывания беременности. Стоит отметить, что у 39% пациенток группы сравнения (23 человека) прегравидарная подготовка не проводилась.

Коррекция истмико-цервикальной недостаточности во время беременности в группе сравнения проводилась путем наложения П-образного шва на шейку матки в сроке от 13-14 до 19-20 недель

беременности, в зависимости от сроков начала прогрессирования ИЦН, и дополнялась последующей установкой акушерского pessaria или только введением акушерского pessaria. Гормональная поддержка проводилась препаратами гестагенов (утрожестан 200мг 3р/д) начиная с 7-8 недель только у 22 (37,28%) беременные, из них до 12 недель - 2 (3,38%), до 19-20 недель - 20 (33,89%) пациенток.

Критериями эффективности предлагаемых схем прегравидарной подготовки и ведения беременности являлись течение наступившей беременности, своевременность родоразрешения, перинатальные исходы.

2.1. Методы исследования

Клинические методы

Для выявления причин возникновения истмико-цервикальной недостаточности проводился анализ данных анамнеза. Выяснялись место жительства, профессия, вредные привычки. Изучались перенесенные ранее заболевания, наличие хронической соматической патологии, наличие стрессовых ситуаций. Исследовалась наследственная патология, эндокринная, генетическая. Учитывали особенность становления менструальной функции, характер нарушений менструального цикла (если таковые имелись), особенности реализации репродуктивной функции. Проводился анализ количества предыдущих беременностей их исходов, учитывался срок прерывания беременностей, количество и характер внутриматочных вмешательств, манипуляций на шейке матки, оперативных вмешательств на органах малого таза.

При объективном обследовании учитывались особенности телосложения, развития вторичных половых признаков, подсчитывался рост-весовой коэффициент Варги, оценивалась степень выраженности гирсутизма (если таковой имелся). При бимануальном влагалищном исследовании оценивалась консистенция и длина шейки матки, наличие

анатомических особенностей строения наружных и внутренних половых органов.

Бактериологические и вирусологические методы

Всем пациенткам проводилось комплексное микробиологическое исследование. Определялся количественный и качественный состав микроорганизмов из отделяемого цервикального канала и влагалища, проводилась иммерсионная микроскопия вагинальных мазков. Определялись методом ПЦР наличие в отделяемом цервикального канала ВПЧ, ЦМВ, ВПГ, хламидий, уреаплазм, микоплазм. У пациенток также определялся титр антител (IgM, IgG) к ЦМВ, ВПГ, методом иммунофлюоресценции. Также проводилось исследование ткани эндометрия, полученной при выполнении пайпель биопсии или гистероскопии, на наличие явлений хронического эндометрита. Гистологически хронический эндометрит подтверждался при выявлении лимфолейкоцитарной инфильтрации, плазматических клеток в эндометрии.

Рентгенологические методы:

Метросальпингография выполнялась на 18-20 день менструального цикла с целью уточнения характера несостоятельности шейки матки у пациенток основной группы с использованием прогестероновой пробы, которая заключалась во внутримышечном введении 1 мл 12,5% раствора 17-ОПК. В случае расширения внутреннего зева более 5мм в первом исследовании, через 3 дня проводилось повторное рентгенологическое исследование. Если перешеек суживался, то имела место дисфункциональная ИЦН, если нет, то анатомическая (С.Е. Мельникова 2006 г.).

Радиоиммунологическое исследование крови

Определение уровня ЛГ, ФСГ, прогестерона, эстрадиола, пролактина, 17-ОН прогестерона, тестостерона, ДГЭА, ТТГ, Т4св, проводилось

унифицированными радиоиммунологическими методами. Забор крови проводился на 3-5, а для эстрадиола и прогестерона повторно и 21-23 день цикла.

Ультразвуковое исследование

Все пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза на аппарате с трансвагинальным датчиком по общепринятым правилам. Этот метод вне беременности использовался для выявления аномалий развития матки, наличия явлений хронического эндометрита, выявления патологии эндометрия. Во время беременности методом УЗИ подтверждался диагноз ИЦН путем измерения длины шейки матки, раскрытия внутреннего зева или цервикального канала, наличием воронкообразного пролабирования плодного пузыря в области внутреннего зева. Длина шейки матки равная 3 см до 20 недель беременности у повторнобеременных принималась как критическая для угрозы прерывания беременности [1,5], в связи, с чем УЗИ исследование проводилось нами 1 раз в 10-14 дней. Сичинава Л.Г и др. (2005г) рекомендовали определять длину шейки матки в динамике каждые 2 недели для своевременной терапии группы риска преждевременных родов. Основываясь на данных В.М. Сидельниковой и С.Е. Мельниковой, укорочение шейки матки до 2,9 см в сроке 17-20 недель нами расценивалось, как проявление ИЦН, в связи, с чем производилась соответствующая коррекция.

Длина шейки матки 2,5 см и открытии внутреннего зева или цервикального канала до 8мм и более являлось абсолютным признаком ИЦН [1,3,5,6] .

Морфологические и иммуногистохимические методы исследования

Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия, полученной путем пайпель биопсии на 21-24 день

менструального цикла. При проведении иммуногистохимического исследования чувствительность рецепторов эндометрия к прогестерону и эстрадиолу определялась с использованием следующих первичных антител: на альфа-эстроген рецепторы (clone 1D5), на прогестерон - рецепторы (clone PgR636). Для определения плазмочитов в ткани эндометрия использовались антитела (clone VS 38c). Все антитела производства ДАКО, визуализирующая система En Vision. Интенсивность ИГХ реакций оценивали по методу гистологического счета H- score. Интенсивность ИГХ реакции к ЭР α , ЭР β и к ПР в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методу гистологического счета H-score по формуле – $S=1a+2b+3c$, где а – % слабо окрашенных ядер клеток, b – % умеренно окрашенных ядер клеток, с – % сильно окрашенных ядер клеток (McClelland R.A. et al., 1991). Степень выраженности экспрессии ЭР и ПР расценивали: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 – слабая экспрессия, 101-200 – умеренная экспрессия, 201-300 – выраженная экспрессия. (Бессмертная В.С., 2009 г.)

2.2. Методы статистической обработки.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий однородности, критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона.

Глава 3. Собственные наблюдения.

3.1. Особенности клиники и диагностических данных у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

3.1.1. Особенности анамнестических и клинических данных в группах.

Проведен ретроспективный анализ 110 историй болезни пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (основная группа) и 50 историй болезни пациенток с угрозой прерывания беременности во втором и третьем триместре без признаков ИЦН (группа контроля). Сопоставление параметров общесоматического и репродуктивного здоровья беременных проводилось по общепринятым критериям.

Средний возраст пациенток основной группы составил $32,7 \pm 0,82$, в группе контроля $27,8 \pm 1,63$ лет. Распределение пациенток по возрастным группам представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациенток по возрастным группам

Возраст	Основная группа		Группа контроля	
	п	%	п	%
18-23	2	1,8	8	16
24-28	12	10,9	19	38
29-33	57	51,8	13	26
34-38	33	30	6	12
39-45	6	5,45	4	8

Среди пациенток обеих групп преобладали жительницы города-76 (69,1%) и 47 (94%) соответственно, что вероятно можно объяснить расположением учреждений здравоохранения, на базе которых проводилось исследование.

Среднее образование в основной группе имели 62 пациентки (56,36%), высшее-48 (43,6%), против 24 (48%) и 26 (52%) группы контроля. В

официально зарегистрированном браке состояло большинство пациенток обеих групп (75,45% и 84%).

Обращает на себя внимание тот факт, что значительный процент пациенток с ИЦН имели избыточную массу тела- 26,36% (ИМТ $26,83 \pm 0,42$), а более 14% пациенток страдали ожирением I степени (ИМТ $32,37 \pm 0,88$) и II степени (ИМТ $37,07 \pm 0,96$), в отличие от пациенток группы контроля, где 90% пациенток были нормостенического телосложения (таблица 2). Известно, что большинство нарушений функций эндокринной системы женщин тесно связаны с ожирением, что подтверждается полученными нами данными. Так, например, ожирение в период адренархе считается главным фактором риска поликистозных яичников [126].

Таблица 2. Распределение пациенток основной группы и группы контроля в зависимости от ИМТ

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом	Основная группа		Группа контроля	
		п	%	п	%
16 и менее	Выраженный дефицит массы	1	0,9	0	0
16-18,5	Недостаточная (дефицит) массы	3	2,7	2	4
18,5-25	Норма	61	55,45	45	90
25-30	Избыточная масса тела (предожирение)	29	26,36	2	4
30-35	Ожирение первой степени	7	6,3	1	0,5
35-40	Ожирение второй степени	9	8,2	0	0
40 и более	Ожирение третьей степени	0	0	0	0

При анализе структуры экстрагенитальной патологии у пациенток с ИЦН на первый план выступали заболевания ЛОР органов -23,6%, среди которых преобладали хронический тонзиллит (12,7%), отит (5,45%), хронический гайморит, ринит. Хронические заболевания органов

мочевыделительной системы с одинаковой частотой были выявлены у пациенток обеих групп у 17,2% и 18%. Наиболее часто встречались хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит. Заболеваниями ЖКТ страдало 15,45% пациенток в основной группе и 28% в группе контроля. Патология ССС встречалась у каждой 5 пациентки в обеих группах.(22,7% и 20%). Наиболее часто выявлялась ВСД по гипотоническому (9,1%) и гипертоническому типу (5,45%), что свидетельствует о неустойчивости вегетативной регуляции у пациенток. Нарушения эндокринной функции в виде неклассической формы ВГКН (врожденной гиперплазии коры надпочечников) были достоверно чаще выявлены у пациенток основной группы 2,7%, тогда как ни одной пациентки с данной патологией в группе контроля не было. Достоверно не отмечено, но уровень соматического здоровья пациенток группы контроля был сходен с пациентками основной группы и представлен в таблице 3.

Таблица 3. Уровень соматического здоровья пациенток основной группы и группы контроля.

Нозологическая форма	Основная группа		Группа контроля	
	п	%	п	%
Заболевания ЛОР органов дыхания	26	23,6	12	24
Заболевания органов дыхания	5	4,54	4	8
Заболевания ССС	25	22,7	10	20
Заболевания мочевыделительной системы	19	17,2	9	18
Заболевания органов ЖКТ	17	15,45	14	28
Кожные заболевания	8	7,2	2	4
аппендэктомия	14	12,7	5	10
холецистэктомия	7	6,3	2	4
Дисфункция щитовидной железы	3	2,7	1	2
ВГКН	3	2,7	-	-
Миопия	16	14,5	5	10
Варикозное расширение вен	3	2,7	2	4
Фиброзно-кистозная мастопатия	4	3,6	2	4
Удаление фиброаденомы молочной железы	3	2,7	-	-
Генетическая тромбофилия	1	0,9	-	-

3.1.2. Особенности репродуктивного здоровья у обследованных пациенток.

В обеих группах преобладали повторно беременные пациентки: 91 (82,7%) в основной группе, и 34 (68%) в группе контроля. Однако, следует обратить внимание, на паритет беременности пациенток в группах. Так данная беременность была 3-ей у 20,9%, 4-ой у 13,6%, 6-ой у 11,8% пациенток с ИЦН, т.е. это женщины многократно беременевшие, рожавшие или имевшие в анамнезе самопроизвольные выкидыши и (или) медицинские аборты (таблица 9).

Беременность по собственному желанию прервали 47 пациенток (42,7%) основной группы, что сопоставимо с контрольной - 23 (46%). Несмотря на то, что несколько чаще медицинский аборт в анамнезе имели пациентки контрольной группы, это не привело к возникновению несостоятельности шейки матки у данной группы пациенток, таким образом, нет убедительных данных для отнесения медицинского аборта к факторам риска возникновения ИЦН.

Таблица 4. Паритет беременности у пациенток в исследуемых группах:

Паритет беременности	Пациентки основной группы		Пациентки группы контроля	
	n	%	n	%
2	15	13,6	19	38
3	23	20,9	6	12
4	15	13,6	5	10
5	10	9,1	1	2
6	13	11,8	1	2
7	6	5,45	1	2
8	7	6,3	-	-
9	1	0,9	1	2
10	1	0,9	-	-
всего	91	82,7	34	68

Поздние потери беременности в основной группе имели 69 пациенток (62,7%), из них у 38,2% женщин в анамнезе были поздние самопроизвольные выкидыши, а у 40%- преждевременные роды. В группе контроля поздние потери беременности в анамнезе были только у 2% (рис.1).

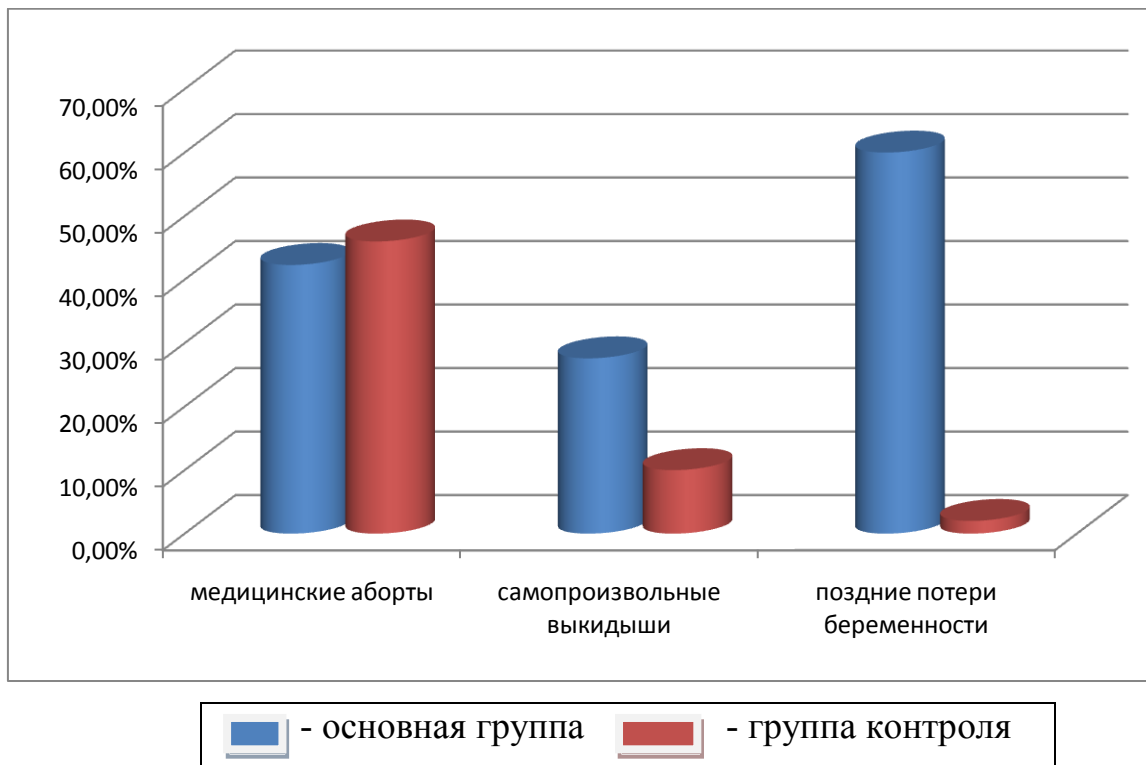


Рис.1. Характеристика исходов предыдущих беременностей в обследуемых группах.

Обращает на себя внимание тот факт, что больше половины пациенток основной группы (66,36%) перенесли внутриматочные вмешательства с расширением цервикального канала (выскабливание полости матки, гистероскопия), при этом 44,54% в анамнезе имели две и более манипуляции. В группе контроля данный показатель ниже почти в 2 раза-28% (таблица 5).

Таблица 5. Количество внутриматочных вмешательств с расширением цервикального канала

Количество гистероскопий и выскабливаний полости матки с расширением цервикального канала	Основная группа		Группа контроля	
	n	%	n	%
1	24	21,8	14	28
2	26	23,6	6	12
3	9	8,2	5	10
4 и более	14	12,7	3	6
Всего:	73	66,36	28	56

Было выявлено, что ВМС с целью контрацепции в 2 раза чаще использовали пациентки основной группы 5,45%, против 2% пациенток группы контроля.

Среди гинекологической патологии у пациенток основной группы преобладали воспалительные заболевания органов малого таза: хронический сальпингоофорит встречался у каждой третьей пациентки (30,9%), хронический эндометрит - у каждой второй (58,2%), чего не было отмечено в группе сравнения.

Эрозия шейки матки на момент беременности была выявлена у 29 пациенток (26,3%) основной группы, консервативное лечение в анамнезе из них проходили 15 пациенток (13,63%), не получали никакого лечения- 14 человек (12,7%).

Хирургическое лечение в связи с патологией шейки матки в анамнезе получали 20,9% пациенток с ИЦН и 16% группы контроля (таблица 6).

