

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ДУДИНА АННА ЮРЬЕВНА

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

Специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Цхай Виталий Борисович

Красноярск- 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Проблема преждевременных родов в современном акушерстве	11
1.2 Роль и место истмико-цервикальной недостаточности в структуре преждевременных родов, влияние на показатели перинатальной заболеваемости и смертности. Критерии диагностики.....	15
1.3 Факторы риска и современные взгляды на этиопатогенез истмико-цервикальной недостаточности	19
1.4 Акушерская тактика и возможности хирургической коррекции ИЦН при пролабировании плодного пузыря	24
1.5 Использование математических моделей и компьютерных систем с целью прогнозирования ИЦН.....	35
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Общая характеристика беременных в группах сравнения	37
2.2. Методы и объем исследований.....	45
2.2.1 Клинико-anamнестические методы	45
2.2.2 Инструментальные методы исследования	46
2.2.3 Лабораторные методы исследования.....	47
2.2.4 Микробиологические и бактериологические исследования	55
2.2.5 Морфологическое исследование	57
2.2.6 Клинико-статистические методы исследования.....	59
2.2.7. Прогнозирование развития ИЦН.....	60
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и пролабированием плодного пузыря	64
3.2. Особенности течения данной беременности у пациенток в группах исследования.....	69
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	73
4.1 Результаты ультразвукового исследования.....	73

4.2 Результаты лабораторных методов исследования.....	75
4.3 Результаты микроскопических и бактериологических методов исследования.	76
4.4 Результаты бактериологического исследования плаценты	79
ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АКТИВНОЙ И ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ ТАКТИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ИЦН И ПРОЛАБИРОВАНИЕМ ПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ.....	80
5.1. Сравнительный анализ акушерских показателей у беременных в группах сравнения	80
5.2. Сравнение лабораторных маркеров воспалительного процесса в группах исследования.....	86
5.3 Результаты гистологического исследования плаценты	88
5.4. Сравнительный анализ перинатальных показателей у беременных в группах сравнения	90
ГЛАВА VI. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИЦН ДЛЯ СВОЕВРЕМЕННОЙ ЕЕ КОРРЕКЦИИ	96
6.1 Факторы риска развития ИЦН, полученные на основании лабораторных и инструментальных данных	96
6.2. Прогнозирование развития ИЦН на основе метода логистической регрессии и нейронной сети.....	99
6.3. Разработка автоматизированной системы с использованием компьютерной технологии для оценки индивидуального риска развития ИЦН	109
ГЛАВА VII. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	113
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ А	126
ЛИТЕРАТУРА	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из актуальных в современном акушерстве. Это 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; Lu L. et al., 2015; P. Delorme et al., 2016; E. Saling et al., 2015]. С ПР связано 50 % случаев детской инвалидности и 75% перинатальных потерь, несмотря на успехи, достигнутые в перинатологии в последнее десятилетие [Е.Н. Кравченко, и соавт., 2017; О.Г. Пекарев, и соавт., 2013; З.З. Токова, и соавт., 2010; JG. Ray, et al., 2017].

Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных этой патологии, частота ПР во всем мире остается стабильным, а в странах Африки и Северной Америки отмечается их увеличение. Частота ПР составляет около 12 – 13% в США и 5 – 9% – в большинстве развитых стран Европы [И.В. Савельева, и соавт., 2018]. Ежегодно в мире около 15 миллионов детей рождаются преждевременно [N. Nour, 2012]. ПР входят в состав «больших акушерских синдромов» с вовлечением отцовских, материнских, плодовых и эпигенетических факторов [Е.А. Шишкин, 2013; M. Lucovnic, et al., 2011; R. Menon, et al., 2011].

Одной из частых причин, вызывающих очень ранние и ранние ПР, является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), доля которой в структуре причин преждевременных родов составляет 15 – 25% [Г.Б. Мальгина, и соавт., 2018; J.C. Park, et al., 2011].

В последние годы для отечественных акушеров проблема очень ранних и ранних ПР, связанных с ИЦН, увеличилась многократно в связи с регистрацией перинатальной смертности согласно новым критериям живорожденности с 22 недель гестации.

Исследования, направленные на оптимизацию акушерской тактики при ИЦН с пролабированием плодного пузыря, позволят 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.

Разработка и внедрение прогностических моделей расчета риска развития ИЦН 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 персонализированной программы по предгравидарной подготовке.

Степень разработанности

Высокая частота ПР и перинатальных потерь, связанных с ИЦН при пролабировании плодного пузыря, отсутствие общепринятой тактики ведения беременных обуславливают необходимость оптимизации тактики ведения пациенток с ИЦН при пролабировании плодного пузыря.

В научной литературе широко описаны факторы риска ИЦН, однако недостаточно внимания 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 клинико-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 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, 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 оценить риск развития ИЦН еще на этапе планирования беременности и составить персонифицированный план по предгравидарной подготовке с учетом существующего риска.

Разработаны методические рекомендации «Ведение пациенток при ИЦН с пролабированием плодного пузыря» и внедрены в работу практического здравоохранения Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства (КККЦОМД). Полученные результаты используются в учебной и научно-исследовательской работе на кафедрах перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, оперативной гинекологии, акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение активной тактики ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и пролабированием плодного пузыря 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.

Степень достоверности и апробация результатов работы

О достоверности полученных результатов свидетельствует достаточный объем выборки исследования (130 пациенток), адекватные методы статистической обработки результатов исследования и математического моделирования с помощью лицензионных программ IBM SPSS Statistics 19.0 и 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 и анализа количественных признаков были использованы t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

При сравнении качественных признаков использовался контроль статистической достоверности различий, которая оценивалась с использованием χ^2 , точного критерия Фишера, формулы 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», разработанна в среде Borland Delphi 7.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на форуме «Мать и Дитя», (г. Москва, 2016); на Уральских чтениях: третий общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России» (Екатеринбург, 2017); в школе Российского общества акушеров-

гинекологов (Красноярск, 2017); на Международной российско-германской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов, посвященной 75-летию юбилею Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 2017); на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, 2018, 2019).

По теме диссертации и результатам, полученным в процессе исследования, опубликовано 10 работ, в том числе в рецензируемых научных изданиях – 5, разработанных методических рекомендациях – 1.

Объем и структура диссертации

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

Личный вклад автора

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.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проблема преждевременных родов в современном акушерстве

Очень ранние ПР являются важной медико-социальной и демографической проблемой в силу высокой частоты осложнений и перинатальной смертности. Во многих странах, в которых преждевременные роды считают с указанных выше сроков беременности, свидетельствует о том, что при снижении перинатальной смертности в сроки 22-24 недели на эту же величину возрастает детская инвалидность [4, 44, 55, 71, 141].

На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности, обеспечивая половину длительно текущих заболеваний нервной системы [1, 20, 35, 53, 61, 67, 71, 141]. А из выживших новорождённых здоровыми оказываются не более 10–25%. [63, 60]. Новорожденные, родившиеся досрочно, подвергаются повышенному риску осложнений, связанных с незрелостью многих систем и органов, а также расстройством нервной системы, таких как церебральный паралич, умственные нарушения и нарушения зрения, слуха [55,124]. Факт рождения недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) является психологической нагрузкой для членов семьи и их окружающих и социальной для общества. Проблема связана с высокой стоимостью выхаживания таких детей и высокой частотой инвалидности [6,129].

ПР являются «большим акушерским синдромом» с вовлечением отцовских, материнских, плодовых и эпигенетических факторов [6, 63]. Несмотря на известные успехи, достигнутые в области перинатологии за последние годы, частота ПР остается значительной, достигая 5–12% и определяя стабильно высокие показатели заболеваемости и смертности новорождённых [2, 8, 23, 46, 47,

48, 49, 50, 68, 75, 83, 90, 114, 138, 139, 143, 152, 160]. Так, показатель перинатальной смертности при ПР в сроке гестации 22–24 недель составляет 70 ‰ [23].

При наличии огромного количества клинико-лабораторных методов современной диагностики и тактических установок по ведению ПР вопрос о прогнозировании исхода беременности для матери и плода нельзя считать окончательно решенным.

К этиологически значимым факторам невынашивания относят социально-биологические [22], эндогенные: генетические, эндокринные, инфекционные [47]. ПР в анамнезе нередко ассоциируют с наступлением их в последующем. Инфекционный фактор рассматривается как один из основных патогенетических составляющих не только в иницировании ПР, но и в развитии пуэрперальных осложнений [7,74,131].

