

**На правах рукописи**

Дудина Анна Юрьевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ИСТМИКО-  
ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПРОЛАБИРОВАНИЕМ  
ПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Волгоград- 2020**

Работа выполнена в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Цхай Виталий Борисович**

доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Баринов Сергей Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Каткова Надежда Юрьевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета на сайте [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета 208.008.10 доктор медицинских наук, профессор

**Селихова Марина Сергеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из наиболее актуальных в акушерстве, что связано с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности (С.В. Баринов и соавт., 2016; С.Б. Керчелаева и соавт., 2015; Г.М. Савельева и соавт., 2010; P. Delorme et al., 2016; L. Lu et al., 2015; E. Saling et al., 2015). Несмотря на успехи, достигнутые в перинатологии в последнее десятилетие с ПР связано 50 % случаев детской инвалидности и 75% перинатальных потерь (Е.Н. Кравченко, и соавт., 2017; З.З. Токова, и соавт., 2010; JG. Ray, et al., 2017). Опыт стран, в которых ПР считают с 22 недель беременности, свидетельствует о том, что при снижении перинатальной смертности в сроки на эту же величину, возрастает детская инвалидность (О.Г. Пекарев и соавт., 2013). Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных этой патологии, частота ПР во всем мире остается стабильной и составляет около 12 – 13% (И.В. Савельева и соавт., 2018). Ежегодно в мире около 15 миллионов детей рождаются преждевременно (N. Nour, 2012). Одной из частых причин, вызывающих ранние и очень ранние ПР, является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), доля которой в структуре причин ПР составляет 15 – 25% (Г.Б. Мальгина и соавт., 2018; J.C. Park et al., 2011).

Многие авторы считают одной из главных причин развития ИЦН и ПР - наличие инфекционного агента (В. Н. Кузьмин и соавт., 2013; R. Romero et al., 2014), который приводит к субклинической внутриамниотической инфекции (ВАИ) (Н.А. Ломова и соавт., 2014; D. Kasper et al., 2010; L. Leviton et al., 2011). Субклиническое течение инфекции инициирует ПР, а клинические проявления инфекционного процесса чаще проявляются лишь после рождения (И.В. Курносенко, 2016). В последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что ИЦН является проявлением синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) (С. Р. Гурбанова 2010; Е. С. Ли 2016; Б. И. Ляховецкий и соавт., 2012; И.В. Савельева и соавт., 2018; А. Л. Фролов и соавт., 2014). Так, у пациенток с НДСТ ИЦН встречается в 8,6% случаев (М.И. Кесова

2012). По мнению, С.З. Гулиевой наличие НДСТ в 20 раз увеличивает риск невынашивания беременности до 12 недель (З. С. Гулиева и соавт., 2013). Многообразие этиологических компонентов ИЦН требует всестороннего понимания, как генетических факторов, так и роль микробного обсеменения (С. Р. Гурбанова 2010; З.С. Гулиева и соавт., 2013; М. И. Кесова 2012; А.Л. Фролов и соавт., 2014; S. Lee et al., 2008; R. Romero 2014).

В настоящее время имеется ряд проблем в своевременной диагностике ИЦН, поскольку нередко диагностические тесты носят субъективный характер (О.Н. Беспалова и соавт., 2017; Д.Ю. Каплан и соавт., 2015; Е.Д. Худорожкова, 2015). Бесспорно, высокой диагностической значимостью, обладает трансвагинальная цервикометрия (ТВЦМ) (А. Р. Ахметгалиев и соавт., 2017; О.Н. Беспалова 2017; Е. Д. Худорожкова, 2015). Сонографическими критериями постановки синдрома «короткой шейки» является длина шейки матки менее 25 мм (М.М. Астраханцева 2016; Г.Т. Сухих, 2018; М.А. Abdel-Aleem 2013; В. Arabin et al., 2013; M. Goya et al., 2016).

Существуют два основных тактических подхода при ИЦН с пролабированием плодного пузыря – консервативный и хирургический. Несмотря на то, что цервикальный серкляж является давно известной и широко распространенной процедурой, эффективность и безопасность его, остаются спорными (И.В. Сатышева, 2009; Z. Alfirovic et al., 2012; T.J. Rafael et al., 2014), особенно в случае крайней формы ИЦН - пролабировании плодного пузыря (У.Р. Хамадянов и соавт., 2014; S. Aoki et al., 2014; R.J. Kuon et al., 2015 ).

Исследования, направленные на оптимизацию акушерской тактики при ИЦН с пролабированием плодного пузыря, позволят улучшить акушерско-перинатальный прогноз, снизить уровень ранней неонатальной смертности (РНС) и перинатальной смертности (ПС), а также уровень заболеваемости новорожденных, уменьшить бремя финансовых затрат на реабилитацию и лечение недоношенных детей.

При наличии огромного количества методов современной диагностики и тактических установок по ведению ИЦН вопрос о прогнозировании исхода

беременности для матери и плода нельзя считать окончательно решенным. Разработка и внедрение прогностических моделей расчета риска развития ИЦН вне беременности в виде компьютерной программы может играть важную роль в работе врача акушера-гинеколога первичного звена, поскольку позволит эффективно осуществлять информационную поддержку принятия клинических решений, при составлении персонифицированной программы по предгравидарной подготовке.

**Степень разработанности темы.** Учитывая высокую частоту ПР и перинатальных потерь, связанных с ИЦН при пролабировании плодного пузыря, отсутствие существующей общепринятой тактики ведения, обуславливает необходимость оптимизации тактики ведения пациенток с ИЦН при пролабировании плодного пузыря. В научной литературе широко описаны факторы риска ИЦН, однако недостаточно внимание уделяется индивидуальному риску, который можно рассчитать еще на этапе планирования беременности. Поэтому возникает необходимость изучения индивидуальных факторов риска с последующей своевременной и адекватной его профилактикой на этапе предгравидарной подготовки, что и обусловило актуальность исследования.

#### **Цель исследования.**

Улучшить исходы беременности, снизить перинатальную и раннюю неонатальную смертность путем оптимизации тактики ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью при пролабировании плодного пузыря.