Таблица 6. Структура хирургических манипуляций на шейке матки

Хирургическое лечение патологии шейки матки	Основная группа		Группа контроля	
	n	%	n	%
ДЭК	18	16,3	3	6
Кроидеструкция	4	3,63	5	10
Электроконизация шейки матки	1	0,9	-	-
Всего	23	20,9	8	16

Миома матки, эндометриоз, урогенитальная инфекция в анамнезе выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах. Обращает на себя внимание тот факт, что беременные с ИЦН, чаще имели в анамнезе оперативные вмешательства на яичниках (16,36%) в объеме: аднексэктомия - 3,63 %, цистэктомия – 1,8 %, резекция яичников- 2,72%, декортикация 3,63%, каутеризация 4,54%. В группе контроля данные оперативные вмешательства были только у 4% пациенток, что свидетельствует о более сохранной гормональной функции яичников в данной группе в отличие от основной. Факт неполноценности нейро-эндокринной функции яичников у пациенток с ИЦН подтверждается тем, что СПКЯ в этой группе встречался в 4,5 раза чаще (9,1%), чем в группе контроля (2%). Бесплодие в основной группе было выявлено у 17 пациенток (15,45%), против 2 пациенток (4%) группы контроля.

Данная беременность была индуцирована у 17 пациенток основной группы (15,45%), из них с использованием процедуры ЭКО у 11 человек, в результате стимуляции клостилбегитом у 6 пациенток. Структура гинекологических заболеваний в обследованных группах представлена в таблице 7.

Таблица 7. Гинекологические заболевания в обследованных группах.

Нозологическая форма	Основная группа		Группа контроля	
	n	%	n	%
Воспаление придатков матки	34	30,9	8	16
Хронический эндометрит	64	58,2	7	14
СПКЯ	10	9,1	1	2
Уреаплазмоз	15	13,6	5	10
Хламидиоз	1	0,9	-	-
Микоплазмоз	4	3,6	2	4
ВПЧ	10	9,1	4	8
ЦМВ	7	6,3	2	3
ВПГ	9	8,2	4	8
Миома матки	12	10,9	8	16
Эндометриоз	4	3,63	5	10
Оперативные вмешательства на яичниках	18	16,36	2	4
Внематочная беременность	8	7,3	4	8
Аномалии развития половых органов	2	1,8	-	
Эрозия шейки матки	29	26,3	14	28
Бесплодие	17	15,45	2	4

3.2. Результаты клинического обследования пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью

3.2.1. Данные метросальпингографии у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.

В результате выполнения метросальпингографии у 51 (71,83%) пациентки с ИЦН было выявлено расширение внутреннего зева от 6-7 мм до 1 см. При проведении прогестероновой пробы сужения внутреннего зева не отмечалось у 32 из них, что было расценено как подтверждение органической формы несостоятельности шейки матки. Наличие у данных пациенток в анамнезе большого количества внутриматочных вмешательств также подтверждало полученные данные. У 19 (26,7%) пациенток произошло сужение истмуса на 2-3 мм, что свидетельствовало о дисфункциональной природе несостоятельности шейки матки.

Следует отметить, что у 20 пациенток при выполнении рентгеновского исследования не было обнаружено сколько-нибудь значимого расширения внутреннего зева, однако, при дальнейшем обследовании у них были выявлены различные дисгормональные нарушения, анамнестические данные также свидетельствовали в пользу дисфункциональной формы ИЦН.

Органический тип ИЦН



Рис.2. Внутренний зев расширен до 10мм.
Тубэктомия слева в анамнезе.



Рис. 3. Синехии полости матки после позднего самопроизвольного выкидыша.
Внутренний зев 12мм

Дисфункциональный тип ИЦН



Рис.4. Пациентка с СПКЯ. Соотношение
длины шейки матки к телу 1:1 -
инфантилизм



Рис. 5. Пациентка с метаболическим
синдромом.

3.2.2. Функциональное состояние яичников и эндометрия у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.

В результате обследования гормонального фона на 3-5 день менструального цикла у пациенток с анатомической формой ИЦН было выявлено повышение 17-ОН-прогестерона у 1 пациентки, повышение уровня пролактина и снижение уровня прогестерона у одной пациентки. Уровень эстрадиола и прогестерона на 21-23 день менструального цикла у подавляющего большинства данной группы пациенток (96,8%) был в пределах референсных значений. У пациенток с дисфункциональной формой ИЦН были выявлены более значимые нарушения гормонального фона. Повышение тестостерона было выявлено у 6 пациенток, ДГЭА у 4 пациенток, 17-ОН-прогестерона у 5 пациенток. СПКЯ был впоследствии подтвержден у 6 пациенток. Диагноз ВГКН неклассическая форма установлен у одной пациентки. Снижение уровня прогестерона на 21-23 день менструального цикла было выявлено у 16 пациенток с дисфункциональной формой ИЦН.

Таблица 8. Уровень половых гормонов в сыворотке крови у женщин с ИЦН

Концентрация гормонов сыворотки крови на 21-23 день цикла	Пациентки с анатомической ИЦН	Пациентки с дисфункциональной ИЦН	Норма
Прогестерон Нмоль/л	36,15 ±5,11	22,06±3,39	3-68
Эстрадиол Нмоль/л	144,8±6,81	121,8±9,61	27-246

Иммуногистохимическое и гистологическое исследование проводилось после получения материала пайпель-биопсии у 65 пациенток основной

группы, а 6 пациенткам была произведена гистероскопия в связи с наличием патологии эндометрия.

По результатам гистологического исследования железистая гиперплазия эндометрия была выявлена у 5 пациенток, у 1 пациентки – полип эндометрия.

У каждой третьей пациентки с анатомической формой ИЦН гистологически была подтверждена недостаточность обеих фаз менструального цикла, несмотря на нормальные показатели ПГ и эстрадиола на 21-23 день м.ц. Недостаточность обеих фаз менструального цикла у пациенток с анатомическим типом ИЦН можно объяснить явлениями хронического эндометрита, при котором происходит поражение рецепторного аппарата матки [124]. Также данный факт объясним, тем, что содержание сывороточного ПГ на 22-24 день цикла не является достоверным показателем НЛФ, т.к. его нормальная концентрация, всегда свидетельствующая о прошедшей овуляции, к сожалению, не является гарантией полноценности секреторной трансформации эндометрия [127]. У пациенток с дисфункциональной формой ИЦН эндометрий секреторной фазы был выявлен у 17 (43,5%), однако в этих случаях выявлялась слабая экспрессия прогестерон-рецепторов или их полное отсутствие.

Хронический эндометрит был подтвержден при обнаружении лимфолейкоцитарной инфильтрации и плазматических клеток в эндометрии у 29 (93,5%) пациенток с анатомической формой несостоятельности шейки матки и у 20 (51,2%) с дисфункциональной (рис.6).

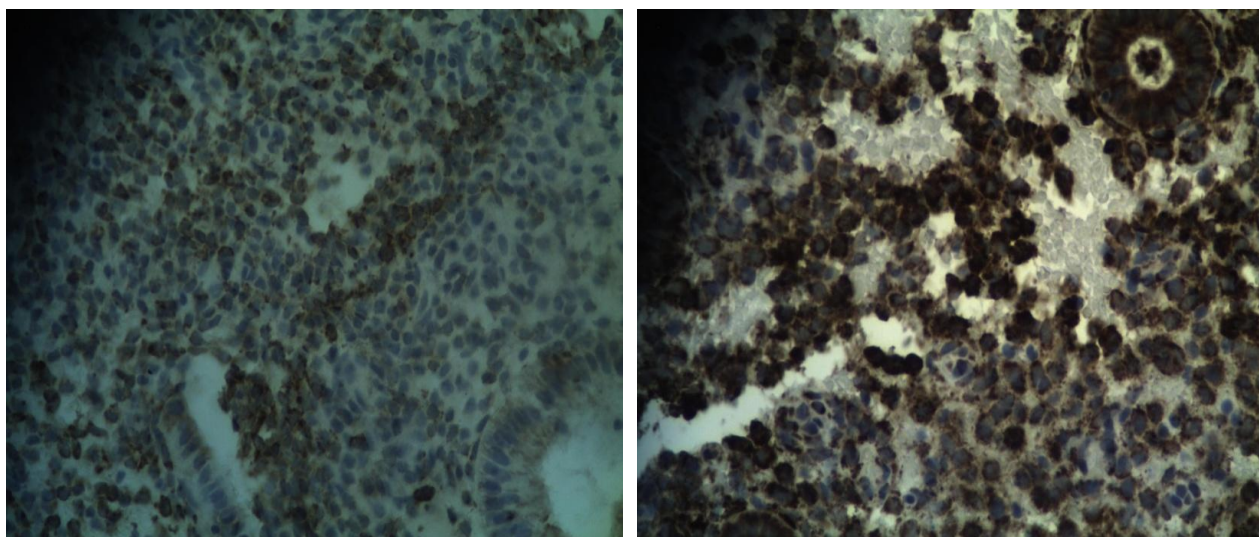


Рис. 6. Клетки с морфологией плазмоцитов, дающие мембранное окрашивание

Что же касается рецепторного аппарата эндометрия, то у пациенток с анатомической формой ИЦН он был относительно сохранен – от умеренной у 20 (62,5%) пациенток до выраженной у 7 (21,8%) экспрессии прогестерон-рецепторов в строме и эпителии желез. У 5 пациенток (15,6%) была выявлена слабая экспрессия прогестерон-рецепторов в строме, отсутствие экспрессии прогестерон-рецепторов в эпителии желез (рис. 7-8).

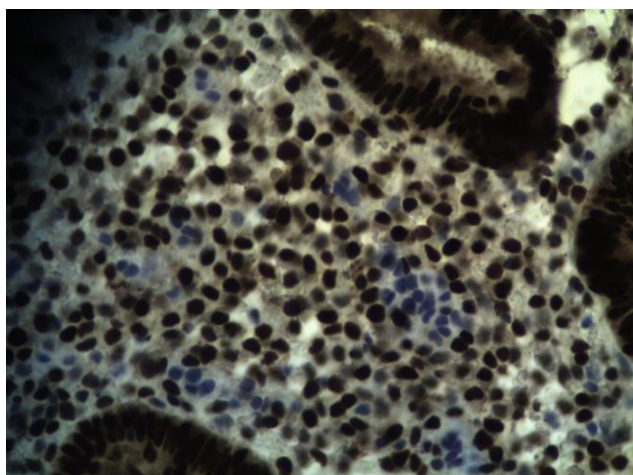


Рис. 7. Выраженная экспрессия прогестерон-рецепторов

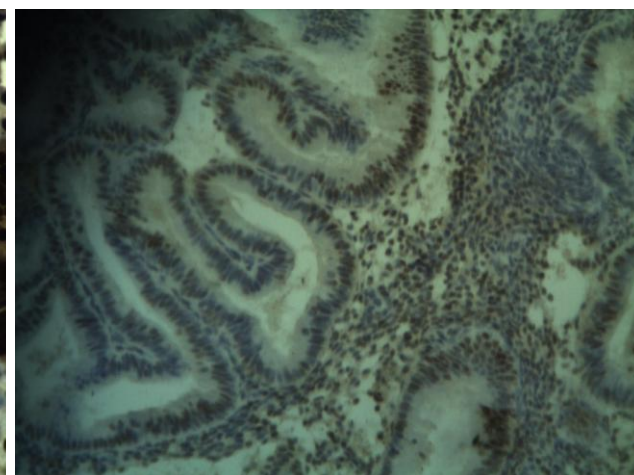


Рис. 8. Умеренно выраженная экспрессия прогестерон-рецепторов

Слабая экспрессия в эпителиальном компоненте и полное отсутствие альфа-эстроген-рецепторов в стромальном на 21-23 дни менструального

цикла была выявлена у подавляющего большинства пациенток, как с дисфункциональным, так и с органическим типом ИЦН (рис.9).

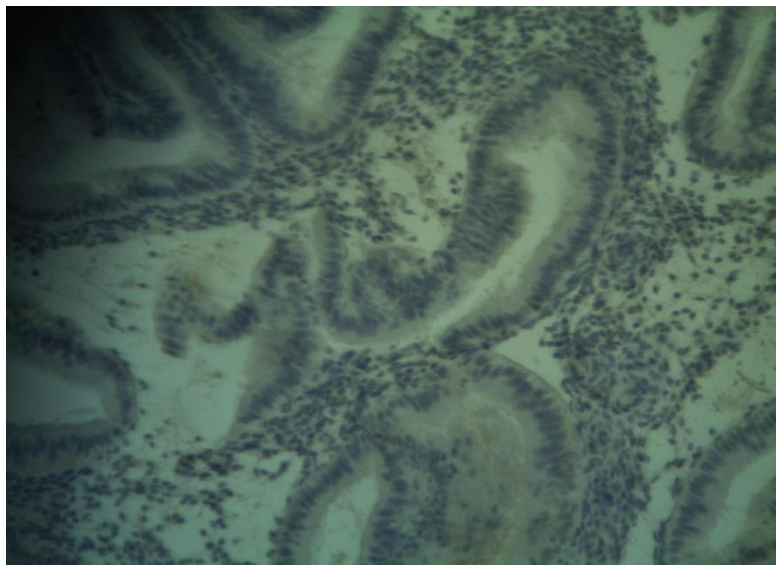


Рис.9. Слабая экспрессия альфа-эстроген-рецепторов

У пациенток с дисфункциональной ИЦН были выявлены слабая экспрессия прогестерон-рецепторов у 24 (61,5%) и полное отсутствие экспрессии прогестерон-рецепторов у 15 (38,4%) обследуемых (рис.10).

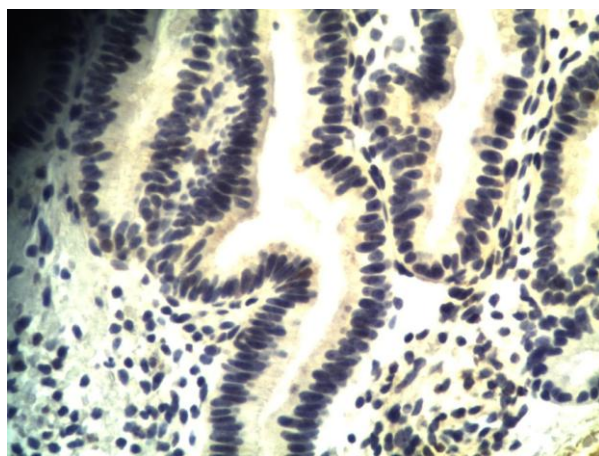
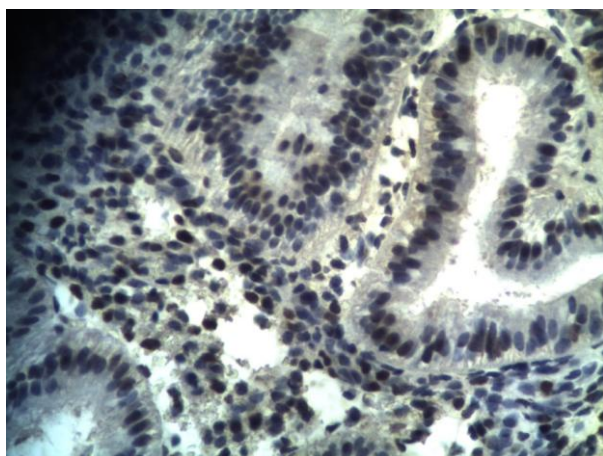


Рис. 10. Слабая экспрессия прогестероновых рецепторов

Таблица 9. Данные ИГХ исследования у пациенток с дисфункциональной и органической ИЦН

Иммуногистохимическое заключение	Анатомический тип ИЦН		Дисфункциональный тип ИЦН	
	n=32	%	n=39	%
Отсутствие экспрессии альфа-эстроген-рецепторов	25	78,1	33	84,6
Слабая экспрессия альфа-эстроген-рецепторов	7	21,9	6	15,4
Отсутствие экспрессии прогестерон-рецепторов	-	-	15	38,4
Слабая экспрессия прогестерон-рецепторов	5	15,6	24	61,5
Умеренная экспрессия прогестерон-рецепторов	20	62,5	-	-
Выраженная экспрессия прогестерон-рецепторов	7	21,8	-	-

Таблица 10. Соотношение показателей гормонального профиля с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия у пациенток с дисфункциональным и анатомическим типом ИЦН.

	Дисфункциональная ИЦН		Анатомическая ИЦН	
	n=39	%	n=32	%
Снижение уровня ПГ	16	41	1	96,9
Нормальные показатели ПГ	23	59	31	3,1
Недостаточность НЛФ	22	56,4	10	31,2
Секреторный тип эндометрия	17	43,5	22	68,8
Слабая экспрессия прогестерон-рецепторов	24	61,5	5	15,6
полное отсутствие экспрессии прогестерон-рецепторов	15	38,4	-	-
Умеренная экспрессия прогестерон-рецепторов	-	-	20	62,5
Выраженная экспрессия прогестерон-рецепторов-	-	-	7	21,8

3.3. Течение беременности у пациенток группы сравнения.

Все пациентки группы сравнения находились на диспансерном наблюдении и регулярно посещали врача женской консультации. Абсолютное большинство встало на учет в первом триместре беременности – 57 (96,6 %), в более поздних сроках – 2 (3,38%). Из экстрагенитальной патологии чаще всего во время беременности выявлялась анемия легкой

степени – 7 (11,86%). В связи с обострением хронической экстрагенитальной патологии лечение в условиях терапевтического стационара и амбулаторно потребовалось пяти пациенткам (8,4 %).