В настоящее время активно обсуждается роль субклинической внутриматочной инфекции (ВМИ) в генезе ПР [19,36,134]. Каждый третий недоношенный ребенок рождается у матерей с внутриамниотической инфекцией (ВАИ), которая протекает в основном субклинически [19,144]. Микроорганизмы, выделенные из амниотической жидкости, аналогичны микроорганизмам, обнаруженным в нижнем отделе половых путей, поэтому восходящий путь считается наиболее частым путем заражения [112]. Вызывает интерес исследование P.N. Madianos et al. (2013), которое указывает на возможность гематогенного распространения инфекции, так как при исследовании амниотической жидкости были обнаружены бактерии, вызывающие пародонтит [125].

Прогрессирование восходящей инфекции в ходе беременности, как правило, выражается поэтапным развитием воспалительного процесса по следующей схеме: кольпит — цервицит — децидуит — хориоамнионит — плацентит — фуникулит — внутриутробное инфицирование плода [34].

Субклиническое течение инфекции приводит к ПР, а клинические проявления инфекционного процесса проявляются после рождения [19]. Так, в

исследовании И.В. Курносенко (2016) отмечается, что морфологически воспалительные изменения в последах достоверно чаще встречались у женщин с ПР, чем у родивших в срок, $-77,8\%$ и $36,3\%$ соответственно ($p < 0,001$). При этом достоверно чаще при невынашивании беременности выявлялись такие формы, как мембранит ($18,5\%$), децидуит в сочетании с виллузитом ($7,4\%$) и плацентит ($11,1\%$) [36]. В своей работе SY. Lee (2012) выявил, что гистологический хориоамнионит повышает вероятность бактериальной колонизации и врожденного сепсиса у новорожденных, родившихся преждевременно с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Однако при исследовании культуры крови у этих новорожденных только в 3% гистологического хориоамнионита приводило к врожденному сепсису, подтвержденному культурой крови [123]. Исследователь С. Vose и соавт. (2009) указывают на отсутствие корреляции между воспалительными заболеваниями матери и развитием ВАИ [114].

У беременных при ВАИ наблюдается активация механизмов врожденной иммунной системы как на локальном, так и на системном уровнях [19]. При этом продуцируется интерлейкин-6 (ИЛ-6) различными типами клеток, включая мононуклеарные фагоциты, лимфоциты и фибробласты. ИЛ-6 участвует в активации Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, гемопоэза, синтеза острофазовых белков, процессов коагуляции [87]. По данным ряда авторов определение повышенного уровня ИЛ-6 в отделяемом цервикального канала сопровождается хориоамнионитом, хронической внутриутробной гипоксией плода, отслойкой плаценты, преждевременными родами [134, 158]. Интерлейкин -8 (ИЛ-8) обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии, что свидетельствует о его важной роли в предикции воспалительного ответа. ИЛ-8 вызывает хемотаксис и активацию нейтрофилов, способствующих дальнейшей выработке цитокинов и повышению сократительной способности матки [118]. Так, у 50% обследованных беременных женщин с преждевременными родами обнаружено повышенное содержание ИЛ-8, интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 в амниотической жидкости [153]. В исследовании

Н.А. Ломовой (2014) также выявлено достоверное повышение ИЛ-6, ИЛ-8 как в сыворотке крови, так и в заднем своде влагалища, а также повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) у беременных с преждевременным родоразрешением и последующей реализацией ВАИ. Полученные результаты позволяют использовать указанные выше маркеры в качестве неинвазивного скрининга беременных, входящих в группу высокого риска реализации ВАИ, и их новорожденных детей [19].

Y.M. Kim (2018) в своем исследовании приводит доказательные данные, свидетельствующие о том, что экспрессия С3 в сыворотке крови и амниотической жидкости у пациентки с «короткой» шейкой матки свидетельствует о высоком риске развития ВАИ и преждевременных родов [102].

Участие TLR (Toll-подобных рецепторов) в инициации преждевременных родов было подтверждено в исследованиях Т. Noguchi (2010). Как показали исследования последних 10 лет, проникновение структур клеточной стенки бактерий через цервикальный канал приводит к активации TLR-молекул, входящих в состав клеточной мембраны лейкоцитов и играющих фундаментальную роль в ранней активации врожденного иммунитета. Применение антагониста TLR-4 приводит к предотвращению преждевременных родов. Результаты опытов на макаках резус показали, что внутриматочное введение бактериальных липополисахаридов приводит к повышению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и простагландинов ПГЕ2, ПГF2-альфа в амниотической жидкости и появлению маточных сокращений [34, 111].

Таким образом, актуальность изучения проблемы преждевременных родов, несмотря на большое количество исследований ей посвященных, неоспорима и требует дальнейшего детального изучения с целью выявления патогенетических причинно-следственных связей и поиска решения методов борьбы с ними.

1.1 Роль и место истмико-цервикальной недостаточности в структуре преждевременных родов, влияние на показатели перинатальной заболеваемости и смертности. Критерии диагностики.

По данным О.Г. Пекарева основной причиной наступления очень ранних ПР в 52% случаев является ИЦН [53].

В общей популяции частота ИЦН колеблется от 7,2% до 13,5%. В структуре прерывания беременности во II триместре на долю ИЦН приходится от 14,3% до 42,7%. В III триместре беременности ИЦН встречается в каждом третьем случае преждевременных родов [25, 26, 32, 46, 49, 50, 69].

Согласно классическому определению для ИЦН характерно размягчение, расширение и укорочение шейки матки до 37-й недели беременности при отсутствии угрозы прерывания. ИЦН обычно проявляется безболезненной, прогрессивной дилатацией шейки матки во II или в начале III триместра, которое приводит к пролапсу, инфицированию и преждевременному разрыву плодных оболочек, прерыванию беременности или ПР [9].

Известно, что ИЦН является одной из основных причин ранних и очень ранних ПР [23, 85, 86].

Риски повторного преждевременного прерывания беременности при наличии ИЦН в анамнезе достаточно высоки. Если предыдущая беременность прерывалась в сроке 23–28 недели, то в 25% случаев последующая беременность прервется в сроке до 28-й недели без коррекции причин. После прерывания беременности во II триместре риск потери последующей возрастает в 10 раз [9].

В настоящее время имеется ряд проблем в своевременной диагностике ИЦН, поскольку существующие тесты нередко носят субъективный характер. Бесспорно, высокой диагностической значимостью во время беременности обладает трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки [3, 9, 33, 62, 69, 72], которое применяется с 1980 года [25, 26, 28]. Короткая шейка матки, выявленная с помощью сонографии, является мощным предиктором ПР. Данные

ультразвукового исследования (УЗИ) показали, чем короче длина шейки матки, тем выше риск спонтанного преждевременного родоразрешения [48, 67, 105]. Сонографическими критериями постановки синдрома «короткой шейки» является длина шейки матки менее 25 мм [23, 25, 26, 33, 60, 81, 86, 96]. По мнению некоторых авторов, длина шейки матки во II триместре беременности менее 30 мм обуславливает необходимость интенсивного мониторинга [23, 88]. Немаловажным фактором является соблюдение технологии проведения УЗИ, поскольку перерастянутый мочевой пузырь создает мнимое удлинение шейки матки, что позволяет адекватно визуализировать лишь в 13% случаев [25, 151].

Для оценки консистенции шейки матки А.Г. Савицким предложено ультразвуковое определение эхо-плотности ее изображения по «шкале серого» в стандартных условиях визуализации. При этом были выделены три основные градации эхо-плотности: от «светлой» шейки (гиперэхогенной) до «темной» (гипоэхогенной). Следует отметить, что данный метод довольно субъективен [28]. В последнее время в литературе встречается описание метода эластографии для диагностики ИЦН, благодаря которому с помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии можно определять степень плотности органа, который отображается на мониторе различным цветом [106]. Е.Д. Худорожкова (2015) предлагает помимо стандартной цервикометрии проводить цервикальный стрессовый тест, который заключается в проведении трех функциональных проб; это компрессия на дно матки рукой, проба Вальсальвы и изменение положения тела. Проведение стрессового теста, по мнению автора, позволяет выделить группу риска по развитию ИЦН и преждевременных родов у беременных еще до развития клинической картины ИЦН [72].

Интересные данные получены в исследовании И.В. Сатышевой, которая предлагает использовать в качестве метода диагностики ИЦН доплерометрию сосудов шейки матки, которая выявляет повышение индекса резистентности сосудов шейки матки, пульсационного индекса резистентности и систоло-диастолического отношения у беременных [59].