#### **Задачи исследования.**

1. Провести анализ клиничко-анамнестических данных, на основании, которых выделить факторы риска развития истмико-цервикальной недостаточности;
2. Оценить риск развития гнойно-септических осложнений у пациенток, имеющих истмико-цервикальную недостаточность с пролабированием плодного пузыря на основании клинических и лабораторных маркеров;

3. Провести сравнительный анализ акушерских и перинатальных исходов в зависимости от выбранной тактики ведения беременных в группах сравнения;

4. Разработать оптимальную тактику ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и пролабированием плодного пузыря и создать прогностическую модель, позволяющую выделить группы риска по развитию истмико-цервикальной недостаточности;

5. Разработать методические рекомендации для врачей по ведению пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью при пролабировании плодного пузыря.

**Научная новизна.** Впервые разработана и научно обоснована система эффективных мероприятий, включающая комплексную методику хирургической коррекции ИЦН при пролабировании плодного пузыря, а также алгоритм дальнейшего ведения. Полученные в ходе реализации работы приоритетные данные (анамнестические, генетические и ультразвуковые), обогащают концепцию прогнозирования и профилактики ИЦН и являются научным обоснованием выделения групп риска по развитию ИЦН на этапе планирования беременности.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Предложена результативная модификация, включающая активную тактику ведения пациенток с ИЦН при пролабировании плодного пузыря. На основании полученных приоритетных данных с помощью современных клинико-статистических методов разработана прогностическая модель, которая позволит определить персональный риск развития ИЦН. Прогностическая модель преобразована в компьютерную программу, что позволит врачам первичного звена акушерско-гинекологической службы при ее использовании оценить риск развития ИЦН еще на этапе планирования беременности и составить персонифицированный план по предгравидарной подготовке с учетом существующего риска.

**Методология и методы исследования.** Набор материала осуществлялся на базе акушерского отделения патологии № 2 (АОП № 2) Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства (КККЦОМД), клинической

базы кафедры перинатологии акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава Российской Федерации. Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом (протокол ЛНЭК от 8 ноября 2018 года № 86/2018). В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. В проспективное когортное рандомизированное контролируемое исследование были включены 130 женщин репродуктивного возраста, из них 96 пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря, поступивших в АОП № 2 КККЦОМД за период с 2013-2017 гг. Беременные были разделены на две группы в зависимости от выбранной тактики ведения. Первую группу составили 65 пациенток, которым была применена активная хирургическая тактика, во вторую группу (группа сравнения) были включены 31 пациентка, которым применена консервативная тактика ведения. Третью группу (группу контроля), были включены 34 женщины репродуктивного возраста, не имеющие в анамнезе ИЦН и реализовавшие свою репродуктивную функцию. Всем пациенткам проведен комплекс клинического обследования и анализ акушерских и перинатальных осложнений в зависимости от выбранной тактики. Активная тактика включала в себя: предоперационную медикаментозную подготовку (курс ПДСП (дексаметазон 24 мг/курс), токолиз гинипралом и стартовую антибактериальную терапию); трансабдоминальную амниоредукцию под ультразвуковой навигацией; тугое наполнение мочевого пузыря, с использованием катетера Фолея (методика Sherer) и хирургическую коррекцию ИЦН по методу MacDonald мерсиленовой лентой на раздутой манжете катетера Фолея введенного трансцервикально. В послеоперационном периоде проводилась медикаментозная поддержка в виде интравагинального прогестерона, антибактериальной терапии аминопеницилинами, либо цефалоспорины, санлирующей терапии при необходимости. Консервативная тактика во второй группе включала медикаментозную терапию в том же объеме, что и в первой группе и режим bad rest. На основании данных полученных в ходе исследования у пациенток всех групп исследования, методом нейронной сети, выделены факторы

риска по развитию ИЦН, разработана компьютерная программа для ЭВМ, позволяющая рассчитать индивидуальный риск развития ИЦН вне беременности.

**Методы исследования.** Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили всем беременным при поступлении в КККЦОМД, которое включало в себя ТВЦМ с использованием аппарата VOLUSON EXPERT PRO, трансвагинальным датчиком 6-8 мГц. Исследование проводилось в положении лежа на спине, ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах, мочевого пузыря умеренного наполнения и включало измерение длины шейки матки в мм., в сагиттальной плоскости, а также расширение внутреннего зева в мм. Длина шейки матки менее 25 мм., считалась «короткой», и в сочетании с расширением внутреннего зева расценивалась как признак ИЦН и маркер риска ПР. Вне беременности ТВЦМ проведена по аналогичной методике.

В перечень лабораторного обследования входили: клинический анализ крови, определение уровня СРБ (метод латексной турбодиметрии, клинико-диагностическая лаборатория (КДЛ) КККЦОМД), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) (ИФА, Вектор-Бест, КДЛ КККЦОМД), бактериологическое исследование вагинального секрета и плаценты (микроскопия с окраской по Граму и бак посев с идентификацией микроорганизмов методом масс-спектрометрии - MALDI, (КДЛ КККЦОМД), определение полиморфизма гена COL1A1 (метод полимеразно-цепная реакция (ПЦР), Центр научно-медицинских технологий (ЦНМТ) г. Новосибирск), гистологическое исследование плаценты (Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту.**

1. Применение активной тактики ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью значительно улучшает акушерский и перинатальный прогноз, позволяет пролонгировать беременность на более длительный срок, снизить частоту очень ранних преждевременных родов,

перинатальных потерь и неонатальной заболеваемости, продолжительность госпитализации на втором этапе выхаживания.

2. Наличие «короткой» шейки матки, диагностированной при трансвагинальной цервикометрии вне беременности, а также полиморфизм гена коллагена-I (COL1A1), являются прогностическими факторами риска развития истмико-цервикальной недостаточности.

3. Прогностическая модель на основе обученной нейросети реализованная в компьютерную программу для ЭВМ (ICNRisk) позволяет оценить индивидуальный риск ИЦН на этапе планирования беременности.