Чаще всего обострялись заболевания мочевыделительной системы: хронический пиелонефрит (1,7 %), почечная колика (1,7%); заболевания ЛОР-органов: хронический фарингит, тонзиллит (3,38%). Трём пациенткам (5,08%) во время беременности проводилась коррекция цифр артериального давления. ОРВИ во время беременности перенесли 6,78% пациенток.

Самым распространённым гинекологическим заболеванием являлся кольпит, который был выявлен у 32,2% пациенток. Бактериальный вагиноз был выявлен в 16,9%, кандидоз - в 8,5%, неспецифический вагинит- 6,8%. Гестоз осложнил течение беременности у 3,38% пациенток.

При обследовании в условиях женской консультации на ИППП у пациенток чаще всего выявлялись хламидиоз (3,38%), микоплазмоз (5,08%), уреаплазмоз (6,78%), а также папилломатоз, ЦМВ, ВПГ, в связи, с чем проводились курсы санации и антибактериальной терапии. Эрозия шейки матки была выявлена у 6,77%.

Обращает на себя внимание количество госпитализаций пациенток с ИЦН за время беременности в связи с угрозой прерывания или начавшимся самопроизвольным выкидышем (рис. 11).

В первом триместре госпитализация потребовалась более чем половине всех пациенток 36 (61,01%). Во втором триместре были госпитализированы все 59 пациенток, что объясняется не только явлениями угрозы прерывания беременности, но и тем, что коррекция ИЦН у большинства из них проводилась в сроки от 12-13 до 22 недель гестации. Третий триместр беременности протекал относительно благополучно, с угрозой преждевременных родов был госпитализирован 21 человек (35,5%) (рис.12).

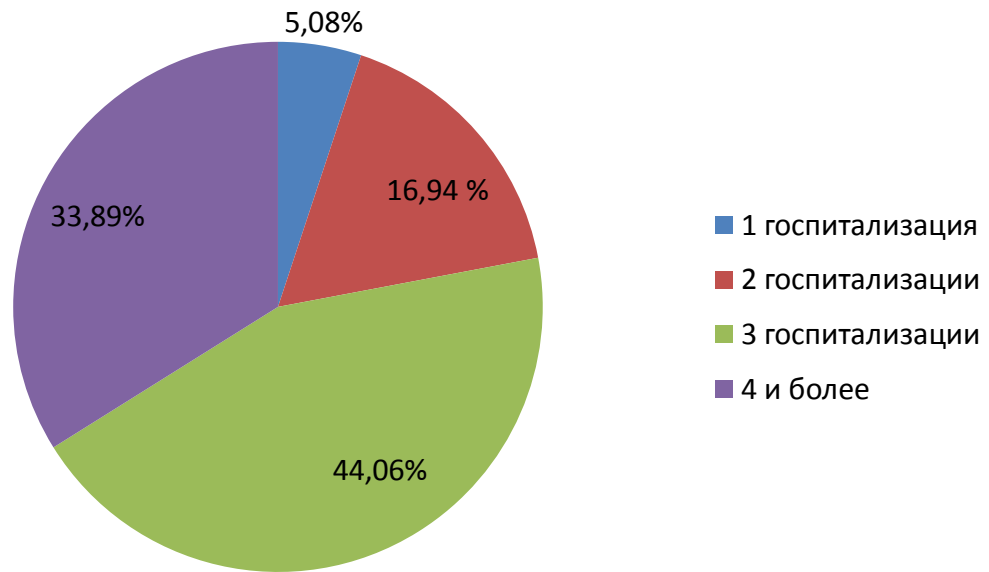


Рис. 11. Количество госпитализаций пациенток

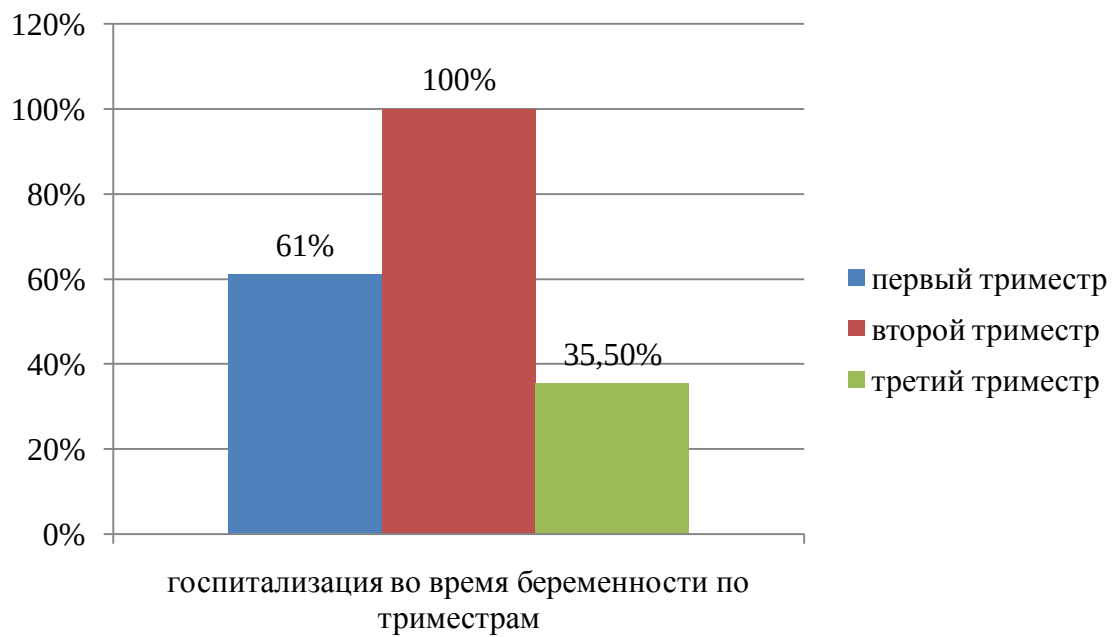


Рис. 12. Частота госпитализации по триместрам пациенток группы сравнения

Коррекция ИЦН всем пациенткам проводилась в условиях стационара. Наложение швов на шейку матки было проведено у 38 беременных.

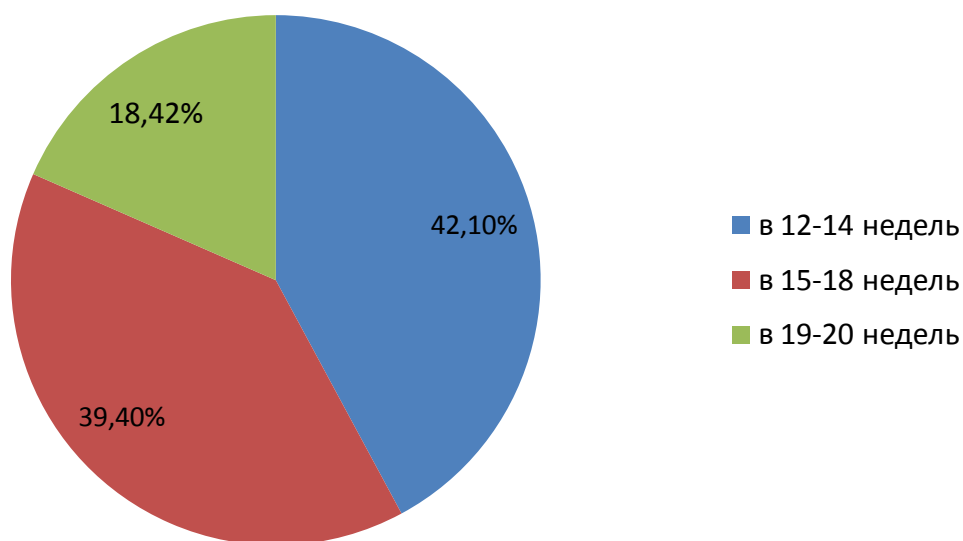


Рис.13 Распределения пациенток в зависимости от сроков проведения хирургической коррекции.

Шести пациенткам было выполнено elective наложение швов на шейку матки в связи с наличием в анамнезе трех и более поздних потерь беременности.

У 21 пациентки была выполнена установка акушерского pessaria. Сроки ведения pessaria представлены на рисунке 15.

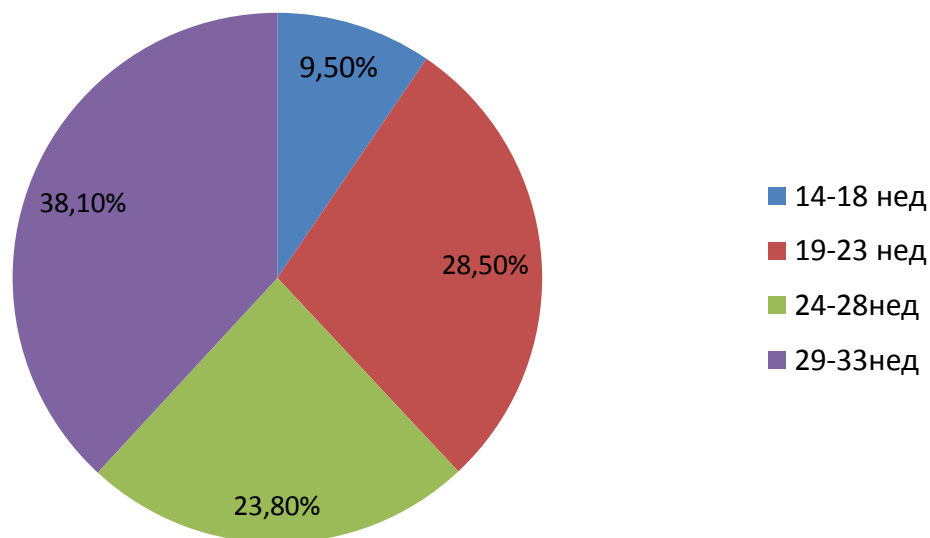


Рис.14. Сроки введения акушерского pessaria

Сроки введения pessaria и большинство случаев проведения церкляжа зависели от времени начала прогрессирования ИЦН.

В большинстве случаев, у 19 пациенток, использовался pessарий фирмы «Юнона» и только в 2 случаях - pessарий «Арабин», что возможно связано с его относительно недавним появлением в продаже.

Основными осложнениями после проведения коррекции несостоятельности шейки матки явились кольпит, который был выявлен у 12 (57,14%) пациенток после установки акушерского pessaria. Наложение швов осложнилось их прорезыванием у 2 (5,1%) пациенток в сроке 35-37 недель, деформация шейки матки, приведшая к невозможности проведения родов через естественные родовые была выявлена у 1 пациентки.

Что же касается гормональной поддержки гестагенами, то ее, начиная с 7-8 недель, получали только 22 (37,28%) беременные, из них до 12 недель - 2 (3,38%), до 19-20 недель - 20 (33,89%) пациенток.

В срок родоразрешились 32 (84,2%) пациентки, перенесшие хирургическую коррекцию ИЦН. У 6 (15,78%) пациенток произошли преждевременные роды в сроке от 22 до 37 недель беременности.

Перинатальные потери среди новорожденных составили 3 детей (7,89%).

Анализируя более подробно случаи неудачных исходов беременности после проведения хирургической коррекции, можно сделать вывод, что преждевременные роды в сроках от 22 до 27 недель произошли у повторнобеременных пациенток, в анамнезе у которых было 2 поздних самопроизвольных выкидыша и неоднократные внутриматочные вмешательства. Перинатальная смертность детей в данных случаях была обусловлена тяжелой асфиксией при рождении и синдромом дыхательных расстройств. Исходы беременности в зависимости от периода проведения хирургической коррекции представлены в таблице 16.

Таблица 11. Исходы беременности в зависимости от периода проведения хирургической коррекции

Показатели	Наложение швов в 12-14 недель	Наложение швов в 15-18 недель	Наложение швов в 19-21 недель
Всего пациенток	16	15	7
Своевременные роды	15	11	6
Преждевременные роды всего:	1	4	1
- очень ранние (22-27 нед.)	1	2	-
- ранние (28-33 нед.)	-	2	-
- 34-37 нед.	-	-	1
Доношенные новорожденные	15	11	6
Недоношенные новорожденные	1	4	1
Перинатальные потери	1	2	-

Среди пациенток, получавших нехирургическую коррекцию ИЦН беременность закончилась срочными родами у 16 (76,19%). У 3 (14,2%) пациенток произошли преждевременные роды, у 2 (9,5%) поздние самопроизвольные выкидыши в сроке 19-20 и 20-21 неделя. Двоим пациенткам (9,5%) в связи с прогрессированием ИЦН потребовалось дополнительное наложение швов на шейку матки.



Рис. 15. Пролабирование плодного пузыря у пациентки с ИЦН в 21-22 недели. Постановка пессария выполнялась в 15 недель.

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее неблагоприятные исходы беременности при нехирургической коррекции были зарегистрированы в группах, где пессарий устанавливался на ранних сроках гестации. В этих же группах потребовалось дополнительное наложение швов на шейку матки в связи с прогрессированием ИЦН.

Исходы беременности при проведении коррекции ИЦН пессарием показаны в таблице 12.

Таблица 12.

Показатели	Установка пессария в 14-18 недель	Установка пессария в 19-23 недель	Установка пессария в 24-28 недель	Установка пессария в 29-33 недель
Всего пациенток	2	6	5	8
Своевременные роды	1	3	5	7
Поздние выкидыши	1	1	-	-
Преждевременные роды всего:	-	2	-	1
- очень ранние (22-27 нед)		- 2		
- ранние (28-33 нед)		-		1
- 34-37 нед				
Дополнительная коррекция швами	1	1	-	-
Доношенные новорожденные	1	3	5	7
Недоношенные новорожденные	-	2	-	1
Перинатальные потери	-	-	-	-

3.4. Обоснование метода комплексной прегравидарной подготовки и этапной профилактики невынашивания беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.

Проблема истмико-цервикальной недостаточности остается крайне актуальной в практике врача акушера-гинеколога, т.к. именно данной патологией обуславливается до 40% прерываний беременности во втором и третьем триместре. Не смотря на определенные успехи в коррекции и диагностике несостоятельности шейки матки, частота преждевременных родов, обусловленных ИЦН, остается чрезвычайно высокой.

Выявленные особенности анамнестических данных, патогенетические аспекты данной патологии позволяют говорить о том, что истмико-цервикальная недостаточность обусловлена сложными патофизиологическими процессами, происходящими на уровне гипофизарно-яичниковой системы и на локальном уровне.

Хронический эндометрит был выявлен в 93,5% случаев у пациенток с анатомической, и в 50% случаев - с дисфункциональной формой ИЦН. Известно, что длительная персистенция микроорганизмов в эндометрии приводит к подавлению фагоцитоза и к формированию антиген-специфической иммунодепрессии, что влечет за собой «иммунологическое ослабление организма» [128]. В.И. Краснопольский и И.С. Савельева считают восходящий путь инфекции преобладающим в возникновении хронического эндометрита, что свойственно неспецифическим микробам [129].

Несоответствие эндометрия фазе менструального цикла в ходе исследования было выявлено у трети пациенток с анатомической формой ИЦН, и у подавляющего большинства пациенток с дисфункциональной формой несостоятельности шейки матки.

Следует отметить, что у трети пациенток с анатомической формой ИЦН имела место недостаточность обеих фаз менструального цикла, на фоне

нормальных показателей уровня прогестерона и эстрадиола сыворотки крови. В связи с чем, очевидно, что НЛФ обусловлена не столько дефицитом гормона, сколько снижением чувствительности рецепторного аппарата эндометрия к воздействию прогестерона. Снижение чувствительности может быть связано с повреждением эндометрия в результате воспалительного процесса и механическим удалением клеток эндометрия (вместе с клетками прогестероновых рецепторов) при любых внутриматочных вмешательствах [130]. В таких случаях рекомендуется терапия, направленная на стимуляцию рецепторов эндометрия [5].

Учитывая, что хронический эндометрит также может явиться причиной НЛФ, то в комплекс прегравидарной подготовки пациенткам с ИЦН на первом этапе были включены курс антибактериальной системной и локальной терапии, иммуномодулирующая терапия, терапия улучшающая реологию и микроциркуляцию. ФТЛ проводилось вторым этапом и включало в себя процедуры, усиливающие рецепторную чувствительность эндометрия.

При выборе схем гормонотерапии у пациенток с ИЦН мы основывались на данных гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия, при этом учитывался тот факт, что экспрессия рецепторов прогестерона усиливается под влиянием эстрогенов и ослабляется под влиянием самого прогестерона [121].

НЛФ - клинический диагноз неадекватной секреторной трансформации эндометрия, обычно связанной со снижением функции желтого тела [127], в связи с чем во вторую фазу менструального цикла и во время беременности проводилась гормональная терапия препаратами гестагенов. В эндометрии они обеспечивают секреторную трансформацию, в первом триместре блокируют утеротоническое действие простагландинов и снижают чувствительность эндометрия к окситоцину, во втором и третьем- оказывают токолитический эффект.

В последние годы было доказано, что укорочение и «созревание» шейки матки, а эти симптомы всегда сопровождают истмико-цервикальную

недостаточность, связаны именно со снижением уровня прогестерона [131,132,133,134]. В связи с этим терапия гестагенами у пациенток основной группы продолжалась до 34 недель беременности включительно.