В последнее время появились работы, которые предлагают использовать в качестве диагностики ИЦН в режиме статической реконструкции трехмерное УЗИ, которое дает возможность, начиная с 9 недель беременности, распознавать ранние изменения, такие как расширенные цервикальные железы, визуализирование крипт, а также определение начала пролабирования плодного пузыря в цервикальный канал [165].

Что касается диагностики ИЦН вне беременности, то это считается сложной задачей, поскольку отсутствует один из ведущих факторов – механическое давление растущего плода и его эмбриональных структур. В научной литературе описана шкала В.Ф. Бернанта (1987) о проведении адреналино-прогестероновой пробы [28]. Следует отметить, что перечисленные методы несут небольшую диагностическую ценность. Более объективно можно изучить длину шейки матки с использованием специального устройства CerviLenz. Однако применение данного устройства имеет ограничения, поскольку не дает информации о состоянии внутреннего зева и пролабировании плодного пузыря, особенно в условиях закрытого наружного зева [28].

Большой интерес представляет метод флуоресцентной спектроскопии, позволяющий объективно выявить и количественно оценить ранние признаки укорочения шейки матки. Метод основан на способности коллагена поглощать свет. Для этого зонд колласкопа подводят вплотную к шейке матки и производят измерения с последующей компьютерной обработкой. На основании этого метода, а также импедансометрии работает прибор Smart diaphragm, который через специальный колпачок вводится в шейку матки на период всей беременности, датчик сканирует состояние коллагена, проводит рН-метрию и термометрию, через мобильное приложение врач получает данные о состоянии пациентки в режиме онлайн [28].

Обществом акушеров и гинекологов Канады даны рекомендации о необходимости динамической оценки длины шейки матки с помощью трансвагинального УЗИ у женщин с высоким риском возникновения ИЦН,

имеющих в анамнезе 1 – 2 потери беременности во II триместре или ранние ПР [89].

Рутинное измерение длины шейки матки на 18 – 24 неделях беременности с использованием трансвагинального УЗИ позволяет предотвратить в 22 случаях смерть новорожденных или неврологический дефицит у каждой из 100 000 женщин, подвергшихся скринингу. Ультразвуковой скрининг шейки матки является экономически эффективной стратегией предотвращения ПР и снижения неонатальной заболеваемости и смертности [23, 67, 81, 85, 159].

1.2 Факторы риска и современные взгляды на этиопатогенез истмико-цервикальной недостаточности

Традиционно факторы риска возникновения ИЦН делят на три группы:

- посттравматическую, частота ее достигает 70% среди всех причин ИЦН,
- функциональную – в 30% случаях,
- врожденную – ~1%.

К посттравматической группе относят такие причины, как разрывы шейки матки в родах, шеечно-влагалищные свищи, искусственные аборты, прерывание беременности на поздних сроках, инвазивные методы лечения шейки матки [9,46,97].

Причинами функциональной ИЦН являются гиперандрогения, инфантилизм, гипофункция яичников, дисплазия соединительной ткани, повышенное содержание релаксина в крови, многоплодие.

Врожденные факторы появляются в результате аномалии развития полового аппарата [9,46,97].

Последние десятилетия ознаменовались стремительным развитием молекулярно-биологических и биохимических наук, которые способствовали пересмотру существовавших ранее представлений об ИЦН как гормонозависимом и/или ятрогенном состоянии. Кроме того, созревание шейки матки связано с активным воспалительным процессом с участием макрофагов и нейтрофилов, которые совместно с цитокинами способствуют деградации экстрацеллюлярного матрикса. Вместе с тем функция шейки матки, являющейся фиброзным органом с высоким содержанием коллагена, регулируется в течение беременности процессами метаболизма коллагена и протеогликанов. Поэтому нарушение ее состоятельности может рассматриваться как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [16, 23, 29, 31, 37, 39, 64].

Распространённость данного синдрома в популяции составляет до 80% [15]. НДСТ обусловлено нутрициально и генетически детерминированным состоянием,

которое характеризуется нарушениями метаболизма соединительной ткани [15, 64, 69].

По мнению ряда ученых, НДСТ играет ключевую роль в развитии таких осложнений, как пролапс гениталий, ИЦН, аномалии родовой деятельности (быстрые и стремительные роды), плацентарная недостаточность [15, 29, 56, 99, 150]. Так, у пациенток с НДСТ ИЦН встречается в 8,6% случаев [29]. По мнению С.З. Гулиевой (2013), наличие НДСТ в 20 раз увеличивает риск невынашивания беременности до 12 недель [15].

В основе НДСТ лежит дезорганизация соединительной ткани вследствие дефектов пространственной организации структурных белков соединительной ткани. Развитие акушерских осложнений ассоциировано с полиморфизмом генов структурных белков (ламинин, коллаген) [29].

Коллагены – главные компоненты экстрацеллюлярного матрикса большинства тканей включены в надсемейство протеинов. В настоящее время идентифицировано 29 типов коллагенов, из которых 12 (I, III, IV, V, VI, VII, VIII, XIII, XIV, XV, XVII, XIX) образуют каркас кожи, дефекты которых проявляются в различной степени при большинстве видах НДСТ [38]. Тип коллаген I является основным структурным белком соединительной ткани и широко распространенным типом в тканях. Состоит из трех пептидных цепей: двух $\alpha 1$ и одной $\alpha 2$, поэтому тяжесть заболевания усиливается, когда мутации затрагивают ген $\alpha 1$ -цепи белка по сравнению с $\alpha 2$ -цепи. Мутации в гене COL1A1 можно условно разделить на два типа: количественные мутации, приводящие к уменьшению количества нормального коллагена из-за нестабильности аномальной РНК (нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания, сплайсинговые мутации), и качественные мутации, вызывающие структурные нарушения цепей коллагена (миссенс-мутации, делеции, дупликации). Количественные мутации приводят к более легким клиническим проявлениям заболевания, тогда как в результате качественных мутаций развиваются тяжелые формы, нарушается фолдинг трех цепей коллагена I типа, что приводит к

деградации тройной спирали белка – феномену, известному как «проколлагеновый суицид» [43].

Созревание шейки матки связано с изменением белков внеклеточного матрикса, которые включают потерю сшивки коллагена и увеличение гликозаминогликанов, а также изменения в эпителиальном барьере и свойствах иммунного надзора [69,126]. Одним из механизмов, вызывающих цервикальную трансформацию, является переход миометрия от покоящегося до сократительного состояния, что сопровождается сдвигом между противовоспалительными и провоспалительными биологически-активными веществами, включая хемокины ИЛ-8, цитокины ИЛ-1 и ИЛ-6, и белков, связанных с сокращением миометрия (рецептор окситоцина, коннексин 43, рецепторы простагландинов), приводящих к растворению клеточных цементов [126].

В исследовании J. Gonzalez (2011) выявлена ведущая роль системы комплимента C3 – C5a и активации матричных металлопротеиназ (ММП) в цервикальном ремоделировании [97].

Повышенная экспрессия семейств miR-200, которым также принадлежит роль в деградации внеклеточного матрикса, стимулирует катаболизм прогестерона, что является важным в запуске ПР [142, 144].

По данным, полученными в исследовании С.Р. Гурбановой (2010), ИЦН является клиническим проявлением недифференцированной дисплазии соединительной ткани, маркерами которой является высокорослость, варикозная болезнь, ПМК, НЦД, миопия, чаще встречаются у беременных с ИЦН функционального и сочетанного генеза. Однако различий в частоте полиморфизмов генов, ответственных за морфофункциональное состояние соединительной ткани у беременных с ИЦН и НДСТ, не выявлено, лишь при ИЦН с пролабированием плодного пузыря отмечена повышенная частота аллеля А гена E8Ю. У всех беременных с ИЦН и НДСТ выявляется дефицит магния в слюне, более выраженный у пациенток с ИЦН функционального генеза $0,18 \pm 0,06$ ммоль/л ($P < 0,05$) [16].

По мнению некоторых авторов, активация апоптоза также играет важную роль в цервикальной трансформации [144].

Большинство ученых считают одной из главных причин развития ИЦН и ПР– наличие инфекционного агента [19,34,144,147].