### Дизайн исследования:

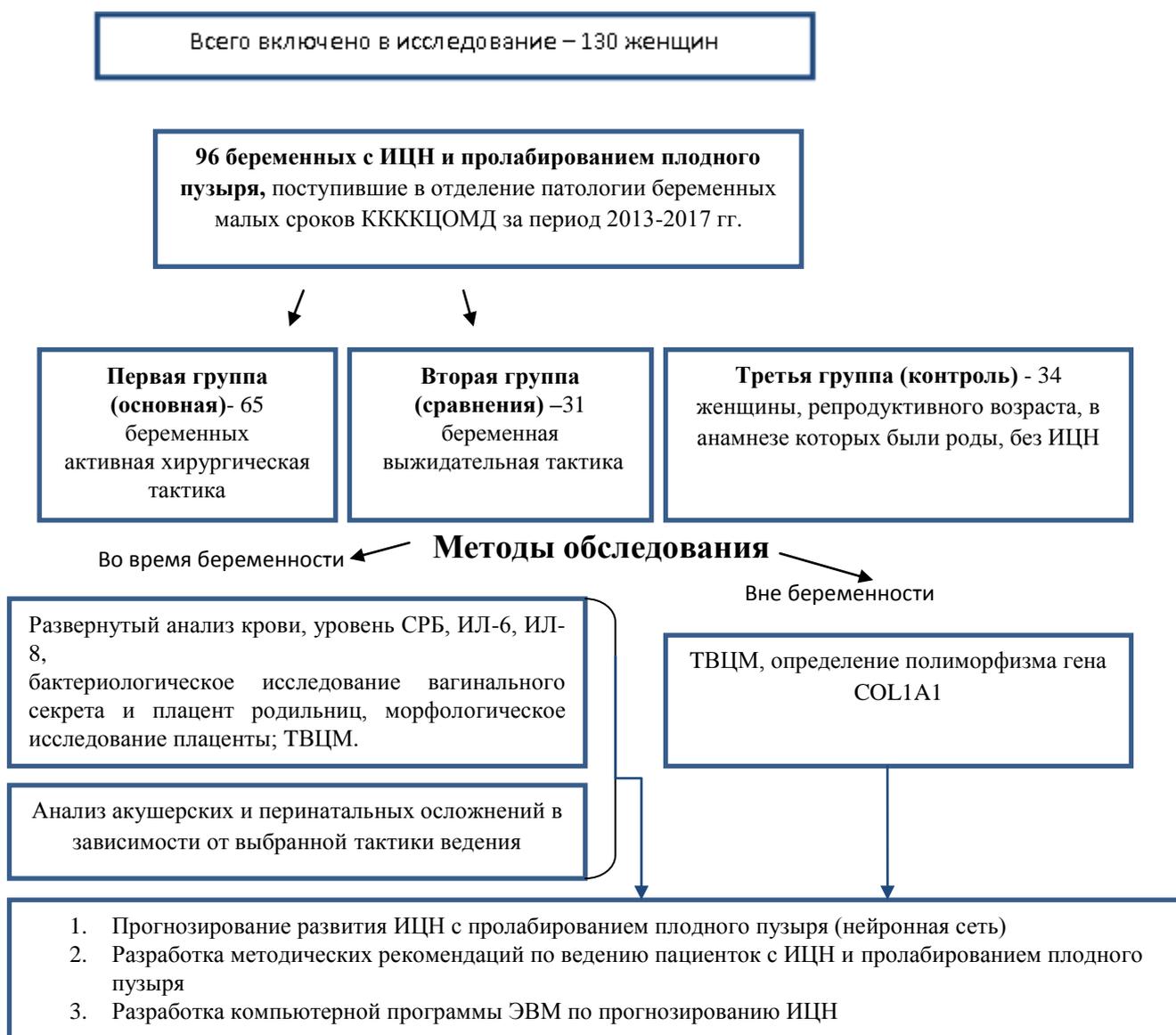


Рисунок 1- Дизайн исследования.

**Степень достоверности и апробация материалов диссертации.** Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19.0 и StatSoft Statistica 6.0. а также программного обеспечения MSOffice Excel. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартных квадратических отклонений, а также в виде медианы и межквартильного интервала (Me (P25;P75)). Для проверки статистических гипотез были использованы: t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни,  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, формула Йетса. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В качестве метода прогнозирования ИЦН использована полносвязная многослойная нейронная сеть прямого распространения. Обучение нейронной сети производилось с использованием лицензионного статистического пакета StatSoft Statistica 6. Автоматизированная компьютерная система для расчета риска ИЦН реализована в виде программы для ЭВМ «ICN Risk» разработанной в среде Borland Delphi 7.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на форуме «Мать и Дитя», (Москва 2016); Уральских чтениях: третий общероссийский научно-практический семинар Репродуктивный потенциал России (Екатеринбург 2017); Российской школе акушеров-гинекологов (Красноярск 2017); Международной российско-германской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов, посвященная 75-летнему юбилею ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» (Красноярск, 2017 г.); Заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск 2018, 2019).

Результаты диссертационной работы используются в учебной и научно-исследовательской работе на кафедрах: перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, оперативной гинекологии ИПО, акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, а также в работе отделения патологии беременности КККЦОМД.

Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Выполнен обзор отечественной и иностранной литературы по изучаемой проблеме, проведен логистический и статистический анализ результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертация и автореферат.

Автор искренне благодарен научному руководителю – доктору медицинских наук, профессору В.Б. Цхай за научно-методическую помощь, ценные замечания и консультации в ходе выполнения работы; доценту кафедры медицинской кибернетики, кандидату медицинских наук А.Н. Наркевичу за помощь в разработке компьютерной программы по прогнозированию развития ИЦН; заведующему отделением ультразвуковой диагностики КККЦОМД Т.Т. Лобановой; заведующим отделением патологии беременных КККЦОМД Е.Э. Кочетовой и С.В. Свирской за организацию набора материала для исследования.

По теме диссертации и результатам, полученным в процессе исследования, опубликовано 10 работ, в том числе в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации-5, методические рекомендации-1, свидетельство о регистрации ЭВМ-1.