При наступлении беременности коррекция несостоятельности шейки матки осуществлялась в зависимости от формы ИЦН. Наличие в анамнезе большого количества внутриматочных вмешательств с расширением цервикального канала, и отсутствие сужения внутреннего зева при проведении прогестероновой пробы, указывало на локальное повреждение шейки матки и внутреннего зева, т.е. анатомическую форму ИЦН, и диктовало необходимость проведения хирургической коррекции во время беременности.

Для коррекции дисфункциональной формы ИЦН мы в большинстве случаев использовали pessaries доктора Арабин, которые за последние 10 лет получили наибольшее признание, и недавно появились на нашем рынке.

3.4.1. Течение беременности у пациенток основной группы.

Все пациентки основной группы встали на учет в женскую консультацию в сроке до 12 недель. Также как и у пациенток группы сравнения беременность в основной группе чаще всего осложнялась анемией легкой степени – 12,67%. Госпитализации во время беременности чаще проводились с целью коррекции цифр АД- 3 (4,22%), а вот обострения хронических заболеваний ЛОР органов и мочевыделительной системы отмечались значительно реже у 2,81 % против 6,78 % группы сравнения. Заболеваемость ОРВИ во время беременности была приблизительно на одинаковом уровне в обеих группах: 6,78% в группе сравнения, 7,04% в основной группе. Гестоз у пациенток основной группы встречался у 4,22% пациенток.

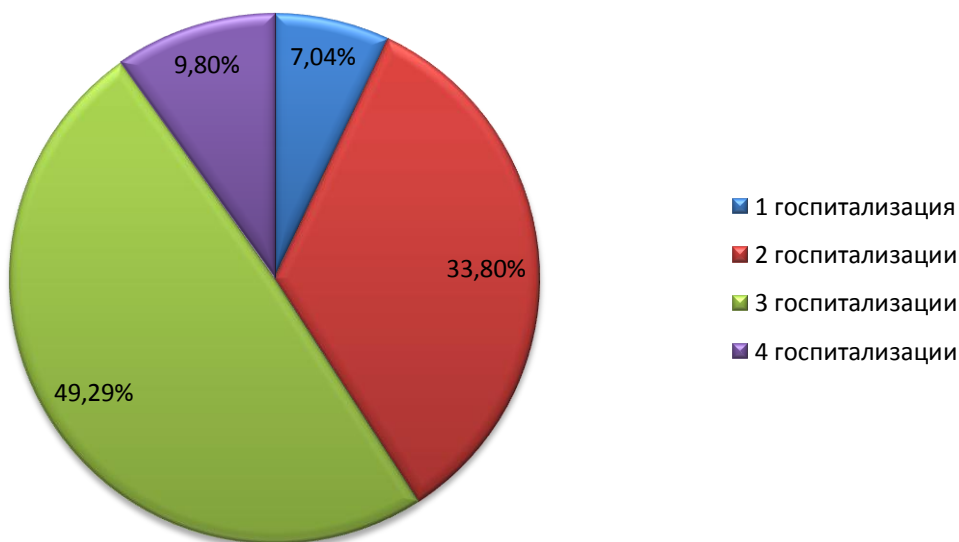
Как и в группе сравнения наиболее распространенным гинекологическим заболеванием был кольпит, однако он выявлялся в значительно меньшем проценте случаев -15 (21,12%). Только у 2 (2,81%)

пациенток в основной группе при обследовании в женской консультации была выявлена уреоплазма.

Поддержка гестагенами у пациенток основной группы проводилась до 34 недель гестации включительно. У подавляющего большинства (94,3%) использовались вагинальные формы введения, у остальных пациенток в связи с наличием побочных явлений при данной форме введения, использовались пероральные формы.

Все пациентки основной группы хотя бы однократно были госпитализированы в стационар за время текущей беременности. Однако, количество пациенток, кому потребовались многократные госпитализации, значительно уменьшилось по отношению к группе сравнения. Количество госпитализаций у пациенток основной группы представлено на рисунке 16.

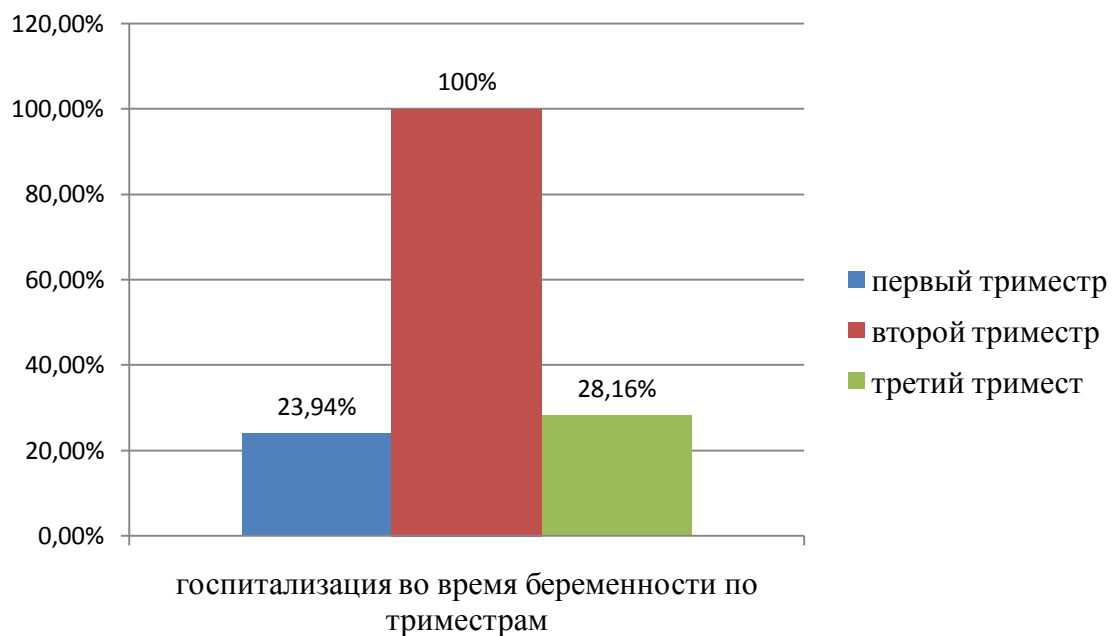
Рис. 16



Течение беременности в первом триместре у подавляющего большинства пациенток было благополучным. Госпитализация в связи с угрозой прерывания или начавшимся самопроизвольным выкидышем в первом триместре потребовалась только 17 беременным (23,94%), против 36 пациенток (61,01%) группы сравнения. Все пациентки были

госпитализированы во втором триместре: пациентки с анатомическим типом ИЦН с целью проведения хирургической коррекции в 12-14 недель, пациентки с дисфункциональным типом ИЦН в критические сроки прерывания беременности, в связи с началом прогрессирования ИЦН для установки акушерского пессария или в связи с явлениями угрозы. Госпитализация в третьем триместре потребовалась 20 пациенткам (28,16%). Структура госпитализации пациенток основной группы по триместрам беременности представлена на рис.17.

Рис 17.



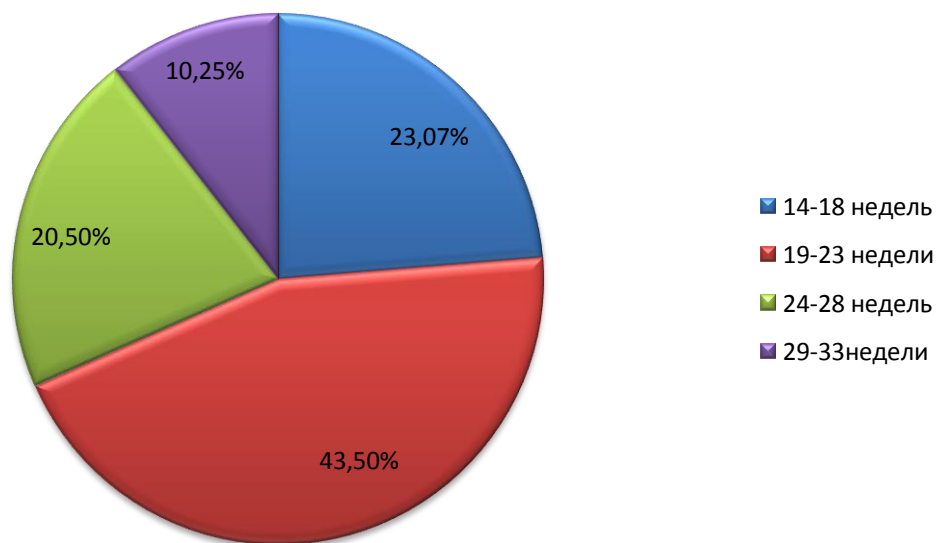
Всем пациенткам основной группы в момент выполнения скринингового УЗИ в 12 недель беременности и последующие сроки измерялась длина шейки матки и диаметр внутреннего зева.

Наложение швов на шейку матки было выполнено у 32 пациенток с анатомической формой несостоятельности шейки матки в сроке 12-14 недель. Только у двух беременных (6,25%) на момент проведения хирургической коррекции по данным УЗИ уже были проявления ИЦН. Одна из этих пациенток была беременна двойней. Открытие шейки матки в этих

случаях составляло 0,8 см и 1 см, длина шейки матки 2,8 и 2,5 см соответственно. В остальных случаях был проведен электровагинальный церкляж.

Пациенткам с дисфункциональной ИЦН проводилась цервикометрия 1 раз в 2 недели, при выявлении укорочения шейки матки и расширения внутреннего зева выполнялась постановка акушерского pessaria. Открытие внутреннего зева до 5 мм и укорочение шейки матки в динамике до 3 см и менее расценивалось как начало прогрессирования ИЦН и являлось показанием для введения акушерского pessaria. Таким образом в сроке 14-18 недель pessaries был установлен 9 пациенткам, в 19-23 недели - 20, в 24-28 недель – у 6, в 29-33 нед - 3 беременным. Сроки введения pessaria у пациенток с дисфункциональной ИЦН представлены на рис.18.

Рис. 18



Трем пациенткам основной группы с дисфункциональной ИЦН (7,69%), кому был установлен pessaries в сроки 14-18 недель, впоследствии были наложены П-образные швы на шейку матки, в связи с прогрессированием ИЦН. За прогрессирование ИЦН принималось укорочение шейки матки в динамике с 3 см до 2,5 и увеличение диаметра внутреннего зева до 8 мм и более.

При выполнении скринингового УЗИ в сроке 19-22 недели средняя длина шейки матки у пациенток с анатомическим типом ИЦН составляла $2,44 \pm 0,1$ см, открытие внутреннего зева $0,66 \pm 0,1$ см. У пациенток с дисфункциональной ИЦН длина шейки матки в эти же сроки гестации в среднем составляла $2,71 \pm 0,11$ см, а открытие внутреннего зева $0,51 \pm 0,07$ см.

Рис 19. Пациентка Н. Дисфункциональная форма ИЦН. Коррекция акушерским pessarium.



Прорезывание швов после проведения хирургической коррекции произошло в 36-37 недель у двух пациенток, также двум пациенткам после проведения хирургической коррекции было выполнено кесарево сечение в связи с деформацией шейки матки.

Родоразрешились в срок 68 пациенток основной группы (95,7%), против 49 (83,05%) пациенток группы сравнения. Преждевременные роды в 26-27 недель произошли у пациентки основной группы с анатомическим типом ИЦН беременной двойней (1,4%). В сроке 28-29 недель преждевременные роды также произошли у пациентки с анатомическим типом ИЦН. В 35 недель родоразрешилась пациентка с дисфункциональным

типом ИЦН. Следует отметить, что перинатальных потерь среди новорожденных основной группы не было, даже в случае ранних преждевременных родов, что мы в первую очередь связываем с отсутствием инфекционных осложнений у этих детей. Исходы беременности в основной группе представлены в таблице 18.

Таблица 13. Исходы беременности в основной группе

Исходы беременности	Анатомическая ИЦН n=32	Дисфункциональная ИЦН n=39
Своевременные роды	30	38
Преждевременные роды 22-27 недели	1	-
Преждевременные роды 28-33 недели	1	-
Преждевременные роды 34 недели	-	1

3.5. Эффективность проведенной прегравидарной подготовки и дифференцированного подхода к коррекции ИЦН у пациенток основной группы и группы сравнения.

Эффективность предлагаемых схем прегравидарной подготовки и ведения беременности оценивались по течению наступившей беременности, своевременности родоразрешения и перинатальным исходам.

После проведенного курса прегравидарной подготовки у пациенток основной группы беременность в первом и третьем триместре протекала с меньшим количеством осложнений, что проявлялось в снижении частоты угрозы прерывания беременности в 2,5 раза и 1,26 раз соответственно (рис.20).

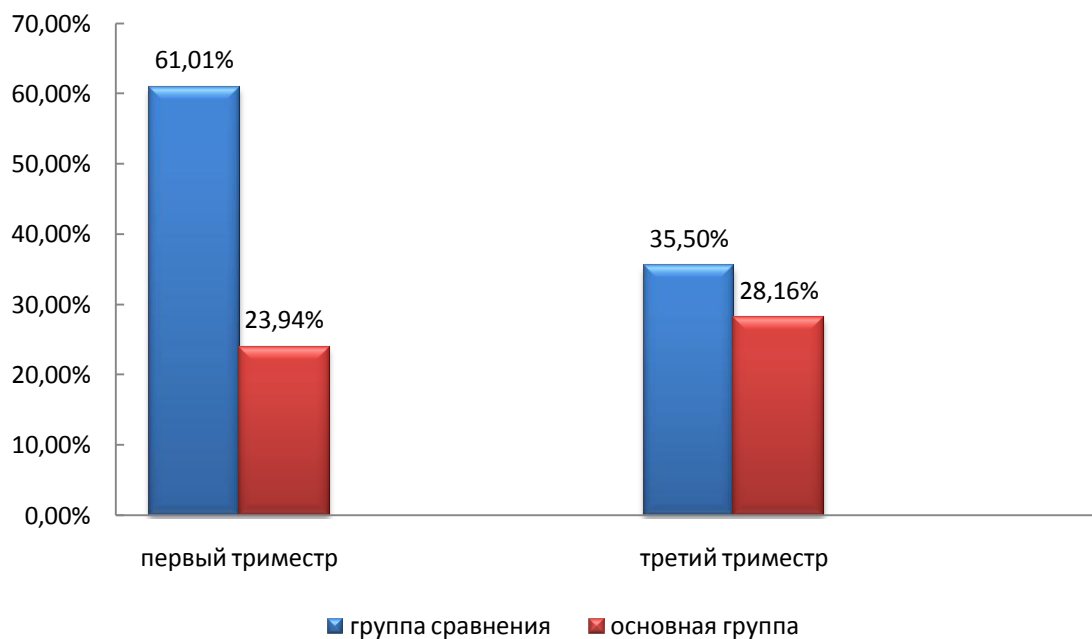
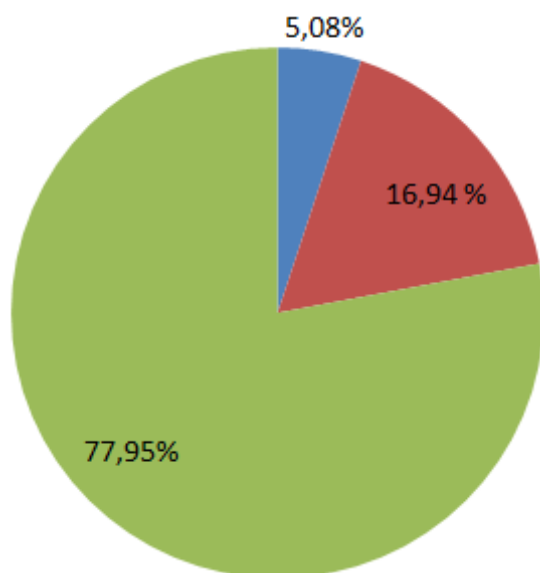


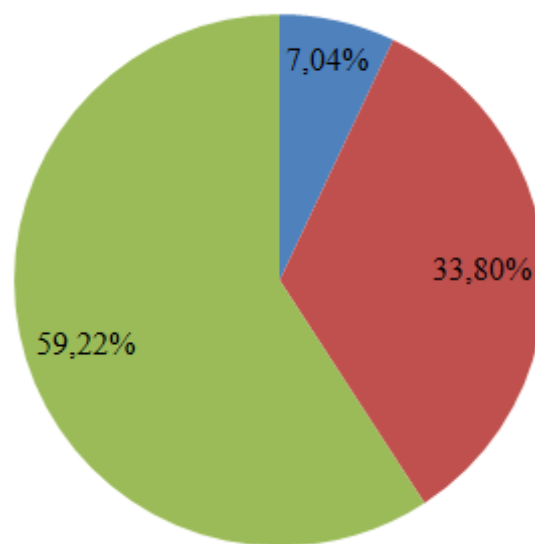
Рис.20. Угроза прерывания беременности по триместрам

Также в основной группе снизилось количество пациенток, кому потребовались многократные госпитализации. Так в группе сравнения три и более раз было госпитализировано 77,95% пациенток, против 59,2% в основной группе (рис.21).