Структура инфекционных заболеваний в последние десятилетия существенно изменилась, что связано с вовлечением в патологические процессы условно-патогенных микроорганизмов, а также увеличением доли – а в некоторых группах и преобладанием – дисбиотических процессов над воспалительными [34]. Интересным является тот факт, что у некоторых женщин развивается восходящая ВАИ, тогда как у большинства она отсутствует. Связь между слизистой оболочкой нижних отделов полового тракта (влагалища и шейки матки) и микробной экосистемой является ключевой. Роль бактериального вагиноза в этой связи неумолима, что подчеркивается в исследованиях многих авторов [10, 34, 52, 125]. Микроорганизмы при бактериальном вагинозе вырабатывают различные протеазы, которые разрушают коллаген, составляющий основу соединительной ткани и определяющий эластичность плодных оболочек [10, 18].

К. Rasicot et al. (2013) выявил, что вирусная инфекция изменяет иммунитет слизистой оболочки в нижнем отделе половых путей и предрасполагает к восходящей бактериальной инфекции [164]. По мнению М.А. Власовой (2016), дисбиоз влагалища необходимо выявлять в период предгравидарной подготовки с последующим восстановлением нормальной микрофлоры и селективной деконтаминацией аэробов и грибов [52]. Однако имеются данные, что антибиотикотерапия бессимптомных женщин с бактериальным вагинозом не снижает частоту ПР [125].

В качестве быстрой оценки состояния вагинального микробиоценоза Е. Saling (2015) предлагает использовать рН-метрию вагинального секрета два раза в неделю в качестве раннего скрининга ПР [145].

В своем исследовании S.E. Lee, R. Romero при изучении механизмов развития ИЦН так же выявили важную роль инфекционного агента. Так при ИЦН и целом плодном пузыре частота выраженных воспалительных изменений в

амниотической жидкости составила 81%. При этом ПР произошли в 54% случаев в течение 7 дней, 55% новорожденных, которые родились у матерей с внутриамниотическим воспалением, умерли сразу после рождения [147]. Исследователем E. Vaisbuch (2010) изучался маркер ВАИ, а именно уровень метталопротеиназ 8 (ММ8) в амниотической жидкости у беременных с короткой шейкой матки (менее 15 мм) в сроке гестации 16–24 недели. Было установлено, что у каждой четвертой пациентки наблюдается субклиническая ВАИ и/или воспаление. Риск спонтанных преждевременных родов при этом в течение 7 дней среди пациентов без внутриамниотической инфекции, но с внутриамниотическим воспалением составляет 40% [133].

В качестве факторов риска по развитию ИЦН С.Н. Занько (2016) выделяет следующие: травмы шейки матки в анамнезе, дисплазия соединительной ткани, гиперандрогения, прогестероновая недостаточность, генитальный инфантилизм, беременность, наступившая после индукции овуляции гонадотропинами [23].

Многообразие этиологических компонентов требует всестороннего понимания генетических факторов, микробной экологии, которые контролируют восприимчивость к инфекции и воспалительный ответ, особенно в свете доказательств того, что взаимодействия генов и окружающей среды могут предрасполагать к ПР [1,23,42,76,97].

1.4 Акушерская тактика и возможности хирургической коррекции ИЦН при пролабировании плодного пузыря

Существуют два основных тактических подхода при ИЦН с пролабированием плодного пузыря – консервативный и хирургический. К консервативным методам относят соблюдение постельного режима, токолитическую, гормональную терапию, применение акушерского pessaria; к хирургическим методам – наложение шва на шейку матки трансвагинальным и трансабдоминальным доступами. Эффективность этих методов, исходы беременностей в результате их применения широко обсуждаются в зарубежной и отечественной литературе. До настоящего времени у исследователей, занимающихся несостоятельностью шейки матки, отсутствует единое мнение по поводу выбора метода коррекции шейки матки [9, 77, 84, 103, 139, 163].

В зависимости от степени выраженности ИЦН и срока гестации выделяют три вида серкляжа: профилактический, лечебный и экстренный. Данные о возможности того или иного вида коррекции представлены в таблице 1 [23, 46, 138].

Таблица 1 - Вид серкляжа.

Вид серкляжа	Срок гестации, недели	Состояние шейки матки	Пролонгация беременности, недели	Роды, недели
Профилактический	на 12–15	до начала структурных изменений шейки матки	на 18	после 36
Лечебный	на 16–20	укорочение шейки матки и расширение области внутреннего зева	на 14	до 36
Экстренный	на 20–24	резкое укорочение шейки матки и пролабирование плодного пузыря	на 10	до 31

Эффективность наложения шва на шейку матки и дальнейший прогноз вынашивания зависят от многих факторов. Наиболее значимые – это сроки серкляжа и степень выраженности ИЦН. Так, самый плохой прогностический признак – это пролабирование плодного пузыря [9]. Ситуация, когда на фоне значительных структурных и функциональных нарушений происходит выраженная дилатация внутреннего зева цервикального канала с пролабированием амниотических плодных оболочек, является очень сложной, а нередко и критической проблемой в плане сохранения беременности и перинатального исхода для плода [69, 98, 136].

Существующие методы лечения ИЦН направлены, как правило, на механическое усиление запирающей функции внутреннего зева шейки матки и применяются уже на фоне выраженной клинической картины [23].

Многие специалисты считают важным: для профилактики ПР, особенно очень ранних, должны быть предприняты максимальные усилия для выполнения цервикального серкляжа до 26 недель беременности, даже у беременных с выраженным пролабированием плодного пузыря [70,82,107,115,116,117,155].

Несмотря на то, что цервикальный серкляж является давно известной и широко распространенной хирургической процедурой, осуществляемой с целью снижения частоты преждевременных родов у беременных с ИЦН, эффективность и безопасность этой процедуры остаются до сих пор спорными [77, 94, 95, 98, 140].

В систематических обзорах, включающих пять рандомизированных исследований, не представлены убедительные доказательства эффективности серкляжа при многоплодной беременности для предотвращения и снижения перинатальной смертности или заболеваемости новорожденных [93, 140]. Также имеются данные о том, что вагинальный прогестерон или серкляж одинаково эффективны в профилактике ПР у женщин с сонографически «короткой» шейкой матки в середине триместра одноплодной беременностью и ПР в анамнезе [85,139,161,162,163].

Проведенные исследования беременных из Китая S.Y. Hui (2013) свидетельствуют о том, что серкляж акушерским пессарием в случае короткой шейки матки менее 25 мм у пациенток с одноплодной беременностью в сроке гестации 20–24 недель не повлиял на уменьшение частоты ПР до 34 недель [91].

В настоящее время большинство специалистов придерживаются следующего мнения – активная тактика ведения беременных с ИЦН и пролабированием плодного пузыря имеет преимущества по сравнению с выжидательной тактикой (постельный режим) в отношении длительности пролонгирования беременности, а также перинатальной заболеваемости и смертности [107,108,113,115]. Кроме того, постельный режим может иметь негативные эффекты, такие как увеличение вероятности венозного тромбоза, мышечной атрофии и стресса [23].

S. Aoki et al. (2014) в ретроспективном исследовании сравнили результаты, полученные в 2000 – 2012 годах в двух группах беременных при сроке 15 – 26 недель с ИЦН и пролабирующими амниотическими оболочками. В первую группу вошли 15 пациенток, которым был проведен серкляж, во вторую – 20 пациенток с выжидательной тактикой (постельный режим). Были исключены случаи с клиническими проявлениями хориоамнионита и начавшимися ПР. В первой группе средняя продолжительность пролонгирования беременности составила 44 дня, во второй группе – 12,5 дней ($p < 0,01$). Число родов после 28 и 32 недель также было значительно выше в первой группе ($p < 0,05$) [107].

G. Ventolini et al. (2009) были представлены аналогичные результаты, свидетельствующие об эффективности цервикального серкляжа, выполненного в экстренном порядке, у беременных с ИЦН и пролабирующими плодными оболочкам при гестационном сроке $19,6 \pm 3,2$ недели. У 56 пациенток был выполнен экстренный цервикальный серкляж, а у 7 пациенток в связи с отказом от его проведения был назначен постельный режим. Из 56 пациенток, которым выполнен серкляж, 23,7% имели роды в срок; 33,9% – роды в сроке гестации 33–36,9 недель; 22% – роды в интервале от 30–33,9 недель; 10,2% – роды в сроке

между 24–29,9%. Продолжительность пролонгирования в первой группе составила 9,1 недели, а в группе без серкляжа всего 3,3 недели [136].