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста (из них, без приложения- 147 страниц), состоит из введения, шести глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список источников цитируемой литературы включает 166 работ, из них 78 отечественных и 88 зарубежных авторов. Работа содержит 15 таблиц, 28 рисунков и 9 математических формул.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Все пациентки, вошедшие в исследование, находились в одном возрастном периоде, средний возраст которых составил  $31,8 \pm 5,0$  лет, в третьей группе  $34,4 \pm 5,0$  лет, статистически значимо не различались ( $p_{1+2-3} > 0,05$ ). При анализе

паритета и течения предыдущих беременностей отмечается высокое среднее количество беременностей в первой и второй группе –  $3,91 \pm 2,30$ ;  $3,01 \pm 2,21$  ( $p_{1-2} > 0,05$ ) соответственно, против  $2,01 \pm 1,31$  в третьей группе ( $p_{1+2-3} < 0,01$ ). В первой группе среднее количество родов составило  $0,93 \pm 0,96$ , во второй группе  $0,64 \pm 0,75$  ( $p_{1-2} > 0,05$ ), против  $1,3 \pm 0,68$  ( $p_{1+2-3} < 0,01$ ). Среди пациенток первой и второй группы отмечалось высокое количество аборт, в отличие от пациенток третьей группы и составило  $1,21 \pm 1,51$  и  $1,01 \pm 1,72$  соответственно ( $p_{1-2} > 0,05$ ), против  $0,32 \pm 0,81$  в третьей группе ( $p_{1+2-3} < 0,01$ ). У пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря статистически значимо больше было количество самопроизвольных выкидышей  $0,63 \pm 1,23$  и  $0,25 \pm 0,57$  ( $p_{1-2} > 0,05$ ) соответственно, чем у пациенток без ИЦН -  $0,14 \pm 0,35$  ( $p_{1+2-3} < 0,05$ ). Обращает на себя внимание высокая частота бесплодия в первой и второй группе исследования - 18,8%, а в третьей группе 5,9% ( $p_{1+2-3} < 0,05$ ).

Сравнительный анализ соматической патологии показал, что наиболее часто пациентки с ИЦН и пролабированием плодного пузыря страдали анемией в 30,2% случаев, в то время как в группе без ИЦН в анамнезе - всего в 14,7% случаев ( $p_{1+2-3} < 0,05$ ). А также в первой и второй группе чаще встречается пиелонефрит 10,4% пациенток, против 0% у пациенток без ИЦН ( $p_{1+2-3} < 0,001$ ).

При поступлении в акушерский стационар пациентки первой и второй группы были статистически неразличимы по сроку гестации. Средний срок гестации составил  $22,85 \pm 2,2$  недели в первой и  $22,77 \pm 2,7$  недели во второй группах ( $p_{1-2} > 0,05$ ). При изучении особенностей течения беременности в группах сравнения отмечается высокая частота угрожающего самопроизвольного выкидыша в первом триместре: 49,2% в первой группе, 32,3% во второй группе ( $p_{1-2} > 0,05$ ) и во втором триместре: 75,4% в первой группе и 87,1% второй группе ( $p_{1-2} > 0,05$ ). Во втором триместре у пациенток первой группы статистически значимо чаще встречалась анемия 36,9%, против 12,9% во второй группе ( $p_{1-2} < 0,05$ ). В целом, пациентки первой и второй группы статистически не были различимы по частоте гестационных осложнений. Сравнительные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Особенности течения беременности в первой и второй группах.

В (%)

Нозология осложнений беременности	1 группа n=65	2 группа n=31	Статистическая значимость
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	49,2	32,3	$p_{1-2}>0,05$
ОРВИ (I триместр)	9,2	0	$p_{1-2}>0,05$
Токсикоз	7,7	0	$p_{1-2}>0,05$
Угроза прерывания беременности (II триместр)	75,4	87,1	$p_{1-2}>0,05$
Анемия (II триместр)	36,9	12,9	<b><math>p_{1-2}&lt;0,05</math></b>
ОРВИ (II триместр)	4,6	9,7	$p_{1-2}>0,05$
Гипертензия (II триместр)	10,8	0	$p_{1-2}>0,05$

За период настоящей беременности в группах с ИЦН отмечается высокая частота госпитализаций, каждая третья беременная проходила стационарное лечение, в первой группе 33,8% беременных, во второй 34,3% ( $p_{1-2}>0,05$ ). Обращает на себя внимание, что во время данной беременности в 29,1 %, практически у каждой четвертой пациентки обеих групп сравнения уже проводилась коррекция ИЦН различными методами, которые оказались неэффективными, что привело к дальнейшему прогрессированию ИЦН и пролабированию плодного пузыря и потребовало повторной госпитализации. При этом в 46,4 % случаев был использован акушерский пессарий, в 32,1 % проводился хирургический серкляж и в 21,4 % случаев была использована комбинация шва и акушерского пессария. Акушерский пессарий был преимущественным методом коррекции ИЦН в группах исследования по сравнению с другими методами ( $p < 0,01$ ).

По данным ТВЦМ на момент госпитализации в КККЦОМД в группах сравнения длина шейки матки была менее 15 мм у 76,9% в первой группе и 74,2 % второй группы ( $p_{1-2}>0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о высоком риске наступления ПР. Среднее значение длины шейки матки в первой группе составило -  $13,73 \pm 5,99$  мм (95% ДИ 11,93; 15,53) во второй группе -  $14,75 \pm 4,57$  мм

(95% ДИ 12,60;16,89) ( $p_{1-2}>0,05$ ). Среднее значение ширины цервикального канала в области внутреннего зева в первой группе были  $14,65\pm 6,65$  мм (95% ДИ 12,61;16,68), во второй группе были  $16,01\pm 6,85$  мм (95% ДИ 15,89;22,30) ( $p_{1-2}>0,05$ ).

Для оценки возможной реализации ВАИ были исследованы уровень лейкоцитов, СРБ и провоспалительных цитокинов (ИЛ 6 и ИЛ 8). У пациенток в обеих группах сравнения уровень данных показателей на момент госпитализации был в пределах нормы. Следует отметить, что в первой группе статистически значимые изменения после лечения коснулись лишь уровня ИЛ 8, который до лечения составил  $5,25\pm 10,76$  пг/мл, а после  $7,41\pm 12,18$  пг/мл ( $p_{\text{до-после}}<0,05$ ), хотя сам показатель находился в пределах допустимых значений. Во второй группе после лечения отмечено значимое повышение ИЛ-6 в динамике  $3,36\pm 8,43$  пг/мл до лечения, против  $4,83\pm 9,57$  пг/мл после лечения ( $p_{\text{до-после}}<0,05$ ), также в динамике отмечено повышение ИЛ-8 до лечения  $3,12\pm 8,48$  пг/мл, против  $10,33\pm 11,55$  пг/мл после лечения ( $p_{\text{до-после}}<0,05$ ). При сравнении исследуемых групп после лечения/родоразрешения отмечаются статистически значимые различия относительно уровня лейкоцитов и СРБ. Так во второй группе статистически выше уровень лейкоцитов крови и СРБ. В первой группе уровень СРБ составил  $0,72\pm 1,29$ , против  $2,7\pm 2,02$  во второй группе ( $p_{1-2}<0,001$ ), лейкоциты  $8,39\pm 0,42$ , против  $13,36\pm 0,69$  соответственно ( $p_{1-2}<0,05$ ). Данные изменения, могут свидетельствовать о реализации ВАИ во второй группе исследования, что подтверждается результатами гистологического исследования плацент и высокой частотой гнойно-септических осложнений у новорожденных. Во второй группе значимо чаще встречалось сочетание воспалительных изменений в плаценте с признаками хронической плацентарной недостаточности 41,9% против 16,9% в первой группе ( $p_{1-2}<0,05$ ), и отсутствовали плаценты с нормальной морфологией, тогда как в первой группе они встречались с частотой 36,9% ( $p_{1-2}<0,001$ ). Данные изменения можно связать с восходящим инфицированием и манифестацией ВАИ.