Группа сравнения



Основная группа



■ 1 госпитализация ■ 2 госпитализации ■ 3 и более госпитализаций

Рис.21. Количество госпитализаций пациенток в группах

У пациенток основной группы удалось значительно снизить процент преждевременных родов, не было отмечено поздних самопроизвольных выкидышей. Таким образом, предлагаемые методы прегравидарной подготовки и дифференцированного подхода к коррекции ИЦН позволили улучшить исходы беременности в 4 раза и полностью избежать перинатальных потерь (различия статистически значимы на уровне значимости $\alpha=0,05$).

Критерии оценки эффективности методики лечения представлены в таблице 14.

Таблица 14. Критерии оценки эффективности методики лечения

Критерии оценки эффективности методики лечения	Группа сравнения N=59	Основная группа N=71
Своевременные роды однократная госпитализация за текущую беременность	3	5
Своевременные роды 2 госпитализации за беременность	8	21
Своевременные роды 3 госпитализации за беременность	21	32
Своевременные роды 4 и более госпитализации за беременность	15	7
Своевременные роды дополнительная госпитализация для наложения швов у пациенток с дисфункциональной ИЦН в связи с неэффективностью нехирургических методов	2	3
Преждевременные роды без перинатальных потерь в сроке 34-37 недель	1	1
Преждевременные роды без перинатальных потерь 28-33 недели	4	1
Преждевременные роды без перинатальных потерь 22-27 недель	0	1
Преждевременные роды с перинатальными потерями в 28-33 недели	1	0
Преждевременные роды с перинатальными потерями в 22-27 недель	2	0
Поздние самопроизвольные выкидыши	2	0

3.6. Статистический анализ парных сравнений.

Целью любого медицинского исследования является эмпирическое подтверждение или опровержение гипотезы исследования и/или справедливости теоретических результатов, то есть обоснование того, что предлагаемое медицинское воздействие более эффективно (или, возможно, наоборот – менее эффективно). Для этого, как минимум, необходимо показать, что, будучи примененным к тому же объекту (например – к группе обследуемых), оно дает другие результаты, чем применение традиционных медицинских воздействий.

Для этого выделяется экспериментальная группа, которая сравнивается с контрольной группой. Различие эффектов медицинских воздействий будет обосновано, если две эти группы, первоначально совпадающие по своим характеристикам, различаются после реализации медицинских воздействий. Следовательно, требуется провести два сравнения и показать, что при первом сравнении (до начала медицинского исследования) характеристики экспериментальной и контрольной группы совпадают, а при втором (после окончания исследования) – различаются.

3.6.1. Статистический анализ данных эксперимента.

Целью любого эксперимента является эмпирическое подтверждение или опровержение гипотезы исследования и/или справедливости теоретических результатов, то есть обоснование того, что предлагаемое воздействие более эффективно (или, возможно, наоборот менее эффективно). Для этого, как минимум, необходимо показать, что, будучи примененным к тому же объекту (например, к группе учащихся), оно дает другие результаты, чем применение традиционных воздействий.

Для этого выделяется экспериментальная группа, которая сравнивается с контрольной группой. Различие эффектов воздействий будет обосновано, если две эти группы, первоначально совпадающие по своим

характеристикам, различаются после реализации воздействий. Следовательно, требуется провести два сравнения и показать, что при первом сравнении (да начала эксперимента), характеристики экспериментальной и контрольной группы совпадают, а при втором (после окончания эксперимента) – различаются.

Для измерения рассматриваемого качества использовалась порядковая шкала с L различными баллами (уровнями). Характеристикой i -й группы является вектор баллов

$$n_i = (n_{i1}, \dots, n_{ij}, \dots, n_{iL}), \quad \sum_{j=1}^L n_{ij} = N_i, i = 1, \dots, 4.$$

Таким образом, в i -й группе на j -м уровне находится n_{ij} объектов, $i = 1, \dots, 4, j = 1, \dots, L$.

Для результатов измерения в порядковой шкале при небольшом числе градаций, единственным информативным показателем описательной статистики является гистограмма. Для визуального (качественного) сравнения экспериментальной и контрольной групп, удобно строить для них совместные (парные) гистограммы, на которых отложены одновременно частоты для двух групп, например, контрольной и экспериментальной.

Однако, визуальный анализ не дает возможности сказать, значимо ли различаются данные выборки – для этого необходимо использовать статистические методы.

Для данных, измеренных в порядковой шкале, целесообразно использование критерия однородности χ^2 .

Ниже приведены данные о динамике изменения критериев и результаты статистического анализа парных сравнений.

Проверка на 6 уровнях

Объединим уровни X6 – X11 в одну группу.

Определить достоверность совпадений и различий для экспериментальных данных, измеренных в порядковой шкале с $L = 6$

различными баллами (уровнями). Характеристикой группы до начала эксперимента является вектор баллов

$$n_i = (n_{i1}, \dots, n_{ij}, \dots, n_{iL}), \sum_{j=1}^L n_{ij} = N_i.$$

Характеристикой группы после окончания эксперимента является вектор баллов

$$n_i = (n_{21}, \dots, n_{2i}, \dots, n_{2L}), \sum_{j=1}^L n_{2i} = N_2.$$

Соответствующие данные приведены в таблице 15:

Исходы беременности		
Уровень	Группа до начала эксперимента (чел.)	Группа после окончания эксперимента (чел.)
1 (X1)	3 (5,085%)	5 (7,042%)
2 (X2)	8 (13,56%)	21 (29,58%)
3 (X3)	21 (35,59%)	32 (45,07%)
4 (X4)	15 (25,42%)	7 (9,859%)
5 (X5)	2 (3,39%)	3 (4,225%)
6 (X6 – X11)	10 (16,95%)	3 (4,225%)
Σ	59 (100%)	71 (100%)

При уровне значимости $\alpha=0,05$ с использованием критерия однородности χ^2 проверить нулевую гипотезу $H_0: X_1 = X_2$ об однородности двух выборок.

Решение

По данным исходной таблицы находим $N_1 = 59$, $N_2 = 71$. Эмпирическое значение критерия вычисляем по формуле:

$$\chi^2 = \frac{1}{N_1 N_2} \sum_{i=1}^L \frac{(N_2 n_{1i} - N_1 n_{2i})^2}{n_{1i} + n_{2i}}.$$

Вычисления оформим в виде таблицы 16:

i	$N_2 n_{1i}$	$N_1 n_{2i}$	$N_2 n_{1i} - N_1 n_{2i}$	$(N_2 n_{1i} - N_1 n_{2i})^2$	$n_{1i} + n_{2i}$	$\frac{(N_2 n_{1i} - N_1 n_{2i})^2}{n_{1i} + n_{2i}}$
1	213	295	-82	6724	8	840,5
2	568	1239	-671	450241	29	15525,6
3	1491	1888	-397	157509	53	2973,75
4	1065	413	652	425104	22	19332,9
5	142	177	-35	1225	5	245
6	710	177	533	284089	13	21853

Эмпирическое значение критерия:

$$\chi^2_{\text{эмп}} = \frac{1}{59 \cdot 71} \cdot (840,5 + 15525,6 + 2973,75 + 19332,9 + 245 + 21853) = 14,5048$$

Находим критическое значение $\chi^2_{cr} = \chi^2_{(L-1; 1-\alpha)}$, где $\chi^2_{(v; q)}$ - квантиль распределения Пирсона на уровне q с числом степеней свободы v . Находим

$$\chi^2_{cr} = \chi^2_{(5; 0,95)} = 11$$

В результате получаем статистический вывод. Так как $\chi^2_{\text{эмп}} > \chi^2_{cr}$, нулевая гипотеза отвергается, характеристики сравниваемых выборок различаются на уровне значимости $\alpha = 5\%$. Это означает, что воздействие примененной методики подтверждается результатами эксперимента с доверительной вероятностью 95%.

Сравнение экспериментальной группы после окончания эксперимента с контрольной группой после окончания эксперимента.

Построим парную гистограмму для сравнения уровней.

Ранговые непараметрические критерии однородности

Ранговые критерии однородности основаны на использовании номеров наблюдений в вариационном ряду, полученном после упорядочивания

объединенной выборки объема $n = \sum_{i=1}^{n_i}$. Номер, который получает наблюдение x_i в упорядоченной выборке, называется его рангом и обозначается дальше через $R_{i,n}$.

Будем рассматривать так называемые линейные ранговые критерии, статистики которых имеют вид:

$$K = \sum_{i=1}^{n_j} \varphi(R_{i,n}),$$

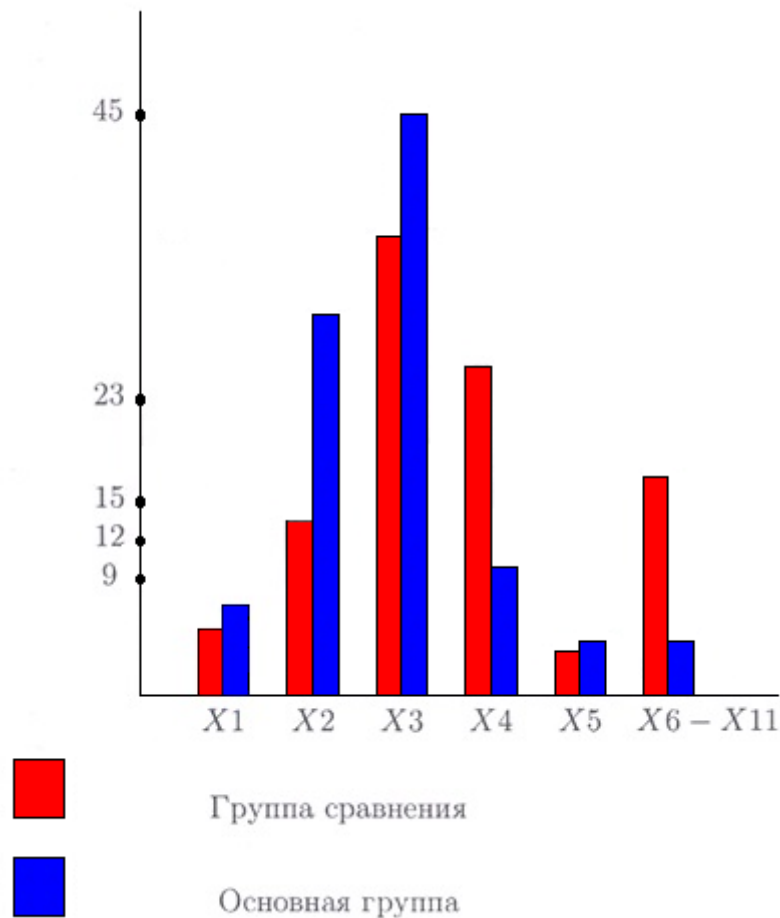


Рис.22. Исходы беременности. Различия статистически значимы на уровне значимости $\alpha=0,05$.

где суммирование распространяется по элементам только первой ($j=1$) или только второй выборки ($j=2$). Далее для определенности будем считать, что суммирование проводится по наблюдениям из первой выборки. Значения функции от ранга $\varphi(R_{i,n})$ называют метками. С ростом объемов выборок, распределение статистик этих критериев быстро сходится к нормальному.

Предлагаемые ниже критерии состоятельны при проверке гипотезы неоднородности, когда неоднородность порождается различием в параметре положения (например, средних значений, медиан) распределений. Для случая двух выборок альтернативные гипотезы можно записать в виде:

1. $H_{11}F_1(x) = F_2(x - \mu), \mu \neq 0$ - распределения сдвинуты относительно друг друга;
2. $H_{12}F_1(x) = F_2(x - \mu), \mu > 0$ - второе распределение сдвинуто влево по отношению к первому;
3. $H_{13}F_1(x) = F_2(x - \mu), \mu < 0$ - второе распределение сдвинуто вправо по отношению к первому;

а нулевую гипотезу (равенства распределений) как $H_0 : \mu = 0$.

Кроме того, эти же критерии можно использовать и против альтернатив вида:

$$H_{21} : F_1(x) < F_2(x), X_1 > X_2 ;$$

$$H_{22} : F_1(x) > F_2(x), X_1 < X_2 ;$$

т.е. распределение второй выборки 'стохастически меньше' для H_{21} , чем первой, и 'стохастически больше' для H_{22} .

Проверка по критерию Вилкоксона

Рассмотрим ранги объединения двух выборок объема $n = n_1 + n_2 = 130$.

Статистика критерия имеет вид (суммирование проводится только по элементам первой выборки):

$$K = \sum_{i=1}^{n_1} R(X_1(i), n) = 3236,5$$

Если нулевая гипотеза верна, то имеем:

$$E(K) = \frac{1}{2} n_1 (n + 1) = 3864,5 \quad , \quad D(K) = \frac{1}{12} n_1 n_2 n = 45380,8$$

Вычисляем величину:

$$K^* = \frac{K - E(K)}{\sqrt{D(K)}} = -2,94797$$

Значение K^* сравнивается с квантилями стандартного нормального распределения. Найдем верхнюю и нижнюю критические точки:

$$K_{..}^* = u_{1-\alpha} = 1,64521, \quad K_{..}^* = u_{\alpha} = -u_{1-\alpha} = -1,64521.$$

Проверим нулевую гипотезу $H_0: X_1 = X_2$ при конкурирующей гипотезе: $X_1 > X_2$. Критическая область является правосторонней. Так как $K^* < K_{..}^*$, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу.

Проверим нулевую гипотезу: $H_0: X_1 = X_2$ при конкурирующей гипотезе: $X_1 < X_2$. Критическая область является левосторонней. Так как $K^* \leq K_{..}^*$, нулевая гипотеза отвергается, распределение величины X_2 сдвинуто вправо по отношению к распределению величины X_1 , т.е. распределение второй выборки 'стохастически больше', чем первой. Таким образом, $X_1 < X_2$.

Это значит, что распределение баллов в основной группе сдвинуто в сторону увеличения по сравнению с группой сравнения.

Проверка по критерию Манна-Уитни

Рассмотрим ранги объединения двух выборок объема $n = n_1 + n_2 = 130$.

Статистика критерия имеет вид (суммирование проводится только по элементам первой выборки):

$$K = \sum_{i=1}^{n_1} R(X_1(i), n) - \frac{1}{2} n_1 (n_1 + 1) = 1466,5$$

Если нулевая гипотеза верна, то имеем:

$$E(K) = \frac{1}{2} n_1 n_2 = 2094,5, \quad D(K) = \frac{1}{12} n_1 n_2 n = 45380,8.$$

Вычисляем величину:

$$K^* = \frac{K - E(K)}{\sqrt{D(K)}} = -2,94797$$

Значение K^* сравнивается с квантилями стандартного нормального распределения. Найдем верхнюю и нижнюю критические точки:

$$K_{..}^* = u_{1-\alpha} = 1,64521, \quad K_{..}^* = u_{\alpha} = -u_{1-\alpha} = -1,64521.$$

Проверим нулевую гипотезу $H_0: X_1 = X_2$ при конкурирующей гипотезе: $X_1 > X_2$. Критическая область является правосторонней. Так как $K^* < K_{..}^*$, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу.

Проверим нулевую гипотезу: $H_0: X_1 = X_2$ при конкурирующей гипотезе: $X_1 < X_2$. Критическая область является левосторонней. Так как $K^* \leq K_{..}^*$, нулевая гипотеза отвергается, распределение величины X_2 сдвинуто вправо по отношению к распределению величины X_1 , т.е. распределение второй выборки 'стохастически больше', чем первой. Таким образом, $X_1 < X_2$.

Это значит, что распределение баллов в основной группе сдвинуто в сторону увеличения по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, в результате проведенной поэтапной прегравидарной подготовки и дифференцированного подхода к коррекции ИЦН во время беременности, удалось улучшить исход беременностей у пациенток с несостоятельностью шейки матки путем снижения количества преждевременных родов и поздних самопроизвольных выкидышей с 16,9% в группе сравнения до 4,22% в основной группе. Также было достигнуто снижение угрозы прерывания беременности в первом триместре в 2,5 раза, в третьем триместре - в 1,2 раза, снизилась частота многократных госпитализаций с 77,95% до 59,22%. В основной группе не было отмечено перинатальных потерь, в то время как в группе контроля они составили 5,1%.

3.6.2. Выявление факторов риска

Если $|U_{\text{набл}}| < u_{\text{кр}}$ – нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу, выборочные доли w_1 и считаются равными на данном уровне значимости.

Если $|U_{\text{набл}}| \geq u_{\text{кр}}$ – нулевую гипотезу отвергают, выборочные доли w_1 и w_2 считают различными на данном уровне значимости.

Правило 2. Для того чтобы при заданном уровне значимости α проверить нулевую гипотезу $H_0: p_1 = p_2$ о равенстве вероятностей появления события в двух генеральных совокупностях (имеющих биномиальное

распределения) при конкурирующей гипотезе $H_1 : p_1 > p_2$, надо использовать правосторонний критерий. По таблице квантилей нормального распределения нужно найти критическую точку

$$u_{cr} = z(1 - \alpha),$$

где $z(q)$ - квантиль нормального распределения на уровне q .

Если $U_{набл} < u_{cr}$ – нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу, выборочные доли w_1 и w_2 считаются равными на данном уровне значимости.

Если $U_{набл} \geq u_{cr}$ -нулевую гипотезу отвергают, отношение $p_1 > p_2$ считается значимым на данном уровне значимости.

Правило 3.