Крайне сложный случай трансвагинального хирургического серкляжа у пациентки с цервикальной недостаточностью и пролабированием плодного пузыря диаметром 7 см описывает С.Ф. Tufan (2016). Хирургическая коррекция проведена в 22 недели беременности по MacDonald, беременность удалось пролонгировать до 38 недель беременности с рождением плода массой тела 3150 граммов с оценкой по Апгар 9–10 баллов [94].

В 1989 году L.J. Scheerer et al. сообщили о новом методе экстренного серкляжа шейки матки, который предусматривает предварительное тугое наполнение мочевого пузыря с целью смещения вверх пролабирующего плодного пузыря, тем самым способствуя его смещению выше внутреннего зева, а, следовательно, и меньшему риску его травматизации при ушивании [80].

Позднее этот метод у беременных, нуждающихся в проведении серкляжа в экстренном порядке, чаще стали применять в сочетании с другими методами, такими как амниоредукция околоплодных вод, а также применение катетера Фолея для смещения вверх пролабирующего плодного пузыря [146,155].

Впервые случай успешного применения катетера Фолея у пациентки с врожденной несостоятельностью шейки матки, связанную с выраженным пролабированием плодных оболочек за пределы наружного зева шейки матки при сроке гестации 25 недель, описал G. Sher в 1979 году. Наполнение катетера жидкостью способствовало устойчивому и бережному давлению на передние околоплодные воды и смещению нижнего полюса плодного пузыря выше внутреннего зева. По данным автора, процедура введения катетера Фолея через цервикальный канал внутрь полости матки способствовала успешному выполнению серкляжа по методу MacDonald с наложением шва в области внутреннего зева шейки матки [146].

В последующем появились и другие публикации, посвященные успешному применению катетера Фолея для проведения серкляжа при пролабировании плодного пузыря [108].

В 1987 году J.P. McGahan et al. сообщили о результатах комплексного использования амниоцентеза при проведении цервикального серкляжа при пролабировании плодного пузыря. При этом они высказали мнение, что применение токолитиков, абдоминального амниоцентеза и цервикального серкляжа не оказывают существенного влияния в профилактике ПР [127]. В последующие годы появилось большое количество публикаций, в которых, напротив, были представлены данные об эффективности трансабдоминального амниоцентеза при проведении серкляжа [79, 115].

M. Monckeberg (2019), основываясь на результатах своего исследования, в котором приняли участие 105 пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря, рекомендует в качестве диагностического теста использовать предоперационный амниоцентез, позволяющий выявить наличие ВАИ и, соответственно, проводить отбор пациенток для хирургического серкляжа. При проведении трансабдоминального амниоцентеза не было ни одного осложнения, поэтому ученый считает эту процедуру безопасной для матери и пода [132].

Для проведения аварийного серкляжа итальянские специалисты (2015) применяли методику наложения двойного шва (по методу MacDonald + по методу Shirodkar). Следует отметить, что данная методика применялась в двенадцати сложных случаях, при этом серкляж был успешно выполнен у одиннадцати беременных, и лишь в одном случае после наложения шва развилась регулярная родовая деятельность, которая не купировалась токолитической терапией атозибаном. Дальнейшее продление срока беременности составило 89,9 дней [136].

Применение токолитиков в большинстве акушерских клиник является одним из основных компонентов комплексной терапии, направленной на создание наиболее благоприятных условия для хирургической коррекции ИЦН [21, 73, 100,

130]. Наличие ВАИ нередко обуславливает неэффективность токолитической терапии, серкляжа, терапии прогестероном [133].

Отечественными учеными на основании изучения фармакогенетики токолитической терапии β_2 -адреномиметиком (гексапреналина сульфатом) путем исследования полиморфизма генов цитокинов и β_2 -адренорецепторов было высказано предположение, что, вероятно, основным механизмом «низкой эффективности» токолитической терапии в 22 – 26 недель ассоциировано с полиморфизмом генов BSG 3800 C>T, IL 10:592 A>C, IL1R1-15858C>T, IL1RN:390 C/C и VEGFA:936 C/C может являться склонностью к активации воспалительного цитокинового каскада, инициируемого инфекцией [42].

В опубликованном исследовании Н.К. Тетрашвили с соавт. (2015) было убедительно продемонстрировано, что использование в качестве токолитиков блокаторов окситоциновых рецепторов (атозибана) в комплексном лечении осложненной ИЦН с пролабированием плодного пузыря в сроках 24 – 26 недель может стать одной из возможностей предотвращения очень ранних ПР [67].

В то же время даже современные токолитики не достигают цели – остановить или хотя бы на некоторое время отсрочить начавшиеся ПР у каждой четвертой пациентки. По мнению В.Е. Радзинского, именно по этой причине повышение клинической эффективности острого токолиза является одной из первостепенных задач в терапии пациенток с ПР [54].

Несомненно, большой интерес представляют данные, касающиеся особенностей выполнения цервикального серкляжа, в частности эффективности одиночного и двойного шва. Большинство специалистов на основании собственных исследований пришли к выводу, что при одноплодной беременности выполнение серкляжа с наложением дополнительного второго шва не имеет преимуществ перед традиционно выполняемой операцией с наложением одного циркулярного шва [95, 101, 104].

Так, по данным J.M. Park et al., представивших в 2012 году результаты исследования по данным университетской акушерской клиники (Сент-Луис, Миссури, США), у 63 пациенток из 146 был выполнен цервикальный серкляж

двойным швом, а у 83 – одиночным. Исходные характеристики беременных и показания для хирургической коррекции ИЦН оказались идентичными в обеих группах. Анализ акушерских исходов не выявил разницы в частоте спонтанных преждевременных родов в сроке беременности менее 35 недель (47,6% против 41,0%, отношение шансов 1,22, ($p = 0,630$)) [95].

Результаты подобного ретроспективного исследования, проведенного в клинике другого американского университетского медицинского центра (Филадельфия, штат Пенсильвания, США), продемонстрировали во многом схожие результаты 444 пациентки, соответствующих критериям включения, дополнительно разделили на две группы. В первой группе у 237 пациенток были ПР в анамнезе, во второй группе у 207 пациенток выявлена ИЦН по данным ультразвукового исследования. В первой группе цервикальный серкляж двухрядным швом выполнен у 86 пациенток, однорядный – у 151. Во второй группе – соответственно у 117 и 90 пациенток. Достоверных различий по частоте ПР в зависимости от вида серкляжа не было установлено как у беременных с ПР в анамнезе, так и у беременных с ультразвуковыми признаками ИЦН[101].

На протяжении длительного времени многими специалистами проводились сравнительные исследования, выявляющие эффективность и преимущества двух основных и самых распространенных методов цервикального серкляжа у беременных с ИЦН по методу MacDonald и Shirodkar[116]. Представленный в 2012 году анализ сравнения эффективности этих методов включал 77 пациенток. У 47 пациенток была произведена хирургическая коррекция по методу Shirodkar, а у 27 пациенток – по методу MacDonald. Установлено, что шов по Shirodkar был ассоциирован с более высоким гестационным сроком на момент родов $36,9 \pm 3,9$ недель, в отличие от метода MacDonald $33,9 \pm 6,7$ недель ($p < 0,05$), а также характеризовался более низкой частотой преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) – 13,0%, против 46,2% при использовании техники по MacDonald. В целом авторы сделали вывод, что метод Shirodkar является более эффективным, нежели метод MacDonald [157].

L. Ciancimino et al. (2015) в ситуациях неожиданно выявленной и резко выраженной цервикальной недостаточности с целью пролонгирования беременности предложили использовать модифицированный цервикальный серкляж, выполняемый с комбинацией методов Shirodkar и MacDonald. Авторы считают эту методику лучшим вариантом хирургического лечения резко выраженной ИЦН, так как при ее применении в сроке беременности 17 – 26 недель уровень неонатальной выживаемости составил 83,3%, а среднее время пролонгирования беременности – 89,9 дней, что выше, чем сообщалось авторами других исследований [109].

Качество и вид шовного материала являются важным фактором, во многом определяющим исход операции при хирургической коррекции ИЦН. Эта проблема имеет особенно важное значение, потому что использование традиционного шовного материала (плетеные нити) связано с повышенным риском инфекционных осложнений. С другой стороны, именно наличие инфекции нередко является веским основанием для отказа от проведения хирургического вмешательства, особенно в ситуациях, связанных с пролабированием плодного пузыря. Именно по этой причине некоторые хирурги предпочитают использовать не плетеный шовный материал, а мононити. В тоже время все эти опасения не были подтверждены результатами клинических исследований. В большинстве акушерских клиник в настоящее время для наложения циркуляторного шва на шейку матки используют мерсиленовую ленту. Преимущество этого шовного материала заключается в том, что эта плоская широкая лента хорошо располагается в тканях и не прорезывается по мере прогрессирования беременности [92,137, 149].