При изучении вагинального биотопа, выявлено, что у 35,4% пациенток в обеих группах рост культуры микроорганизмов не получен. Наиболее часто при

бактериологическом исследовании выделены условно-патогенные микроорганизмы с преобладанием кишечной флоры: *Enterococcus faecalis* 17,7 %, *Echerichia coli* 14,6 %, а также другие представители условно-патогенной микрофлоры, такие как *Candida albicans* - 7,3%, *Klebsiela pneumoniae* – 7,3%, *Staphylococcus haemolyticus* -7,3%, *Staphylococcus hominis* -5,2%, *Staphylococcus epidermidis* 9,4%, *Gardnerella vaginalis* 2,1%, *Streptococcus oralis* 2,1%. Рост нормальной микрофлоры в виде *Lactobacillus* был отмечен в 21,8% случаев. При поступлении при изучении вагинального секрета, согласно классификации Кира Е.Ф. нормальный тип и промежуточный тип мазка имели лишь треть пациенток с ИЦН (рисунок 2).

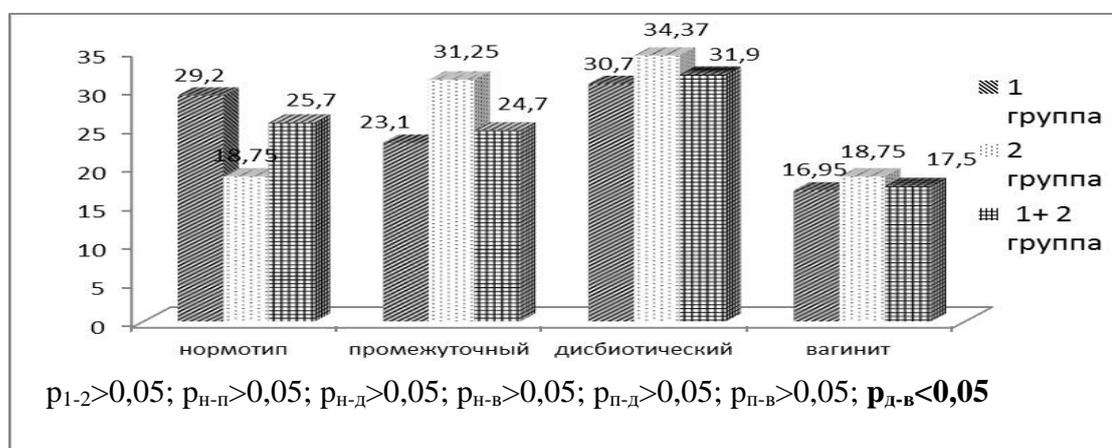


Рисунок 2 - Состояние вагинального биоценоза по данным бактериоскопии в группах исследования (в %).

Обращает внимание, что патологического типа мазка (дисбиотический и воспалительный) имели 49,4% пациенток с ИЦН. Дисбиотические процессы были в 31,9% случаев и статистически значимо преобладали над воспалительными изменениями в 17,5% ( $p < 0,05$ ). Высокая частота воспалительных и дисбиотических состояний влагалища у беременных с ИЦН и зачастую является предиктором развития ПР. Вероятность влияния инфекционного процесса в генезе ИЦН были проверены результатами бактериологического исследования плаценты. Обращает на себя внимание, что в 57,3% первой и второй группы исследования роста микрофлоры не получено. Вместе с тем, наиболее часто выявлен рост следующих возбудителей *Echerichia coli* 14,3%, *Enterococcus faecalis* 11,9%, *Staphylococcus epidermidis* 11,9%. Полученный результат согласуется с

данными полученными при исследовании вагинального биотопа, при этом в качестве микробного агента превалирует кишечная флора. Статистически значимых различий в группах исследования получено не было ( $p_{1-2}>0,05$ ).

Анализируя полученные результаты после применения двух различных тактик ведения (активной и консервативной), отмечено, что количество койко-дней в отделении патологии беременности, было достоверно больше в первой группе, чем во второй группе  $17,69\pm 12,87$  дней (95%ДИ 14,45;11,25) против  $11,25\pm 12,32$  дней (95%ДИ 6,73;15,77) ( $p_{1-2}<0,01$ ). При этом, несмотря на более длительную продолжительность госпитализации, 80 % пациенток первой группы были выписаны домой из отделения патологии беременности, а в группе сравнения таких случаев не было 0% ( $p_{1-2}<0,001$ ). Следует отметить, что в 10,7 % случаев у пациенток, которым была выбрана активная хирургическая тактика, послеоперационный период осложнился несостоятельностью лигатур на шейке матки.

В первой группе исследования средний срок гестации, в котором произошли роды, составил  $33,74\pm 4,81$  недель (95% ДИ 32,2;35,5), а во второй группе – всего лишь  $25,64\pm 2,34$  недель (95%ДИ 24,90;26,54) ( $p_{1-2}<0,001$ ). Статистически значимо чаще во второй группе отмечались роды до 27 недель в 83,8%, при этом доношенных новорожденных в этой группе не было. Лишь в одном случае во второй группе беременность удалось пролонгировать до 34 недель (3,2%) (Таблица 2). В первой группе в 41,5% случаев были роды в доношенном сроке и только в 23,4 % случаев - до 27 недель беременности.