Для того чтобы при заданном уровне значимости α проверить нулевую гипотезу $H_0 : p_1 = p_2$ о равенстве вероятностей появления события в двух генеральных совокупностях (имеющих биномиальное распределения) при конкурирующей гипотезе $H_1 : p_1 < p_2$, надо использовать правосторонний критерий. По таблице квантилей нормального распределения нужно найти критическую точку

$$u_{cr} = z(\alpha) = -z(1 - \alpha),$$

где $z(q)$ - квантиль нормального распределения на уровне q .

Если $U_{набл} > u_{cr}$ – нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу, выборочные доли w_1 и w_2 считаются равными на данном уровне значимости.

Если $U_{набл} \leq u_{cr}$ -нулевую гипотезу отвергают, отношение $p_1 < p_2$ считается статистически значимым на данном уровне значимости.

Задача.

По условию имеем

$$N_1 = 110, N_2 = 50$$

для всех признаков.

Всего признаков 18. Для каждого из них заданы $n_{1i}, n_{2i}, i = 1, \dots, 18$.

Для каждого признака проявляется нулевая гипотезе $H_0: p_1 = p_2$ при конкурирующей гипотезе $H_1: p_1 > p_2$ (правило 2).

Результат.

Расчеты производились на трех уровнях значимости α

Наличие 1 в столбце «статистическая значимость фактора» означает, что данный признак с вероятностью P является фактором риска. Наличие 0 означает, что данный признак с вероятностью P не является фактором риска.

С увеличением доверительной вероятности некоторые признаки перестают быть значимыми. Если не так, то соответствующий признак надежно является фактором риска (таблица 17).

Таблица 17. Факторы риска развития ИЦН

Факторы риска развития данной патологии					
Фактор	Основная группа N=110	Группа контрол я N=50	Статистическая значимость фактора		
			$\alpha = 0,1$ P=90%	$\alpha = 0,05$ P=95%	$\alpha = 0,1$ P=99%
Избыточная масса тела	29	2	1	1	1
Ожирение	16	1	1	1	0
Индекс Варге менее 1,7	3	1	0	0	0
ВГКН	3	0	0	0	0
Множественные беременности	76	15	1	1	1
Поздние потери беременности	69	1	1	1	1
Два и более внутриматочных вмешательства	49	14	1	1	1
ВМК	5	1	0	0	0
Хронический сальпингоофорит	34	8	1	1	0
Хронический метрит	64	7	1	1	1
СПКЯ	10	1	0	0	0
Оперативные вмешательства на яичниках	18	2	1	1	0
Эрозия шейки матки	29	14	0	0	0
Хирургическое лечение шейки матки	23	8	0	0	0
Бесплодие	17	2	1	1	0
Аномалии развития матки	1	0	0	0	0
Холецистэктомия	7	2	0	0	0
аппендектомия	14	5	0	0	0

Глава 4. Обсуждение полученных результатов.

Анализ данных литературы и полученные результаты собственных наблюдений требуют обсуждения некоторых аспектов этиопатогенеза, клиники, лечения и проведения прегравидарной подготовки у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.

Учитывая сложившуюся демографическую ситуацию в РФ, проблема невынашивания беременности является одной из центральных в современном акушерстве и гинекологии. Причины данной патологии чрезвычайно разнообразны, однако поздние потери беременности в большинстве случаев обусловлены именно истмико-цервикальной недостаточностью [1,5,6].

Таким образом, в настоящее время крайне важно не только найти наиболее оптимальные способы коррекции несостоятельности шейки матки, но и своевременно диагностировать и прогнозировать возможность её возникновения, тем самым снизив процент неблагоприятных исходов беременности при данной патологии.

Выявленные факторы риска возникновения истмико-цервикальной недостаточности.

В процессе проведения ретроспективного анализа было выявлено, что пациентки с ИЦН старше 30 ($32 \pm 0,8$) лет, в отличие от группы контроля, где средний возраст составил $27,4 \pm 1,6$ лет.

Обращает на себя внимание тот факт, что значительное количество пациенток основной группы имели избыточный вес -26,15%, а более 13% страдали ожирением I и II степени, что по нашему мнению свидетельствует о нарушении функции нейро-эндокринной системы у данных женщин. В группе контроля 90% беременных были нормостенического телосложения.

Таким образом, в группу риска по возникновению ИЦН в результате наших исследований были отнесены женщины с избыточной массой тела и ожирением, что не согласуется с данными Сатышевой Н.В.,(2009) где автор показала, что значительная часть пациенток с данной патологией имели

росто-весовой коэффициент Варги от 1,45-1,7, что свидетельствует о дефиците массы тела у обследованных. В результате наших исследований только у 4 пациенток (3,63%) был выявлен дефицит массы тела.

Следует отметить, что большинство пациенток с ИЦН многократно беременевшие и рожавшие женщины. Третьей данная беременность была у 20,9%, четвертой у 13,6 %, шестой – у 11,8%, восьмой - у 6,3% пациенток. В связи с чем данная категория беременных должна на наш взгляд относиться к группе повышенного риска по развитию данной патологии, хотя последние беременности прерывались уже по поводу истмико-цервикальной недостаточности.

Поздние потери беременности в анамнезе имели 62,7% пациенток с ИЦН, из них у 38,2% были поздние самопроизвольные выкидыши, а у 40%-преждевременные роды. Это согласуется с данными большинства авторов, указывающих на то, что ранее произошедшие поздние самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды являются значимыми факторами риска возникновения ИЦН в следующих беременностях [1,4,5,10,30]. Достаточно часто, именно данные анамнеза настораживают клиницистов и на них базируется диагноз несостоятельности шейки матки вне беременности.

Проведенный ретроспективный анализ историй пациенток с ИЦН выявил, что большая часть женщин (66,36%) перенесли внутриматочные вмешательства с расширением цервикального канала, из них 44,54% - две и более манипуляции. Данная процедура чаще всего сопровождается травмой цервикального канала, что было доказано в работах многих авторов, которые также указывают на значимость травмы внутреннего зева в возникновении несостоятельности шейки матки [1,4,5,10,14,30,40].

Кроме того, было выявлено, что пациентки с ИЦН в 2 раза чаще, чем пациентки контрольной группы использовали ВМС с целью контрацепции. Данный факт объясним, т.к. известно, что использование ВМС очень часто приводит к возникновению хронического эндометрита, а он, в свою очередь

способствует возникновению интраамниотического воспаления, которое провоцирует развитие ИЦН во время беременности [135].

Нами не получено достоверных данных о том, что манипуляции на шейке матки, не травмирующие внутренний зев (ДЭК, криодеструкция, электроконизация) а также миома и эндометриоз оказывают влияние на формирование ИЦН. В связи с этим, мы не отнесли пациенток получавших подобное лечение и страдающих вышеуказанными заболеваниями в группу риска по развитию данной патологии

Анализ экстрагенитальной патологии не выявил значимой разницы в соматических заболеваниях пациенток основной группы и группы контроля. Миопия, НЦД (нейро-циркуляторная дистония), варикозная болезнь вен нижних конечностей, пролапс митрального клапана, указывающие на наличие патологии соединительной ткани встречались с одинаковой частотой в обеих группах. В связи с чем, данные заболевания не были отнесены нами к факторам риска возникновения ИЦН., хотя в литературе встречается достаточное количество работ указывающих на роль дисплазии соединительной ткани в развитии данной патологии [41,46,51].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме хронического эндометрита как одному из решающих факторов невынашивания беременности [116]. В случае пациенток с ИЦН он был выявлен более чем в половине случаев (58,2%). Можно предположить, что именно хронический эндометрит является основой для развития интраамниотического воспаления, которое по данным Si Eun Lee и Roberto Romero выявляется более чем у 80% пациенток с ИЦН, при этом инфекционный агент присутствует не всегда [135]. Это подтверждается и нашими исследованиями, в которых уровень выявления ИППП можно считать сопоставимым в основной группе и в группе контроля (18,1% и 14% соответственно).

Пациентки с несостоятельностью шейки матки в 4 раза чаще переносили оперативные вмешательства на яичниках в объеме: аднексэктомия - 3,63 %, цистэктомия – 1,8 %, резекция яичников- 2,72%,

декортикация 3,63%, каутеризация 4,54%, что позволило нам выделить данную категорию пациенток в группу риска. По всей видимости, данные оперативные вмешательства ведут к изменениям гормональной функции яичников, что впоследствии может привести к возникновению ИЦН.

СПКЯ выявлялся в 4,5 раза чаще у пациенток с несостоятельностью шейки матки. Известно, что СПКЯ включает в себя такие симптомы как ожирение (50%), гиперандрогению (45-60%), нарушение менструального цикла на фоне хронической ановуляции. Возможно именно гиперандрогения и нарушение процессов овуляции с формированием недостаточности желтого тела и дефицит прогестерона у данной категории пациенток может способствовать развитию дисфункциональной ИЦН. Это согласуется с данными Абдурахмановой Р.А. (2001г) о том, что у каждой третьей пациентки с гиперандрогенией диагностируется несостоятельность шейки матки.

Отдельно следует отметить, что более 15% пациенток с ИЦН страдали бесплодием, из них у 10% беременность наступила после процедуры ЭКО. Данный факт объясним, так как при индукции гонадотропинами имеет место повышенное содержание релаксина в сыворотке крови [14], что также может привести к возникновению данной патологии.

Результаты клинического обследования пациенток с ИЦН

Для уточнения вида несостоятельности шейки матки мы проводили метросальпингографию с использованием прогестероновой пробы, что позволило нам в 71,8% случаев с успехом дифференцировать анатомическую форму ИЦН от дисфункциональной, в оставшихся случаях заключения о виде несостоятельности шейки матки базировались на данных анамнеза и результатах гормонального обследования. В 28% случаев метросальпингография не выявила сколько-нибудь значимого расширения внутреннего зева, что также согласуется с данными ряда авторов

[56,63,72,78] о том, что в ряде случаев диагностика ИЦН возможна во время беременности, когда имеются соответствующие условия для оценки истмического отдела.

Гистеросальпингографию (ГСГ) с успехом использовал еще в 1987г для разработки балльной оценки состояния шейки матки Бернат В.. Он предлагал, основываясь на расширении внутреннего зева по данным ГСГ, длине шейки матки и проходимости цервикального канала для расширителя Гегара №6, решать вопрос о необходимости хирургической коррекции несостоятельности шейки матки во время беременности.

Таким образом, ГСГ весьма эффективна для диагностики ИЦН и должна использоваться в качестве метода обследования на этапе планирования беременности у пациенток с данной патологией.

При обследовании гормонального фона на 21-23 дни менструального цикла у 96,8% пациенток с анатомической формой ИЦН уровень прогестерона и эстрадиола находились в пределах референсных значений, однако, у 31,25% гистологически определялась недостаточность обеих фаз менструального цикла, что в первую очередь мы объясняли явлениями хронического эндометрита, который был выявлен у 93,5% обследованных.

Это явление согласуется с данными многих авторов (Jordan J. et al., 1994, Межевитинова Е.А. 2010г) о том, что более информативным является диагностика НЛФ по данным гистологического исследования, а не по показателям гормонального фона пациентки. Данный факт также можно объяснить гипотезой об афферентной импульсации патологически измененных рецепторов в условиях воспаления, которая приводит к изменению в гипоталамо-гипофизарной-яичниковой системе и может вызывать снижение эндокринной функции яичников [122] и повлечь за собой НЛФ.

У пациенток с дисфункциональной формой ИЦН снижение уровня прогестерона было отмечено у 41% на 21-23 дни менструального цикла,

недостаточность лютеиновой фазы гистологически подтверждалась у 56,4% обследованных. Хронический эндометрит был выявлен в 51,2% случаев.

Что же касается рецепторного аппарата эндометрия, то он был относительно сохранен у пациенток с анатомической формой ИЦН: выраженная и умеренная экспрессия прогестерон - рецепторов выявлялась у 84,3% обследованных.

У пациенток с дисфункциональной формой ИЦН была диагностирована слабая экспрессия прогестерон-рецепторов у 61,5% и их полное отсутствие у 38,4%.

Таким образом, наши результаты только отчасти согласуются с данными В.М. Сидельниковой 2010г, Котикова А.Р.2007г, которые указывали на роль хронического эндометрита в снижении уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в секреторную фазу цикла. В процессе наших исследований, мы сделали вывод о том, что не всегда поражение рецепторного аппарата эндометрия обусловлено явлениями хронического эндометрита у пациенток с ИЦН.

На основании полученных данных обследования нами был предложен комплексный метод поэтапной прегравидарной подготовки, который улучшил течение наступившей беременности путем снижения угрозы прерывания в первом триместре в 2,5 раза, в третьем триместре - в 1,26 раз.

Первый этап прегравидарной подготовки был направлен на купирование явлений хронического эндометрита и стимуляцию рецепторов эндометрия и заключался в проведении противовоспалительной терапии и ФТЛ.

Второй этап прегравидарной подготовки обеспечил подготовку эндометрия к имплантации. Препараты эстрогенов и прогестерона назначались для активации прогестероновых рецепторов, что было доказано Ковязиным В.А (2005г) и отображено в работе Сухих Г.Т и Торшина В.Ю. (2008г). На наш взгляд, данная терапия обеспечила оптимальные условия для наступления беременности и обусловила значимое снижение угрозы её

прерывания у пациенток основной группы, особенно в первом триместре беременности. Следствием этого было уменьшение количества пациенток, кому потребовалось 3 и более госпитализации за текущую беременность (77,95% и 59,22% соответственно).

Похожие методы существовали и ранее (В.М. Сидельникова 2010 г, Бернат В. 1987г), но отличались тем, что в них не было предложено конкретных схем проведения прегравидарной подготовки, предлагаемые курсы терапии были в основном акцентированы на инфекционно-воспалительную составляющую развития ИЦН. Не было нами найдено и алгоритмов ведения беременности у пациенток с различными формами несостоятельности шейки матки.

Примененный нами дифференцированный патогенетически обоснованный подход к коррекции ИЦН во время беременности позволил избежать неоправданных хирургических вмешательств у пациенток с дисфункциональной формой ИЦН. Однако, следует отметить, что в 7,7% случаев у пациенток с данной формой ИЦН после постановки акушерского пессария потребовалось проведение хирургической коррекции в связи с дальнейшим прогрессированием несостоятельности шейки матки.

Данный факт диктует необходимость динамического наблюдения за длиной шейки матки и открытием внутреннего зева у пациенток после постановки акушерского пессария путем выполнения УЗИ вагинальным датчиком 1 раз в 10-14 дней. При выявлении укорочения шейки матки с 3 см до 2,5 и увеличении диаметра внутреннего зева до 8 мм и более мы рекомендуем проведение церкляжа путем наложения П-образных швов на шейку матки.

На возможные осложнения в результате проведения хирургической коррекции указывает абсолютное большинство авторов[4,5,20,30,109]. В нашем исследовании прорезывание швов осложнило течение 5,1% пациенток группы сравнения и 6,25% в основной группе.

Остановливаясь более подробно на исходах беременности, необходимо отметить, что на долю преждевременных родов и поздних самопроизвольных выкидышей в группе сравнения пришлось 16,9% против 4,22% основной группы.

Поздние самопроизвольные выкидыши были зафиксированы в 3,3% группы сравнения. У пациенток основной группы данных случаев не было. Преждевременными родами завершилась беременность у 11,8% пациенток группы сравнения против 4,2 % основной группы.

Перинатальные потери у пациенток группы сравнения составили 5,1 %, в то время как три случая преждевременных родов у пациенток основной группы не повлекли за собой перинатальных потерь. Благоприятные перинатальные исходы в основной группе даже в случае очень ранних преждевременных родов мы в первую очередь связываем с отсутствием инфекционных осложнений у данных новорожденных, что на наш взгляд обусловлено проведенной прегравидарной подготовкой.

Таким образом, в результате предложенных методик было установлено статистически значимое снижение количества неблагоприятных исходов беременности ($\alpha=0,05$): в 3,3 раза уменьшилось количество поздних самопроизвольных выкидышей, в 3,2 раза - количество преждевременных родов.

Подводя общий итог, можно сделать вывод об эффективности предлагаемой методики поэтапной прегравидарной подготовки и дифференцированного подхода к коррекции ИЦН во время беременности, которые позволили снизить угрозу прерывания беременности в первом триместре в 2,5 раза, в третьем триместре - в 1,2 раза, улучшить исходы беременности в 4 раза и полностью избежать перинатальных потерь у пациенток основной группы.