Имеются данные об успешном использовании полипропиленовой ленты в качестве эффективной и минимально инвазивной альтернативы трансабдоминальному истмико-цервикальному серкляжу у беременных с высоким риском ПР. При этом авторы отмечают отсутствие интраоперационных и минимальное число инфекционных осложнений [156].

В большинстве случаев хирургическая коррекция ИЦН проводится при помощи трансвагинального доступа, однако в некоторых ситуациях проведение трансабдоминального серкляжа является методом выбора (у женщин после перенесенной высокой ампутации шейки матки или радикальной абдоминальной трахелэктомии) [62, 122] или является более предпочтительным методом (при неудачных результатах после предыдущего транвагинального серкляжа) [122].

Хирургическая коррекция ИЦН абдоминальным доступом стала выполняться с 1965 года, и если в 70 – 80-х годах XX века эта операция выполнялась, как правило, лапаротомным доступом [119], то в настоящее время в большинстве случаев операция производится при помощи лапароскопического доступа [120, 121, 122, 148].

Результаты выполнения трансабдоминального лапароскопического серкляжа (ТАЛС), представленные в системном обзоре научной литературы, показывают, что у женщин с одним и более неудачным результатом после трансвагинального серкляжа в анамнезе либо деформацией шейки матки в анамнезе, трансабдоминальный серкляж (ТАС) является наиболее эффективным методом. Так, применение этого оперативного метода у 162 пациенток, соответствующих критериям включения, позволило добиться благоприятного перинатального результата [120].

В своей статье I. Kyvernitakis (2014), опираясь на собственный опыт, приводит данные о целесообразности проведения ТАС во время трахелэктомии: ТАС у пациентки с многоплодной беременностью в сроке 12 недель, в анамнезе которой была проведена трахелэктомия по поводу карциномы шейки матки [119].

Несмотря на продолжающиеся споры об обоснованности и эффективности серкляжа при ИЦН в отношении беременных с классическими ее проявлениями или с характерным анамнезом предыдущих ПР, практика показала, что выполнение этой операции является лучшим тактическим вариантом [110]. В противоположность этому в группах низкого риска профилактическое выполнение серкляжа не приносит никакой пользы. Этот факт следует учитывать при выборе тактики ведения беременных, это ограничит число ненужных

исследований шейки матки, особенно в группе низкого риска и при отсутствии клинических проявлений.

На сегодняшний день в научной литературе недостаточно публикаций, посвященных профилактике развития ИЦН на этапе планирования беременности. С учетом представлений о деградации соединительной ткани в патогенезе ИЦН описан метод предгравидарной коррекции – биоревитализация шейки матки за счет введения в ткани гиалуроновой кислоты, что приводит к образованию коллагена и эластина, это способствует восстановлению соединительной ткани [46]. Это, очевидно, единственный малоинвазивный метод, который можно применить на этапе планирования беременности.

Таким образом, данные, представленные в крупных систематизированных обзорах и отдельных рандомизированных исследованиях, свидетельствуют о том, что выполнение экстренного серкляжа у беременных с ИЦН и пролабирующим плодным пузырем при отсутствии таких факторов, как хориоамнионит и выраженный тонус матки, может значительно продлить беременность и увеличить шанс рождения жизнеспособного плода. Активная тактика, в отличие от консервативной (постельный режим), способствует уменьшению частоты преждевременных родов, особенно ранее 32 недель гестации, и тем самым позволяет улучшить выживаемость недоношенных новорожденных. Результаты последних исследований показывают, что проведение экстренного серкляжа на фоне проведения токолиза, антибактериальной терапии и постельного режима значительно повышают шансы увеличения неонатальной выживаемости по сравнению с ранее существовавшим мнением.

В тоже время беременной должна быть предоставлена полная информация о потенциальной пользе и рисках проведения хирургической коррекции ИЦН, в том числе о повышенном риске хориоамнионита и связанных с ним рисках инфекционно-воспалительных осложнений у плода, а также возможных рисках прерывания беременности во время или вскоре после проведения серкляжа, рисках рождения жизнеспособного, но глубоко недоношенного ребенка.

Следует отметить, что на современном этапе не до конца ясны базовые знания на уровне морфофункциональных, биохимических и иммунологических изменений, происходящих во время беременности в шейке матки, которые способствуют потере ее вязкоупругих свойств и развитию ИЦН. Поэтому наряду с дальнейшим проведением рандомизированных контролируемых испытаний технических аспектов цервикального серкляжа (техники наложения швов, проведения амниоцентеза, применения резиновых катетеров и др.) необходимо выполнение фундаментальных исследований, направленных на изучение патогенетических механизмов ИЦН и стратификации факторов риска. В последующем необходима разработка алгоритма действия в случае выявленного высокого риска ИЦН на этапе планирования беременности.

1.5 Использование математических моделей и компьютерных систем с целью прогнозирования ИЦН

Предвидение вероятного развития и исхода заболевания, основанное на знании закономерностей патологических процессов и течения болезни является ведущей задачей современной медицины. Прогнозирование в клинической практике является сложной задачей, поскольку логика построения прогноза существенно отличается от логики диагностического познания [17, 66, 128].

В последнее время в медицине с целью прогнозирования широкое распространение получили различные математические модели. Для этого можно использовать такие модели, как линейная и логистическая регрессия [14,17], дерево решений, классификационных и кластеризационных моделей, а также нейросетевые модели [27,34,45,78,135].

Использование регрессионных моделей позволяет достаточно просто и с высокой степенью вероятности создать прогноз, однако к недостаткам можно отнести трудности в описании функционирования самой модели и определение алгоритма принятия решения конечному пользователю модели.

Бесспорно, одним из перспективных направлений моделирования является создание нейронных сетей. На современном этапе нейросетевые модели получили распространение как в России, так и за рубежом.

Нейронные сети (НС) – это метод моделирования, который воспроизводит зависимость различной степени сложности, в частности, – задачи большой размерности, имеющие большое количество переменных [51]. В совокупности неблагоприятных факторов у пациентки достаточно трудно отделить степень влияния одного фактора на другой, оценить их действия независимо друг от друга или их взаимодействие; использование же НС облегчает данную задачу.

Структурно НС представляет собой сеть элементов – искусственных нейронов, связанных между собой синоптическими соединениями. НС обрабатывает входную информацию и в процессе изменения своего состояния во

времени формирует совокупность выходных сигналов [44,45]. Особенностью НС является то, что она подстраивается под решение конкретной задачи, основываясь на эталонных данных, которые имеют вид «условие — результат». Процесс настройки нейросети называется обучением, поэтому данный подход к решению задачи относят к интеллектуальным методам [51].

Помимо математических моделей в медицинской практике все большее распространение получили компьютерные технологии (программы, мобильные приложения), в том числе в акушерстве и гинекологии [151].

После идентификации факторов риска путем сложных расчетов, в дальнейшем с помощью специальных математических моделей и компьютерных систем, возможна оптимизация и автоматизация процесса по определению индивидуального риска, что особенно актуально для врачей первичного звена практического здравоохранения.

Внедрение современных компьютерных технологий позволит применить персонифицированный подход для пациентов, без особой потери времени врача во время амбулаторного приема, эффективно осуществлять информационную поддержку принятия клинических решений.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика беременных в группах сравнения

Набор материала осуществлялся на базе акушерского отделения патологии беременности малых сроков (АОП № 2) Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства (главный врач В.Н. Янин), клинической базы кафедры перинатологии акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой, профессор, д.м.н. В.Б. Цхай).

В качестве объекта исследования были выбраны пациентки в количестве 130 человек, из них 96 беременных с ИЦН и пролабированием плодного пузыря, поступивших в АОП № 2 КККЦОМД за период с 2012 по 2018 гг., а также 34 женщины среднего репродуктивного возраста вне состояния беременности, которые составили третью группу (группу контроля).

Все обследуемые являлись жительницами Красноярска и Красноярского края. Критерием отбора пациенток первой и второй группы явилось наличие ИЦН с пролабированием плодного пузыря в сроке гестации от 19 до 26 недель, средний срок гестации – $22,82 \pm 2,25$ недели. Диагноз был установлен на основании клинико-anamnestических и инструментально-диагностических данных. Все пациентки были репродуктивного возраста, средний возраст которых составил $31,8 \pm 5,04$ лет.