Таблица 2 - Структура родов в зависимости от срока гестации.

В (%)

Срок гестации, недели	Группы сравнения		Статистическая значимость
	Первая группа (n=65)	Вторая группа (n=31)	
до 27	23,4	83,8	$p_{1-2}<0,001$
28 – 31	18,0	12,9	$p_{1-2}>0,05$
32 – 34	17,6	3,2	$p_{1-2}<0,05$
35 – 36	8,9	0	$p_{1-2}<0,05$
37 и более	41,5	0	$p_{1-2}<0,001$

Средний срок пролонгирования беременности в первой группе составил  $9,46 \pm 5,28$  недели, во второй группе всего лишь  $1,8 \pm 2,06$  недели ( $p_{1-2} < 0,01$ ).

Анализ акушерских осложнений обеих групп показал, что во второй группе пациенток, чаще отмечались: частично плотное прикрепление плаценты 16,1% против 1,9% в первой группе ( $p_{1-2} < 0,05$ ) и быстрые и стремительные роды 29% против 11,3% в первой группе ( $p_{1-2} < 0,05$ ). Метод родоразрешения был преимущественно через естественные родовые пути и составил в первой группе 72,3%, во второй 77,4% ( $p_{1-2} > 0,05$ ) и соответственно не влиял на перинатальный исход.

Сравнительный анализ средней массы тела новорожденных, их оценки по шкале Апгар, ближайших и отдаленных неонатальных осложнений позволил установить существенные различия в группах сравнения. Так, на момент родоразрешения средняя масса и рост новорожденных в первой группе была значительно больше, чем во второй группе, соответственно –  $2200,08 \pm 1012,66$  грамм (95%ДИ 1936,18; 2463,98) и  $815,25 \pm 313,52$  грамм (95%ДИ 700,25; 930,25) ( $p_{1-2} < 0,001$ ); рост новорожденных  $44,75 \pm 7,79$  см. (95%ДИ 42,73; 46,76) против  $33,06 \pm 4,11$  см. (95%ДИ 31,55; 34,57) соответственно ( $p_{1-2} < 0,001$ ). Обращает на себя внимание высокая частота новорожденных с ЭНМТ во второй группе 86,7%, по сравнению с первой группой -16,4% ( $p_{1-2} < 0,001$ ). Также в группах сравнения отличалась оценка по шкале Апгар на 1 минуте, медиана баллов в первой группе составляла 7 ( $\%_{025-75}$  5;8) балла, второй группе – 2 ( $\%_{025-75}$  2;3) балла ( $p_{1-2} < 0,001$ ). При этом на 5 минуте среди живорожденных детей 95,2 % второй группы нуждались в ИВЛ и всего 20,3% первой группы ( $p_{1-2} < 0,001$ ). Частота перинатальных потерь у пациенток первой группы была значительно меньше, чем во второй группе 9,3% (n=6) и 61,3% (n=19) соответственно ( $p_{1-2} < 0,001$ ). Во второй группе 47,3% детей погибли интранатально, 31,5 % детей погибли в раннем неонатальном периоде, а также была поздняя неонатальная смертность в 21 % случаев. В первой группе перинатальные потери были значительно меньше и распределились по группам равномерно по 3,1% новорожденных в каждой категории. Таким образом, показатель РНС в первой группе составил 33,8%, то во

второй 583,3‰ ( $p_{1-2}<0,001$ ), а ПС в первой группе 61,5‰, во второй группе 516,1‰ ( $p_{1-2}<0,001$ ). Анализируя перинатальную заболеваемость в обеих группах исследования выявлено, что среди детей второй группы заболеваемость была значительно выше. Так, в группе с консервативной тактикой статистически значимо была выше частота ВАИ 53,3 % против 7,8% в группе с активной тактикой ( $p_{1-2}<0,001$ ); сепсиса-33,3%, против 1,6% ( $p_{1-2}<0,01$ ); внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) 46,7 % против 9,7 % соответственно ( $p_{1-2}<0,01$ ); респираторного дистресс-синдрома (РДСН) 73,3% против 27,7% ( $p_{1-2}<0,01$ ); пневмоторакса 13,3 % против 0% ( $p_{1-2}<0,05$ ); гипоксически-ишемического поражения головного мозга 20,0 % против 1,9% ( $p_{1-2}<0,05$ ) и бронхо-легочной дисплазии (БЛД) 33,3% против 9,9% ( $p_{1-2}<0,05$ ) соответственно (таблица 3).

Таблица- 3. Частота неонатальных осложнений в группах исследования. В (%)

Нозология неонатальной патологии	1 группа n=59	2 группа n=12	Статистическая значимость
Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга	1,9	20,0	$p_{1-2}<0,001$
ВЖК	9,7	46,7	$p_{1-2}<0,01$
ВАИ	7,8	53,3	$p_{1-2}<0,01$
Сепсис	1,6	33,3	$p_{1-2}<0,01$
РДСН	27,7	73,3	$p_{1-2}<0,01$
БЛД	9,9	33,3	$p_{1-2}<0,05$
Пневмоторакс	0	13,3	$p_{1-2}<0,05$

Во второй группе, преобладали глубоко недоношенные новорожденные, поэтому продолжительность пребывания детей на втором этапе выхаживания была значимо большей,  $60,5\pm 22,6$  дней, против  $28,5\pm 15,5$  дней в первой группе ( $p_{1-2}<0,01$ ). Соответственно финансовые затраты лечебного учреждения на лечение новорожденных второй группыкратно превосходили затраты, чем в первой группе.

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИЦН ПО ДАННЫМ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Прогнозирование осложнений беременности на этапе предгравидарной подготовки является важной задачей стоящей перед врачом амбулаторного звена,

поскольку нередко ИЦН протекает бессимптомно. Для оценки состояния шейки матки вне беременности и определения возможного риска развития ИЦН пациенткам первой и второй группы через 1-2 года после родов была проведена ТВЦМ. Группой сравнения явились женщины, входящие в третью группу, не имеющие в анамнезе ИЦН. У пациенток, первой и второй группы вне состояния беременности по данным ТВЦМ длина шейки матки была статистически значимо меньше, чем у пациенток, не имеющих ИЦН в анамнезе и составила  $25,61 \pm 2,31$  мм против  $33,38 \pm 2,44$  мм в третьей группе ( $p_{1+2-3} < 0,001$ ). При изучении передне-заднего размера шейки матки также выявлены статистически значимые различия, так у пациенток с ИЦН толщина составила  $20,98 \pm 2,25$  мм, а у пациенток без ИЦН в анамнезе  $24,02 \pm 2,26$  мм ( $p_{1+2-3} < 0,001$ ).