Выводы:

1. Выявлено, что к факторам риска возникновения ИЦН относятся возраст старше 30 лет, избыточный вес, многократные беременности, наличие в анамнез поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов, два и более внутриматочных вмешательства с расширением цервикального канала, оперативные вмешательства на яичниках, синдром поликистозных яичников, хронический эндометрит, бесплодие, беременность, наступившую в результате экстракорпорального оплодотворения.
2. Не являются факторами риска возникновения ИЦН лечебные манипуляции на шейке матки (диатермокоагуляция, электроконизация, криодеструкция), а также миома матки и эндометриоз.
3. Метросальпингография с гормональной пробой позволяет выявить патогенетические механизмы возникновения ИЦН и дифференцировать формы данной патологии в 71,8% случаев и должна являться обязательным методом обследования женщин с ИЦН вне беременности.
4. У женщин с ИЦН гистологически выявлена сниженная гормоночувствительность функционирующего эндометрия, в виде его недостаточности и в I и во II фазу цикла у 31,25% пациенток с анатомической и у 56,5% пациенток с дисфункциональной формой ИЦН, несмотря на то, что уровни половых гормонов у них находились в пределах референсных значений.
5. Выявлено, что рецепторный аппарат эндометрия относительно сохранен у пациенток с анатомической формой истмико-цервикальной недостаточности: выраженная и умеренная экспрессия прогестерон-рецепторов диагностирована у 84,3%, в отличие от пациенток с дисфункциональной формой ИЦН, у которых обнаружена слабая эспрессия

прогестерон – рецепторов у 61,5% и их полное отсутствие у 38,5% пациенток.

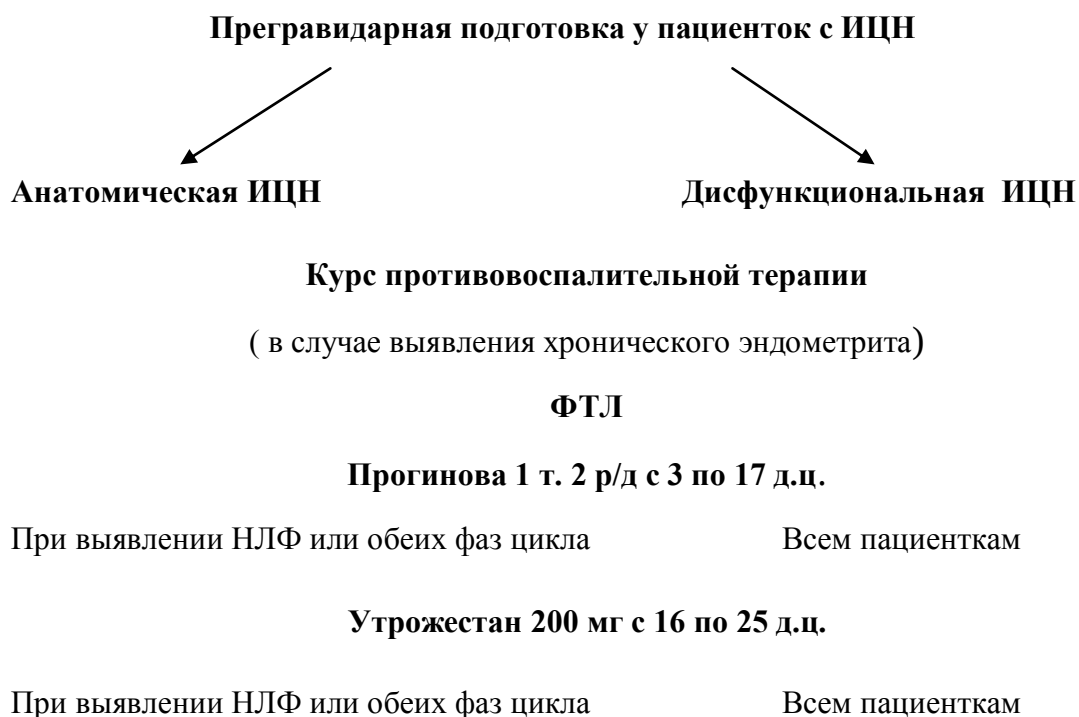
6. Хронический эндометрит выявлен клинически и подтвержден гистологически у 93,5% пациенток с анатомической формой ИЦН и в 51,2% случаев - у пациенток с дисфункциональной формой несостоятельности шейки матки.

7. Рекомендуемый метод прегравидарной подготовки позволяет добиться снижения угрозы прерывания беременности в первом триместре в 2,5 раза, в третьем триместре - в 1,2 раза.

8. Дифференцированный подход к коррекции ИЦН у пациенток с органической и дисфункциональной формой несостоятельности шейки матки позволяет избежать неоправданных хирургических вмешательств, снизить количество поздних самопроизвольных выкидышей в 3,3 раза, преждевременных родов в 3,2 раза, улучшить перинатальные исходы в 3,3 раза.

Практические рекомендации

1. Должны быть отнесены в группу высокого риска по возникновению ИЦН женщины старше 30 лет, страдающие ожирением или избыточным весом, имеющие в анамнезе поздние самопроизвольные выкидыши или преждевременные роды, перенесшие 2 и более внутриматочных вмешательства с расширением цервикального канала, операции на яичниках. Также в эту группу следует отнести женщин с СПКЯ, гиперандрогенией, хроническим эндометритом, бесплодием и тех, у кого данная беременность наступила в результате ЭКО. Данные пациентки должны быть тщательно обследованы на этапе планирования беременности и находиться под специальным наблюдением с целью предотвращения поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов.
2. Рекомендовать включать в обследование пациенток с ИЦН на этапе планирования беременности помимо общепринятого бактериологического исследования (обследование на наличие инфекций передающихся половым путем, исследование вагинальной микрофлоры) и обследования гормонального фона на 3-5 и 21-23 дни цикла, метросальпингографию с использованием гормональной пробы и по возможности проведение пайпель биопсии эндометрия с иммуногистохимическим исследованием.
3. Необходимо при планировании беременности применять разработанный алгоритм поэтапной прегравидарной подготовки: пациенткам, у кого по данным гистологического и иммуногистохимического исследования выявляется хронический эндометрит проводить курс противовоспалительной терапии и последующее ФТЛ. Основываясь на результатах исследования гормонального профиля и данных иммуногистохимического и гистологического исследования пациенткам с дисфункциональной



4. При выполнении всех скрининговых УЗИ у пациенток с ИЦН во время беременности необходимо проведение цервикометрии. При выявлении подозрения на формирование ИЦН цервикометрию вагинальным датчиком проводить 1 раз в 10-14 дней.
5. Рекомендовать дифференцированный подход к коррекции ИЦН во время беременности, который заключается в наложении швов на шейку матки в 12-14 недель беременности пациенткам с анатомической формой ИЦН и проведении терапии гестагенами (утрожестан 200 мг 2р/д) до 34 недель беременности у пациенток с

ранее выявленной НЛФ. (с обязательным получением информированного добровольного согласия пациенток)

6. У пациенток с дисфункциональной формой ИЦН терапия препаратом прогинова по 2 мг 1 р/д проводить до 5-6 недель беременности, утрожестан 200 мг 2 р/д с 5- 6 недель до 34 недель беременности. (с получением информированного согласия у пациенток). При выявлении укорочения шейки матки данную терапию дополнить введением акушерского pessaria.
7. В случае коррекции ИЦН акушерским pessarium проводить цервикометрию вагинальным датчиком 1 раз в 10 дней. При прогрессирующем укорочении шейки матки (до 2,5 см и менее) или открытии внутреннего зева (до 8 мм и более) выполнить наложение швов на шейку матки.
8. Госпитализацию для снятия швов и удаления pessaria необходимо осуществлять в 37-38 недель беременности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Невынашивание беременности / С.Е. Мельникова, Т.С. Гаджиева, В.М. Орлов, М.И. Кольцов // учебное пособие.: СПб. – 2006. – 72 с.
2. Dodd J.M. The role o progesterone in prevention of preterm birth / J.M. Dodd, Crowther C.A. // Int. J. Womens Health. – 2009. – Vol.1. – P. 73-84
3. Odibo A.O. Development of a Scoring System for Predicting the Risk of Preterm Birth in Women Receiving Cervical Cerclage / A.O. Odibo, C. Farell.// J. Perinatology.- 2003.- Vol.23, P. 664-667
4. Подзолкова Н.М. Невынашивание беременности / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова // уч.-мет. пособие и клин. протоколы – М., 2010. – 48 с.
5. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Изд-во Медицинское информационное агентство, 2010. – 534 с.
6. Журавлев А.Ю. Течение и исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности // А.Ю. Журавлев // Охрана материнства и детства. 2006.- №2 (8). С. 110-114.
7. Lotgering F.K. Clinical aspects of cervical insufficiency / F.K. Lotgering // BMC Pregnancy Childbirth. – 2007. – Vol.7 (Suppl. 1). – P.17.
8. Журавлев А.Ю. Истмико-цервикальная недостаточность, как фактор риска преждевременных родов. Возможности профилактики, диагностики, лечения. / А.Ю.Журавлев, С.Н. Занько. – Качество и эффективность применяемых технологий.: сборник научных трудов - Витебск, 1999 – С.59-61.
9. Любимова А.И. Хирургические методы лечения недонашивания беременности : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.01 / А.И. Любимова ; Москва. – 1970. – 26 с.
10. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – Москва, Изд-во Триада-Х, 2000. – 304 с.

11. Якутовская С.Л. Невынашивание беременности (этиология, патогнез, диагностика, клиника, лечение) / С.Л. Якутовская, В.Л. Силява, Л.В. Вавилова // уч.-мет. пос. – Мн.: БЕЛМАПО, 2004. – 42 с.
12. Memon S. Role of cervical cerclage in cervical incompetence / S. Memon, F. Shaikh, Pushpa // JLUMHS. – 2009. - Vol.8, №3. – P.234-237.
13. Кулаков В.И. Руководство по охране репродуктивного здоровья / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, Л.В. Адамян – М.: Триада-Х, 2001. – С.141-147.
14. Гилязутдинова З.Ш. Невынашивание беременности при анатомических и функциональных нарушениях репродуктивной системы / З.Ш. Гилязутдинова, Л.М. Тухватуллина // Практ. рук. для врачей. Казань.: Мед. литература. – 2008. – 239 с.
15. Cockwell H.A. Cervical incompetence and the role of emergency cerclage / H.A. Cockwell, G.N. Smith // J. Obstet. Gynecol. Can. – 2005. – Vol.27, № 2. – P.123-129.
16. Бернат В.Ф. Клинико-диагностические исследования репродуктивной системы женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / В.Ф. Бернат, А.А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. - 1987. - №10. – С.25-27.
17. Ельцов-Стрелков В.И. Хирургическое лечение невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности / В.И. Ельцов-Стрелков, Е.В. Мареев, Т.В. Смирнова // Акушерство и гинекология. - 1989. - № 12. – С.46-47.
18. Зубарева Л.П. Хирургическое лечение истмико-цервикальной недостаточности у беременных, страдающих недонашиванием / Л.П. Зубарева // Вопросы охраны материнства и детства. – 1973. - №5. – С.71-75.
19. Осипов Р.А. Кольцо для лечения истмико-цервикальной недостаточности / Р.А. Осипов // Казан. мед. журнал. – 1983. – №5. – Т.64. – С.390-391.
20. Кулаков В.И. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.П.

- Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2006 – С.131-135.
21. Серов В.Н. Практическое акушерство: руководство для врачей / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин – М.: Медицина, 1989. – 512 с.
 22. Чертова М.П. Опыт лечения женщин с истмико-цервикальной недостаточностью при самопроизвольном прерывании беременности / М.П. Чертова // Здоровоохранение Белоруссии. – 1971. - №11. – С.71-71.
 23. Campioni P. Diagnostic imaging in cervical incompetence / P. Campioni, S. Goletti, M. Vincensoni // Rays. – 1998. – Vol.23, № 4. – P.637–648.
 24. Ayers J. Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patient at risk for preterm delivery / J. Ayers, R. DeGrood, A. Compton et al. // J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol.71, № 6, Pt.1 – P.939-944.
 25. Naseem Saba. Outcomes of cervical cerclage in preventing pregnancy loss/ J. Obstet. Gynecol 2009
 26. Профилактика и лечение невынашивания беременности / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, Серия Ex libris, Журнал акуш. и жен. болезней. – 2009. – 76 с.
 27. Lind J. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population / J. Lind, H.C. Wallenburg // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2002. – Vol.81, № 4. – P.293-300.
 28. Абрамченко В.В. Функциональная истмико-цервикальная недостаточность и ее терапия дюфастоном в амбулаторных условиях / В.В. Абрамченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. - №2. – С.8-9.
 29. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Э.К. Айламазяна, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЕОТАР-Медицина. – 2007. – С. 187-190; 352-354.

30. Цхай В.Б. Перинатальное акушерство. Учебное пособие для студентов высших мед. учебн. заведений / под ред. В.Б. Цхай. – М.: Медицинская книга, 2003. – С.332-350.
31. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В.М. Сидельникова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 224 с.
32. Абрамченко В.В. Беременность и роды высокого риска / В.В. Абрамченко. – М.: Медицинское информац. агентство, 2004. – 400 с.
33. John A.Rock, Lesley L. Breech. Surgery for anomalies of mullerian ducts, in John A Rock, Hawards W. Jones 111. Editors. TeLinde's Operative Gynecology, 9th Ed. Lippincott Williams&Wilkins – 2003. – P.732-736.
34. Golan A. Uterine didelphys with pregnancy and cervical incompetence / A. Golan, G. Maiti, P. Tugnait et al. // MJAFI. – 2006. – Vol.62, № 2. – P.200-201.
35. Каплан А.И. Гистеросальпингография в разные фазы менструального цикла / А.И. Каплан, М.М. Абрамова, М.В. Гудкова // Акушерство и гинекология. - 1963. - №4. – С.3-5.
36. Абрамченко В.В. Адренергические средства в акушерской практике / В.В. Абрамченко, О.В. Капленко. – М.: Петрополис, 2000. – 270 с.
37. Абдурахманова Р.А. Осложнения беременности и родов у женщин с гиперандрогенией / Р.А. Абдурахманова, С-М.А. Омаров // Юж-Рос. медицин. журн., 2001. - № 3-4. – С.68-71.
38. Ледина А.В. Истмико-цервикальная недостаточность / А.В. Ледина, И.Ю. Абуд // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс, 1999. – С.108-119.
39. Ludmir J. Anatomy and physiology of the uterine cervix / J. Ludmir, H.M. Sehdev // Clin. Obstet. Gynecol. - 2000. – Vol.43, № 3. – P.433-439.
40. Roddick J. The Muscular Cervix-A Cause of Incompetency in Pregnancy / J. Roddick, J. Buckingham, D. Danforth // J. Obstet. Gynecol. – 1961. – Vol.17, №5. – P.562-565.

41. Petersen L.K. Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence / L.K. Petersen, N. Uldbjerg // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol.67, №1. – P.41-45.
42. Schlembach D. Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination / D. Schlembach, L. MacKay, L. Shi et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – Vol.144 (Suppl.1). – P.70-76.
43. Leduc L. Successful treatment with the Smith-Hodge pessary of cervical incompetence due to defective connective tissue in Ehlers-Danlos syndrome // L. Leduc, N. Wasserstrum // *Am. J. Perinatol.* – 1992. – Vol.9, №1. – P.25-27.
44. De Vos M. Preterm premature rupture of membranes in a patient with the hypermobility type of the Ehlers-Danlos syndrome. A case report / M. De Vos, L. Nuytinck, C. Verellen et al. // *Fetal Diagn. Ther.* – 1999. – Vol.14, №4. – P.244-247.
45. Rahman J. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome / J. Rahman, FZ Rahman, W. Rahman et al. // *J. Reprod. Med.* – 2003. – Vol.48, №9. – P. 723-728.
46. Сатышева Н.В. Клинико-диагностические особенности и эффективность различных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Н.В. Сатышева ; Сиб. госуд. мед. унив. Росздрава. – 2009. – 22 с.
47. Судаков А.Г. Истмико-цервикальная недостаточность. Проблемная статья / А.Г. Судаков // *Вестник Амурской областной больницы*, 2011. - №40. – С.4-6.
48. Oxlund BS. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency / BS Oxlund, G. Ortoft, A. Bruel et al. // *Reprod. Biol. Endocrin.* – 2010. – Vol.8, №92. – P.1-10.

49. Anum E.A. Genetic contributions to disparities in preterm birth / E.A. Anum, E.H. Springel, M.D. Shriver et al. // *Pediatr. Res.* – 2009. – Vol.65, №1. – P.1-9.
50. Warren J.E. Collagen 1[Alpha]1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency / J.E. Warren, R.M. Silver, J. Dalton, L.T. Nelson et al. // *J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.110, №3. – P.619-624.
51. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / С.Р. Гурбанова ; ФГУ НЦАГиП РАМН им. акад. В.И. Кулакова – 2010. – 154 с.
52. Anum E.A. Health disparities in risk for cervical insufficiency / E.A. Anum, H.L. Brown, J.F. Strauss III // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol.25, №11. – P.2894-2900.
53. Romero R. The preterm labor syndrome / R. Romero, M. Mazor, H. Munoz et al. // *Ann. NY. Acad. Sci.* – 1994. – Vol.734. – P.414-429.
54. Vidaeff A. From concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part I: cervical competence / A. Vidaeff, S. Ramin // *Am. J. Perinatol.* – 2006. – Vol.23, №1. – P.3-14.
55. Warren J.E. Genetics of the cervix in relation to preterm birth / J.E. Warren, R.M. Silver // *Semin. Perinatol.* – 2009. – Vol.33, №5. – P.308-311.
56. Бернат В.Ф. Диагностика и реабилитационная терапия женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / В.Ф. Бернат, А.А. Агаджанова // Профилактика, диагностика и лечение женщин с невынашиванием беременности. М.: 1990. – Часть 1. – С.94-98.
57. Лиля А.М. Остехондропатия / А.М. Лиля // Клиническая ревматология: под. ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2001. - С.372-381.
58. Чертова М.П. Лечение беременных женщин, страдающих самопроизвольными выкидышами гормонального происхождения и истмико-

цервикальной недостаточностью / М.П. Чертова, В.М. Окулова // Акушерство и гинекология. 1970. - №11. – С.48-51.