Критерием включения в первую и вторую группу явился срок гестации 19–26 недель, наличие ИЦН с пролабированием плодного пузыря, отсутствие регулярной родовой деятельности, признаков ВАИ, наличие других

инфекционных заболеваний в стадии обострения, а также подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из первой и второй группы явились следующие положения: срок гестации менее 19 недель и более 26 недель беременности, наличие признаков ВАИ, хориоамнионита (повышенная температура тела, инфильтрация плодных оболочек, гнойные выделения из половых путей, повышенный уровень лейкоцитов и СРБ), регулярная родовая деятельность, сопутствующая инфекционная патология (сифилис, ВИЧ, гонорея, трихомониаз, туберкулез, ОРВИ), отсутствие добровольного медицинского согласия на участие в исследовании.

В третью (контрольную) группу были включены женщины, репродуктивного возраста в анамнезе, у которых были роды, но не было истмико-цервикальной недостаточности и на момент исследования не были беременными.

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета «КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого» (протокол ЛЭК от 8 ноября 2018 г. № 86/2018).

Всем пациенткам при поступлении проведен комплекс обследования, который включал сбор анамнестических данных, объективный и акушерский осмотр, вагинальное исследование, ультразвуковое исследование (в том числе трансвагинальная цервикометрия (TVCM)), лабораторные исследования (развернутый анализ крови, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, микроскопическое и бактериологическое исследование вагинального секрета). При выявлении критериев исключения пациентки выбывали из исследования.

В соответствии с задачами исследования пациенток условно разделили на 3 клинические группы: в первую (основную) группу вошли 65 беременных, которым была применена активная тактика ведения, включавшая в себя комплексную методику хирургической коррекции определенным образом и медикаментозную терапию (токолитическую, сохраняющую, saniрующую, антибактериальную терапию).

Проведение хирургической коррекции ИЦН при пролабировании плодного пузыря предусматривало проведение целого комплекса мероприятий, направленных, в первую очередь, на профилактику ятрогенной травматизации плодного пузыря в момент проведения серкляжа. Этапность этих мероприятий была следующая:

1) проведение под ультразвуковой навигацией трансабдоминальной амниоредукции в количестве 60–100 мл в зависимости от значений индекса амниотической жидкости и срока гестации (для снятия напряжения с нижнего полюса плодного пузыря);

2) тугое наполнение мочевого пузыря теплым физиологическим раствором хлорида натрия с использованием катетера Фолея в объеме 300–350 мл (с целью смещения вверх плодного пузыря – методика Sherer), далее катетер фиксировался зажимом, что предупреждало вытекание раствора, на период хирургической коррекции, после проведения которой, мочевой пузырь опорожнялся, катетер извлекался из мочевого пузыря;

3) введение в цервикальный канал раздутой манжеты второго катетера Фолея, который позволяет экранировать нижний полюс плодного пузыря в момент введения иглы в шейку матки;

4) проведение хирургической коррекции по методике MacDonald. Ввиду того, что при пролабировании плодного пузыря имеется выраженный дефицит тканей шейки матки, проведение сложных методов, требующих отсепаровки мягких тканей или захвата большого количества тканей, является невозможным, поэтому методом выбора явился серкляж по MacDonald, который отличается простотой в техническом исполнении;

5) использование в качестве шовного материала монопнити (мерсиленовая лента);

6) удаление катетера Фолея из цервикального канала проводится плавно, одномоментно в момент затягивания лигатуры на шейке матки;

7) адекватная анестезия (преимущественно регионарная анестезия);

8) медикаментозная поддержка в пред и послеоперационный период (токолиз гинипралом в течение 48 часов, при наличии противопоказаний сульфатом магния, интравагинальный микронизированный прогестерон 200-400 мг/сут. до 34 недель беременности, антибактериальная терапия (в течение 7 дней аминопеницилинам, либо цефалоспорины), курс профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода дексаметазоном 24 мг/курс, при необходимости проведение местной санлирующей терапии вагинальными суппозиториями (Тержинан, Гексикон)).

Техника амниоредукции проводилась следующим образом: под ультразвуковым контролем (аппарат Logiq 5, конвексный датчик 4 МГц), после тщательной визуализации и оценки карманов амниотической жидкости в асептических условиях выполнен трансабдоминальный амниоцентез, преимущественно в нижних отделах матки. С помощью иглы для спинальной анестезии (диаметр G 18–20) проводился прокол передней брюшной стенки, далее передней стенки матки с учетом расположения плаценты и плода с последующей эвакуацией от 60 до 100 мл околоплодных вод. Амниоцентез является хорошо изученным и безопасным методом и характеризуется низкой частотой осложнений, по данным исследований, составляет не более 0,5-0,7% [65,155].

Этапы проведения хирургической коррекции представлены на рисунках 1, 2, 3, 4.



Рисунок 1- ИЦН с пролабированием плодного пузыря перед проведением хирургической коррекции (собственный случай).



Рисунок 2 - Проведение трансабдоминальной амниоредукции под УЗ навигацией (собственный случай).



Рисунок 3 - Наполнение мочевого пузыря с помощью катетера Фолея перед проведением хирургического этапа (собственный случай).

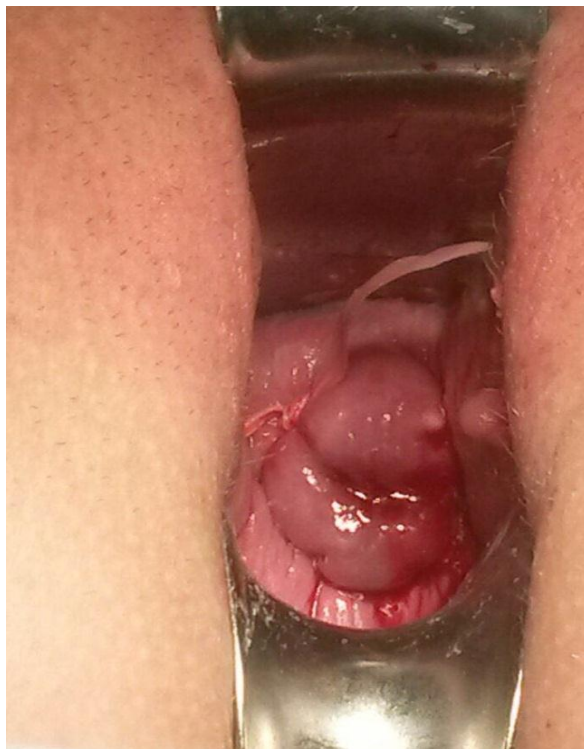


Рисунок 4 - Вид шейки матки после проведения хирургической коррекции по Мак-Дональду с использованием мерсиленовой ленты.

Вторую группу (сравнения) составила 31 беременная, которым проведена консервативная (медикаментозная) терапия, которая проведена в том же объеме, что и в первой группе, а также включала режим *bed-rest*, с приподнятым ножным концом. Большинство пациенток, которые вошли во вторую группу, были включены в исследование ретроспективно, либо это были беременные, написавшие отказ от проведения хирургической коррекции.

Всем пациенткам (первой и второй группы) был рекомендован прием вагинального прогестерона до 34 недель в дозе 200–400 мг.

Третью группу (контрольную) составили 34 пациентки (условно здоровые) репродуктивного возраста, реализовавшие свою репродуктивную функцию, не имеющие в анамнезе ИЦН на момент исследования, вне состояния беременности. В этой группе был тщательно собран анамнез, исследовался полиморфизм гена COL1A1, а также проведена TVCM. Контрольная группа и объем проводимых исследований был необходим для выявления возможных факторов риска и прогнозирования развития ИЦН.

Дальнейшая оценка клинико-лабораторных данных осуществлялась при выписке либо в послеродовом периоде. Проведен анализ особенностей дальнейшего течения беременности и родов, послеродового периода, перинатальных исходов в зависимости от выбранной тактики ведения. Также проанализированы отдаленные данные – через 1,5-2 года после родов всем пациенткам проведена TVCM с целью оценки состояния шейки матки вне беременности проведен анализ на полиморфизм гена коллагена COL1A1 как возможного фактора риска по развитию ИЦН.

Во всех случаях получено согласие пациенток на использование в научно-исследовательских целях материалов лечебно-диагностических мероприятий, проводимых за период госпитализации и после, связанной с заболеванием.