Исследуя роль генетических мутаций коллагена с целью выявления возможного маркера синдрома НДСТ, определен полиморфизм G2046T (международный код полиморфизма- rs1800012). Установлено, что у пациенток с ИЦН полиморфизм гена COL1A1 встречалась в 52,3%, а у пациенток без ИЦН в анамнезе всего в 20,6% случаев ( $p_{1+2-3} < 0,05$ ). Следует отметить, что полиморфизм G2046T встречался лишь в гетерозиготном состоянии (С/А). Можно резюмировать, что полиморфизм гена COL1A1 может приводить к нарушению качества соединительной ткани шейки матки и являться одним из факторов риска развития ИЦН.

В качестве метода прогнозирования ИЦН была использована полносвязная многослойная нейронная сеть прямого распространения. В начале обучения во входном слое нейросети было 107 нейронов, а в выходном- 2. Выходные нейроны представляли собой прогнозируемые состояния пациентов: имеет ли риск ИЦН или не имеет риск ИЦН. После каждого обучения нейронной сети незначимые параметры пациентов исключались. Для обучения нейросети использовались данные о 99 пациентах. Наиболее важным параметром, полученным с помощью, обученной нейросети, явилась длина шейки матки по данным ТВЦМ вне беременности - значение нормализованной важности – 100%. Остальные параметры имели следующие значения нормализованной важности по

убывающей: количество беременностей - 72,4%; количество родов - 44,4%; передне-задний размер шейки матки - 36,3%; возраст - 33,8% и наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей - 25,6%. Обращает на себя внимание, что данные о наличии полиморфизма гена COL1A1 были отсеяны нейросетью, как наименее важный, чем представленные выше. По итогам работы нейросети создана автоматизированная система, реализованная в виде программы для ЭВМ «ICN Risk» и разработанная в среде Borland Delphi 7. Специфичность работы нейронной сети в автоматизированной системе составила 100% [89,8;100], чувствительность 100% [99,4;100], точность 100% [97,2;100]. Данная программа протестирована на всех пациентках, вошедших в исследование. Доля верной классификации пациентов нейронной сетью 100%. Интерпретация индивидуального риска зависит, от полученного процента прогноза. Риск развития ИЦН ранжирован следующим образом: 0-29% - низкий риск, 30-69% - средний риск, более 70% - высокий риск. Разработанная программа «ICN Risk» соответствует принципам прецизионной медицины и позволит на амбулаторном этапе составить персональный план по предгравидарной подготовке с учетом имеющегося риска развития данного осложнения.

## ВЫВОДЫ

1. Значимыми факторами риска развития истмико-цервикальной недостаточности являются: большое количество беременностей, высокая частота аборт и самопроизвольных выкидышей в анамнезе, что связано с травматизацией области внутреннего зева во время кюрретажа полости матки; анемия и пиелонефрит; «короткая» шейка матки вне беременности по данным трансвагинальной цервикометрии ( $25,61 \pm 2,31$  мм против  $33,38 \pm 2,44$  мм в третьей группе ( $p_{1+2-3} < 0,001$ )); наличие маркера синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани - полиморфизм гена коллагена-I (COL1A1) 52,3% частота мутации в группе с ИЦН, против 20,6% случаев в группе без ИЦН в анамнезе ( $p_{1+2-3} < 0,05$ );

2. У беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и пролабированием плодного пузыря в случае консервативной тактики увеличивается частота реализации внутриамниотической инфекции, о чем свидетельствует увеличение показателей гуморальной активности крови и рост провоспалительных цитокинов, высокая частота воспалительных изменений в плаценте в сочетании с плацентарной недостаточностью 41,9% против 16,9% ( $p_{1-2} < 0,05$ ). В ряде случаев у новорожденных клинические проявления инфекции манифестированы в виде сепсиса – 1,6% против 33,3% ( $p_{1-2} < 0,01$ ), признаков внутриамниотической инфекции – 7,8% в первой группе против 53,3% во второй ( $p_{1-2} < 0,001$ ).

3. Активная (хирургическая) тактика ведения при ИЦН с пролабированием плодного пузыря в отличие от консервативной (медикаментозной) позволяет пролонгировать беременность на  $9,46 \pm 5,28$  недель, против  $1,8 \pm 2,06$  недель соответственно ( $p_{1-2} < 0,01$ ), отличается более низкой частотой акушерских и перинатальных осложнений, частотой очень ранних преждевременных родов 21,6% против 83,8% ( $p_{1-2} < 0,001$ ), высокими показателями выживаемости новорожденных (частота перинатальных потерь в первой группе 9,3% против 61,3% во второй ( $p_{1-2} < 0,001$ )), низкой частотой неонатальных осложнений, более короткой продолжительностью госпитализации на втором этапе выхаживания новорожденных  $28,5 \pm 15,5$  дней против  $60,5 \pm 22,6$  дней во второй группе, ( $p_{1-2} < 0,01$ ).

4. Разработанная программа ЭВМ «ICNrisk» на основе 6 наиболее важных признаков, позволяет прогнозировать риск развития ИЦН с вероятностью правильно предсказанных случаев 100%. Использование программы позволит применить персонафицированный подход, без потери времени врача, а также проведения дорогостоящих обследований, эффективно осуществлять информационную поддержку принятия клинических решений.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Госпитализация и лечение пациенток с ИЦН и пролабировании плодного пузыря только в учреждение третьего уровня службы родовспоможения;