59. Cammarano C.L. Validity of indications for transabdominal cervicoisthmio cerclage for cervical incompetence / C.L. Cammarano, M.A. Herron, J.T. Parer // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol.172, №6. – P.1871-1875.

60. Hirano H. Early diagnosis of the cervical incompetency by the ultrasonography / H. Hirano, A. Tsuda, T. Matsuura et al. // Nippon. Sanka. Fujinka. Gakkai. Zasshi. – 1989. – Vol.41, №5. – P.571-576.

61. Kushnir O. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length during normal pregnancy / O. Kushnir, D. Vigil, L. Izquierdo et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990. - №162. – P.991-993.

62. Von Theobald P. Laparoscopic cerclage of the isthma / P. Von Theobald // J. Obstet. Gynecol. Biol. Reprod (Paris). – 2002. – Vol. 31, №3. – P.273-275.

63. Leitich H. Controversies in diagnosis of preterm labour / H. Leitich // J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.112 (Suppl.1). – P.61-63.

64. Абрамченко В.В. Активное ведение родов / В.В. Абрамченко - СПб.: 2003. – С.517-519.

65. Park J.S. The relationship between amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and funisitis / J.S. Park, R. Romero, B.H. Yoon et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol.185, №5. – P.1156-1161.

66. Angus S.R. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 indicates intra-amniotic infection / S.R. Angus, S.Y. Segel, C.D. Hsu et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol.185, №5. – P.1232-1238.

67. Васильева, О.Ю. Лечение невынашивания беременности / О.Ю. Васильева // Фельдшер и акушерка. 1987. - № 10. – С.13-19.

68. Волков М.В. Наследственные системные заболевания скелета / М.В. Волков, Е.М. Мирсон, О.Л. Нечволодова, Л.И. Саймолова, Т.П. Юркина. АМН СССР - М.: «Медицина», 1982. – С.7-53.

69. Сидельникова В.М. Акушерская тактика ведения преждевременных родов / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2000. №5.–С.8-12.
70. Althuisius S.M. Controversies regarding cervical incompetence, short cervix, and the need for cerclage / S.M. Althuisius, G.A. Dekker // Clin. Perinatol. – 2004. – Vol. 31, №4. – P.695-720.
71. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биологич. спец. вузов. / Г.Ф. Лакин. М., 1980. - 293 с.
72. Медведев М.В. Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях при физиологическом и осложненном течении беременности / М.В. Медведев // Акушерство и гинекология. 1991. - №10. – С.3-6.
73. Клеменов А.П. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.П. Клеменов, О.П. Алексеева, А.А. Востокова и др. // Рус. мед. журн. 2003. – Т.11, №28. — URL: <http://www.rmj.ru/> (Дата обращения: 23.07.2012).
74. Szychowski J.M. Vaginal ultrasound cerclage trial consortium. Timing of mid-trimester cervical length shortening in high-risk women / J.M. Szychowski, J. Owen, G. Hankins et al. // J. ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol.33, №1. – P.70–75.
75. Easterday C.L. The incompetent cervix in repetitive abortion and premature labor / C.L. Easterday, D.E. Reid // N. Engl. J. Med. – 1959 – Vol.260. – P.687-690.
76. Кулаков В.И. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Кулакова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
77. Zlatnik F.J. Radiologic appearance of the upper cervical canal in women with a history of premature delivery. II. Relationship to clinical presentation and to tests of cervical compliance / F.J. Zlatnik, L.F. Burmeister, D.A. Feddersen, R.C. Brown // J. Reprod. Med. – 1989. – Vol.34, №8. – P.525-530.

78. Абрамова М.М. К вопросу о дифференциальной диагностике функциональной и органической истмикоцервикальной недостаточности при привычном выкидыше / М.М. Абрамова, А.И. Любимова, И.С. Розовский // «Акуш. и гин.», 1968, № 3, с. 47.
79. Lams J.D. Cervical sonography in preterm labor / J.D. Lams, J. Paraskos, M.B. Landon et al. // J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 84, №1. – P.40-46.
80. Краснопольский В.И. Ведение беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе. Пособие для врачей / В.И. Краснопольский, Серова О.Ф., Титченко Л.И и соавт. – М., 2006. – 24 с.
81. Cho C.H. Laparoscopic transabdominal cervicoisthmic cerclage during pregnancy / C.H. Cho, T.H. Kim, S.H. Kwon et al. // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2003. – Vol.10, №3. – P.363-366.
82. Romero R. 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 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.194, №1. – P.1-9.
83. Michaels W.H. Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: prevention of preterm delivery / W.H. Michaels, C. Montgomery, J. Caro et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol.154, №3. – P.537-546.
84. Степанян А.В. Современные подходы к коррекции истмикоцервикальной недостаточности / А.В. Степанян, Э.М. Джобава, С.В. Любанская, Г.Ю. Судакова, Ю.Э. Доброхотова – Тезисы VI Междисциплинарной конференции по акуш., перинат., неонатол. – СПб., 2011. – С.112-113.
85. Guzman E.R. Longitudinal assessment of endocervical canal length between 15 and 24 weeks gestation in women at risk for pregnancy loss or preterm birth / E.R. Guzman, C. Mellon, A.M. Vintzileos // J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol.92, №1. – P.31-37.

86. Павлова В.И. Хрящ / В.И. Павлова, Т.И. Копьева, Л.И. Слуцкий, Г.Г. Павлов. - М.: Медицина. – 1988. – 209 с.
87. Сичинава Л.Г. Значение ультразвукового мониторинга шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при многоплодной беременности / Л.Г. Сичинава, А.А. Герасимова, С.А. Калашников, О.Б. Панина // Вопр. гин., акуш. и перинат. – 2005. – Т.4. - №1. – С.11-14.
88. Липман А.Д. Ультразвуковые критерии истмико-цервикальной недостаточности / А.Д. Липман, А.Ю. Черемных // Акушерство и гинекология. – 1996. – №4. – С.5-7.
89. Ghanem M. E.-S. Номограмма MANSOURA для определения размеров шейки матки при нормальной беременности / М. E.-S. Ghanem, Eman-M.A., Amer A.-E. M. et al. // Sonoace international. – 1999. - №4. – P.26-38.
90. Ковпий Ю.В. Дифференцированная тактика ведения беременных с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью / Ю.В. Ковпий, К.Ю. Сагамонова, И.Г. Шевко, Т.А. Заманская // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. - № 4. — С.55-57.
91. Лисиченко О.В. Синдром Марфана / О.В. Лисиченко. - Новосибирск: Наука, 1986. – 163 с.
92. Ayati S. Expectant management with bed rest despite advanced cervical dilatation: a successful challenge in second trimester / S. Ayati, F.V. Roodsari, L. Pourali // Iran J. Med. Sci. – 2008. – Vol.33, №4. – P.252-254.
93. Acharya G. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study / G. Acharya, B. Eschler, M. Gronberg et al. // Arch. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.61, №4. – P.221-222.
94. Cook C. M. The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at-risk' women / C.M. Cook, D.A. Ellwood // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 15, №2. – P.109-113.

95. Benifla J.L. Emergency cervical cerclage after 20 weeks gestation a retrospective study of 6 years practice in 34 cases / J.L. Benifla, F. Goffinet, E. Darai et al. // *Fetal. Diagn. Ther.* – 1997. – Vol.12, №5. – P.274-278.
96. Feingold M. Detection of cervical incompetence by ultrasound / M. Feingold, I. Brook, H. Zakut // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 1984. – Vol.63, №5. – P.407-410.
97. Barter R.H. Further experiences with the Shirodkar operation / R.H. Barter, J.A. Dusbabe, C.M. Tyndal, R.V. Erkenbeck // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1963. - №85. – P.792-805.
98. Hirnle L. Meaning of opening form of internal cervical opening in prognosis of cervical insufficiency / L. Hirnle, J. Zmijewski, A. Klosek // *Ginecol. Pol.* – 2000. – Vol. 71, №4. – P.279-283.
99. Uldbjerg N. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans and collagenolytic activity / N. Uldbjerg, G. Ekman, A. Malmstrom et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* –1983. – Vol.147,№6. – P.662-666.
100. Althuisius S.M. Final results of the cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone / S.M. Althuisius, G.A. Dekker, P. Hummel et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol.185 – P.1106-1112.
101. Lazar P. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery // P. Lazar, S. Gueguen, J. Dreyfus et al. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol.91, №8 – P.731-735.
102. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynecologists Multicentre Randomized trial of cervical cerclage / *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol.100, №6. – P.516-523.
103. Бернат В. Состояние репродуктивной системы женщин с истмико-цервикальной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. Бернат; НЦАГиП РАМН – Москва – 1987. – 156 с.

104. Novy M.J. Shirodkar cerclage in a multifactorial approach to the patient with advanced cervical changes / M.J. Novy, J. Haymond, M. Nichols // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol.162, №6. – P.1412-1419.
105. Агаджанова А.А. Антифосфолипидный синдром при привычном невынашивании беременности (профилактика и комплексная терапия с использованием плазмафереза): дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / А.А. Агаджанова ; Москва – 1999. – 312 с.
106. Агаджанова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности // *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.* – 1999. – №2. – С.40-45.
107. Дзенис И.Г. Современные пути диагностики и профилактики наследственной недостаточности 21-гидроксилазы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: ... / И.Г. Дзенис ; Москва – 1995. – 21 с.
108. Информационное письмо МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение невынашивания беременности» / Кулаков В.И., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А.
109. Баскова О.Ю. Новые подходы к нехирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О.Ю. Баскова, Т.А. Обоскалова // *Сборник тезисов. Всероссийский конгресс амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты.* – М., 2010 – С.31-33.
110. Ксендзов Л.И. Компенсация истмико-цервикальной недостаточности влагалищным pessarium во время беременности у женщин / Л.И. Ксендзов // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – Новокузнецк, 2005, №1(39) – С.228-230.
111. Хофмейр Д.Ю. Кокрановское руководство: беременность и роды / Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфиревич и [др.] // *Перевод с английского* – М.: Логосфера, 2010 – 156 с.
112. Forster VF Treatment of cervix incompetence – cerclage versus pessary / VF Forster, R. During, G. Schwarzlos // *Zentralbl Gynakol.* – 1998. – Vol.108, №6. – P.230-237.

113. Berghella V. Cerclage for short cervix on ultrasonography: metanalysis of trials using individual patient-level data / V. Berghella, AO Odibo, To MS et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol.106, №1. - P.181-189.
114. Romero R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decrease preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data/ R. Romero, K. Nicolaides et al. // *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2012. Vol.206.P 124.e-19
115. Кира Е.Ф. Невынашивание беременности./Е.Ф.Кира. – Спб: Изд-во Медицина,1999.-58с.
116. Макаров И.О. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности / И.О. Макаров, Н.А. Шешукова, Т.В. Овсянникова // *Акуш., гинекол. и репрод.* – 2011, №1 – С.5-7.
117. Тетелютина Ф.К. Современные подходы к лекарственной терапии при невынашивании беременности / Ф.К. Тетелютина, Н.Н. Бушмелева, Н.А. Уракова и [др.] // *Медицинский альманах, Патология беременности* – 2010, №4. – С.88-92.
118. Кузнецова, А. В. Хронические эндометриты / А. В. Кузнецова // *Архив патологии* 2000. - Вып. 3 - С. 48 - 52.
119. Crum C.P., Hornstein M.D., Steward E.A. Evolution of cyclic endometrium and, benign endometrial disorders. In: *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*. Crum C.P., Lee K.L. Elsevier Sanders, 2006. - P. 441-488.
120. Побединский, Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтуцкая, А.И. Омеляненко // *Акушерство и гинекология*. 2000. - № 3. - С. 5 - 8.
121. Ковязин В.А. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии. // *Автореф. дис. канд. мед. наук.* — Москва. — 2005. — 19с.

122. Acosta A.A., Elberger L., Borghi M. et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. // *Fertil Steril*. 2000. - Vol. 73, (4). - P. 788-798.
123. Котиков А.Р. Патологическая анатомия и иммуногистохимический анализ эндометрия женщин с бесплодием неясного генеза и привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите.// Автореф. дис. канд. мед. наук.- Москва.-2007.-..с
124. Бессмертная В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии. // Автореф. дис. канд. мед. наук.- Москва.-2009.-..с
125. Железнов, Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функции яичников при хроническом эндометрите / Б.И. Железнов, Н.Е. Логинова // *Акушерство и гинекология*. 1977. - № 4. - С. 3 - 7.
126. Серов В.Н., Гинекологическая эндокринология/ В.Н.Серов, В.Н. Прилепская, Т.В.Овсянникова- М.: Медпресс-информ, 2008.-521с.
127. Межевитинова Е.А. Возможности применения дидрогестерона у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла/ Е.А. Межевитинова, Э.Р. Довлетханова // *Гинекология*-2010 №3.
128. Свиридова Н.И. Значение локальной антимикробной терапии в комплексной прегравидарной подготовке женщин с привычным невынашиванием беременности.// канд.дисс.-Волгоград-2003.-172с.
129. Радзинский В.Е., Неразвивающаяся беременность/В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова –М.:Гэотар-медиа, 2009.-196с.
130. Сухих Г.Т. Млекулярные механизмы дидрогестерона./Г.Т. Сухих, И.Ю. Торшин, О.А.Громова и соавт.//
131. Fernandes M.S., Pierron V., Michalovich D. et al. Regulated expression of putative membrane progesterin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues // *J. Endocr.* 2005. Vol. 187.P. 89-101.
132. Marx S.G., Wentz M.J., Mackay L.B. et al. Effects of progesterone on iNOS, COX-2 and collagen expression in the cervix // *J. Histochem. Cytochem.*

2006. Vol. 54. P. 623-639.

133. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment // *Ultrasound Obstet. Gynec.* 2007. Vol. 30. P. 675-686.

134. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts // *Semin. Reprod. Med.* 2007. Vol. 25. P. 69—79.

135. Si Eun Lee. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency / S.E. Lee, R. Romero et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – 633.e1.

Анкета для женщин с ИЦН

1.	ФИО	
2.	Национальность:	
3.	Образование:	
4.	Место жительства: город, область, частный дом, квартира.	
5.	Семейное положение	
6.	Возраст	
7.	Рост	
8.	Вес	
9.	Индекс массы тела (ИМТ)	
10.	Индекс Варги (ИВ): $\text{ИВ} = \frac{m}{\text{рост} - \frac{\text{возраст}}{100}}, \text{ где}$ $m - \text{масса тела (г), } \text{рост} - \text{см}^2$	
11.	Вредные привычки:	
12.	Количество беременностей:	
13.	Паритет беременности:	
Роды		
14.	Своевременные	
15.	Преждевременные	

16.	Срок преждевременных родов:	
17.	Диагноз ИЦН при предыдущих беременностях:	
18.	Коррекция ИЦН: Способ коррекции: Срок проведения коррекции:	
19.	Осложнения в родах: травмы шейки матки, крупный плод, ПОНРП, послеродовые кровотечения	
20	Способы контрацепции: ВМС КОК Барьерные методы	
21	Аборты:	
22.	Самопроизвольные выкидыши: -поздние -до 12 недель	
Генитальная патология:		
23	Инфекционные заболевания: Хламидиоз микоплазмоз уреаплазмоз герпес цитомегаловирус вирус папилломы человека	
24	Патология шейки матки (хирургическое лечение) : -диатермокоагуляция -криодеструкция -электроконизация	
25.	НМЦ	
26.	Воспалительные заболевания:	

27.	хр. Сальпингоофорит, Метрит	
28.	Миома, Эндометриоз	
29.	Гинекологические операции Общее количество внутриматочных вмешательств с расширением с/с	
30.	Аномалии развития половых органов:	
31.	Половой инфантилизм:	
32.	Бесплодие:	
33.	СПКЯ:	
Гормональный профиль:		
34.	Гиперандрогения, (повышение тестостерона, 17-ОН прогестерона, ДГЭА)	
35.	Гиперпролактинемия	
36.	Уровень прогестерона и эстрадиола на 3-5 и 21- 23 дни цикла	
37.	Другие	
Экстрагенитальная патология:		
38.	Кожные заболевания: гирсутизм, акне, Заболевания лор органов: Дыхательной системы: ССС:(пролапс митрального клапана, пороки сердца,	

	миокардиты, ГБ.) Заболевания ЖКТ: Заболевания мочевыделительной системы: Миопия Другие:	
39	Перенесенные оперативные вмешательства:	
40	Признаки дисплазии соединительной ткани Фенотипические маркеры: Микрогнатия, приращенная мочка уха, нарушения прикуса, неправильный рост зубов, уплощение спинки носа, сколиоз, асимметрия лопток, арахнодактилия, вальгусная деформация стоп, килевидная грудная клетка	