2. В случае ИЦН с пролабированием плодного пузыря целесообразна активная хирургическая тактика (проведение аварийного серкляжа), которая заключается в следующем: А) наполнение мочевого пузыря по Sherer (тугое наполнение теплым физиологическим стерильным раствором в объеме 300- 350 мл); Б) трансабдоминальная амниоредукции под ультразвуковой навигацией в объеме 60-100 мл в зависимости от значений индекса амниотической жидкости и срока гестации (для снятия напряжения нижнего полюса плодного пузыря); Г) введение раздутой манжеты катетера Фолея в цервикальный канал с целью устойчивого и бережного давления на околоплодные воды и смещения нижнего полюса плодного пузыря выше внутреннего зева, с фиксацией его зажимом; В) ушивание по MacDonald, мерсиленовой лентой (метод выбора - в условиях дефицита ткани шейки матки при пролабировании плодного пузыря); Д) адекватная анестезия (преимущественно регионарная анестезия); Е) медикаментозная терапия в предоперационном и послеоперационном периоде (токолитическая- гинипрал 48 часов (при наличии противопоказаний сульфат магния) антибактериальная (аминопеницилины, цефалоспорины 3 поколения), курс ПДСП (дексаметазон 24 мг/курс), сохраняющая терапия (интравагинальный прогестерон 200-400 мг/сут.), контроль за состоянием вагинального биоциноза и при необходимости проводить соответствующую коррекцию.

3. Метод родоразрешения при ИЦН и пролабировании плодного пузыря не влияет на выживаемость, родоразрешение необходимо проводить по акушерской ситуации.

4. При составлении индивидуального плана по предгравидарной подготовке включить в перечень обследования трансвагинальную цервикометрию как маркера, позволяющего прогнозировать риск развития ИЦН, а также учитывать

значимость других важных факторов ИЦН: высокое количество беременностей, самопроизвольных выкидышей и абортов и возраст, а также наличие полиморфизма гена COL1A1.

5. Использовать разработанную компьютерную программу «ICN risk» для определения персонифицированного риска развития ИЦН при составлении плана по предгравидарной подготовке.

**Перспективы разработки темы.** После внедрения в практическое здравоохранение разработанной компьютерной программы для ЭВМ (ICN RISK) по расчету индивидуального риска развития ИЦН, необходима ее апробация на большой выборке, поскольку необходимо уточнить, если у пациентки выявлен средний риск, то с какой частотой будет встречается ИЦН. Также необходимо продолжить поиск новых генетических маркеров ИЦН, поскольку медицина будущего предполагает прецизионный подход.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Анализ показателя ранней неонатальной смертности в региональном учреждении родовспоможения третьей группы / **А.Ю. Дудина**, В.Б. Цхай, С.В. Свирская, В.Н. Коновалов // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – Т.19, № 4. – С. 63–69.

2. Применение метода непрерывной амниоинфузии с использованием подкожной порт-системы при преждевременном разрыве плодных оболочек и сроке беременности менее 28 недель. Первый опыт в России / В.Б. Цхай, Ю.И. Набережнев, М.Н. Чириков, Т.Т. Лобанова, **А.Ю. Дудина**, О.В. Головченко // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 12. – С.127–133.

3. Сравнительный анализ перинатальных исходов при активной и выжидательной тактике у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью при пролабировании плодного пузыря / В.Б. Цхай, **А.Ю. Дудина**, Е.Э. Кочетова,

С.В. Реодько, Т.Т. Лобанова, А.А. Журкина // Забайкальский медицинский журнал. – 2017. – №1. – С. 35–38.

4. Возможности и перспективы применения трансабдоминальной амниоинфузии для пролонгирования беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и маловодии / В.Б. Цхай, Ю.И. Набережнев, **А.Ю. Дудина**, О.В. Головченко // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 33–38.

5. Сравнительный анализ эффективности хирургической и активной тактики у беременных и истмико-цервикальной недостаточностью при пролабировании плодного пузыря / В.Б. Цхай, **А.Ю. Дудина**, Е.Э. Кочетова, Т.Т. Лобанова, С.В. Реодько, А.В. Михайлова, М.Я. Домрачева, В.Н. Коновалов, Е.В. Безрук // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 63–69.

6. Ранняя неонатальная смертность в региональном учреждении родовспоможения третьей группы / **А.Ю. Дудина**, В.Б. Цхай, С.В. Свирская, Е.Э. Кочетова, А.В. Михайлова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : сб. ст., посвящ. межрегион. науч.-практ. конф. (Красноярск, 11–12 апр. 2019 г.). – Красноярск : Версо, 2019. – С. 35–46.

7. Демонстрация первого в России случая применения метода непрерывной амниоинфузии при преждевременном разрыве плодных оболочек и сроке беременности менее 28 недель / В.Б. Цхай, Ю.И. Набережнев, О.В. Головченко, Т.Т. Лобанова, Е.Э. Кочетова, **А.Ю. Дудина**, С.В. Реодько, О.В. Костарева // VI Международная российско-германская научно–практическая конференция врачей акушеров-гинекологов, посвященная 75–летнему юбилею Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 22 ноября 2017 г.) : сб. науч. тр. – Красноярск : Версо, 2017. – С. 84–89.

8. Свидетельство Федеральной службы по интеллектуальной собственности № 2019660059. Компьютерная система для определения индивидуального риска развития истмико-цервикальной недостаточности / А. Н. Наркевич, В. Б. Цхай, **А. Ю. Дудина**, Ю. Н. Глызина; правообладатель Федеральное государственное

бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019618348; заявл. 09.07.2019; зарегистрир. 30.07.2019.

9. **А.Ю. Дудина**, В.Б. Цхай, В.Н. Коновалов, Т.Т. Лобанова. Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов, клинических ординаторов. Ведение пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря.- Красноярск, 2019.-42 с.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОП- отделение патологии беременности

БЛД - бронхо-легочная дисплазия;

ВАИ - внутриамниотическая инфекция;

ВЖК - внутрижелудочковые кровоизлияния;

ИЛ 6 - интерлейкин 6;

ИЛ 8 - интерлейкин 8;

ИЦН - истимико-цервикальная недостаточность;

КДЛ - клиничко-диагностическая лаборатория;

КККЦОМД - Красноярский краевой центр охраны материнства и детства;

НДСТ - недифференцированная дисплазия соединительной ткани;

ПР - преждевременные роды

ПРПО - преждевременный разрыв плодных оболочек;

ПС - перинатальная смертность.

ПЦР - полимеразно-цепная реакция;

РДС - респираторный дистресс-синдром;

РНС - ранняя неонатальная смертность;

СРБ - С - реактивный белок;

ТВЦМ - трансвагинальная цервикометрия;

УЗИ- ультразвуковое исследование.