Отсутствие различий достоверного уровня у групп сравнения по возрастным параметрам, данным акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям, характеристике

менструального цикла, социально-гигиеническим параметрам позволило считать группы сравнения валидными.

2.2. Методы и объем исследований

2.2.1 Клинико-анамнестические методы

В процессе исследования, в первую очередь, использовались **клинико-анамнестические методы**: изучался репродуктивный анамнез, перенесенные сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания, а также особенности течения конкретной беременности по триместрам.

На первом этапе изучались анамнестические и объективные данные с регистрацией всех сведений в разработанную нами базу данных на платформе Microsoft office 2010 программа Exell. Особое внимание уделялось факторам, способствующим невынашиванию, причинам ИЦН.

Тщательно изучался паритет, характер предыдущих родов, наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и внематочных беременностей, перинатальных потерь, а также бесплодия и методов его коррекции, наличие гинекологической (НМЦ, кисты и опухоли яичников, СПКЯ, опухоли матки и гиперпластические процессы эндометрия, ИППП в анамнезе, ВЗОМТ) и соматической патологий (заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, эндокринной, опорно-двигательной и нервной системы, органов зрения). Учитывались особенности течения данной беременности: угрожающий самопроизвольный выкидыш, ретрохориальная гематома, вагинит, анемия, ОРВИ, обострение хронических заболеваний, манифест ГСД, холестатический гепатоз, а также сроки выявления ИЦН и методы ее коррекции до поступления в КККЦОМД.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили всем беременным при поступлении в отделение патологии беременности, которое включало в себя TVCM 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, мочевой пузырь умеренного наполнения. Проводилось измерение длины шейки матки от внутреннего зева до наружного зева шейки матки в мм в сагиттальной плоскости, а также регистрировалось расширение внутреннего зева, которое измерялось в мм. При этом уточнялись анатомические особенности и состояние внутренних половых органов; полученные линейные размеры сравнивали с общепринятыми нормативными показателями. Длина шейки матки менее 25 мм считалась «короткой» и в сочетании с расширением внутреннего зева расценивалась как признак ИЦН и маркер риска преждевременных родов. Пациенткам вне состояния беременности исследование проводилось по той же методике.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Одним из маркеров воспалительного процесса, в том числе ВАИ, является уровень С-реактивного белка. С-реактивный белок (СРБ) был впервые описан в 1930 г. Он синтезируется в печени, является мультифункциональным белком острой фазы, играющий важную роль при воспалении, защите от чужеродных агентов и в аутоиммунном процессе. В целом СРБ имеет много свойств, характерных для иммуноглобулинов: он связывается с бактериальными полисахаридами и гликолипидами, с поврежденными мембранами и с экспонированными ядерными антигенами. Это, в свою очередь, приводит к связыванию с C1q и активации классического каскада комплемента, что в результате вызывает фиксацию расщепленных продуктов фаголитического комплемента. СРБ также связывается с Fc рецепторами и повышает фагоцитоз определенных антигенов и микроорганизмов. Уровни СРБ в сыворотке крови могут резко возрастать после инфаркта миокарда, стрессорной реакции, травмы, инфекций, воспалений, хирургических вмешательств и процессов неопластической пролиферации. Повышение уровня СРБ происходит в интервале от 24 до 48 часов, уровень СРБ может до 2000 раз превышать норму. Выявлена положительная корреляция между изменением уровня СРБ и тяжестью и динамикой клинических проявлений. В этой связи СРБ является наиболее специфичным и чувствительным лабораторным индикатором воспаления и некроза. Определение концентрации СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности лечения бактериальных и вирусных инфекций [5, 13].

Исследование уровня С-реактивного белка проведено всем беременным при поступлении в отделение патологии беременности и при выписке. Исследование проводилось по методу латексной турбодиметрии (аппарат Architect 4100).

Принцип метода заключается в том, что С-реактивный белок сыворотки вызывает агглютинацию частиц латекса, покрытых антителами, к человеческому

С-реактивному белку. Агглютинация латексных частиц пропорциональна концентрации СРБ и может быть измерена турбидиметрически. Для определения использовались необходимые реагенты: А. реагент-глициновый буфер 0,1 ммоль/л, азид натрия 0,95 г/л, рН 8,6; В. реагент-суспензия латексных частиц, покрытых антителами к человеческому СРБ, азид натрия 0,95 г/л; S. стандарт СРБ-человеческая сыворотка. Концентрация С-реактивного белка проставлена на этикетке флакона. Значения концентрации соответствуют BCR 470 (Института рефересных материалов и измерений, IRMM). Для приготовления рабочего реагента выливается содержимое флакона с реагентом В. во флакон с реагентом А. и тщательно перемешивается. Стабильность раствора составляет 20 дней при 2-8⁰С. Перед употреблением необходимо встряхнуть флакон с латексом. Стандарт СРБ (S) развести в 1 мл дистиллированной воды. Далее рабочий реагент и фотометр нагревают до 37⁰С, выставляется “ноль” фотометра по дистиллированной воде, вносится в кювету: рабочий реагент 1,0 мл образец или стандарт 7 мкл перемешивается и устанавливается в кювету в термостатируемую измерительную ячейку фотометра при 37⁰С. Измеряется абсорбция (А) при 540 нм через 10 секунд (А1) после добавления пробы и через 2 минуты (А2). Расчет осуществляют по формуле 1. Нормальными значениями является уровень СРБ 0-5 мг/л.

$$\frac{(A2 - A1)_{\text{обр.}}}{(A2 - A1)_{\text{станд.}}} \times C_{\text{станд.}} = \text{СРБ}, \quad (1)$$

Одним из маркеров для оценки гуморального ответа явилось исследование уровня лейкоцитов крови. Для подсчета лейкоцитов крови, их дифференциации использовался автоматический гематологический анализатор «SysmexХТ 4000 i». Анализатор позволяет подсчитать общее количество лейкоцитов и построить их гистограмму, выделить лимфоциты, моноциты, эозинофилы, гранулоциты, а

также нетипичные клетки (ядерные эритроциты, сгустки тромбоцитов, лимфобластов, гранулоцитов) [5,13].

Для подсчета количества лейкоцитов требуется применение в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). При оценке результатов исследования лейкоцитов учитывается их общее количество, наличие ядерного сдвига нейтрофилов, процентное соотношение лейкоцитов отдельных видов, наличие или отсутствие дегенеративных изменений в клетках. Определение содержания лейкоцитов в крови проводилось всем беременным при поступлении в отделение патологии беременности и при выписке, и в случае необходимости.

Для комплексной оценки гуморального ответа и диагностики возможной ВАИ определялся уровень цитокинов – интерлейкина-6 и интерлейкина-8.

Интерлейкин-6 – один из белков межклеточного взаимодействия (цитокинов), секретируемых при воспалении. ИЛ-6 – один из главных медиаторов таких клинических и лабораторных проявлений повреждения тканей, как лихорадка, кахексия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение в крови уровня белков острой фазы воспаления. ИЛ-6 стимулирует развитие плазмоцитоза и гипергаммаглобулинемии, а также активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [58,154].

Интерлейкин-8 – гликопротеин с молекулярной массой 8,8 кДа. Клетками-продуцентами ИЛ-8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса, опухолевые клетки. ИЛ-8 является мощным медиатором воспаления, относящимся к группе хемокинов. Продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов. ИЛ-8 вызывает усиления адгезивных свойств нейтрофилов, их активацию и секрецию нейтрофилами и макрофагами лизосомальных ферментов и других биологически активных веществ (БАВ), активацию экспрессии интегринов и других адгезивных молекул на соответствующих клетках. Повышенный уровень ИЛ-8 ассоциируется с острыми и хроническими воспалительными состояниями [57, 58].

Исследование ИЛ-6, ИЛ-8 проводилось беременным при поступлении в отделение патологии беременности. Диагностика титров интерлейкинов

проводилась с применением наборов реагентов для иммуноферментного анализа «Вектор-Бест» (Новосибирск). Метод определения основан на твердофазном «сендвич» – варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами наборов являются моноклональные антитела к интерлейкинам, сорбированным на поверхности лунок, разборного полистирольного планшета, конъюгат поликлональных антител к интерлейкинам с биотином и калибровочные образцы, содержащие интерлейкины.

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах интерлейкин связывается с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся интерлейкин взаимодействует при инкубации с конъюгатом-1 (антитела к ИЛ человека с биотином). Не связавшийся конъюгат-1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат-1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом-2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата-2 определяется цветной реакцией с использованием пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидипина. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации, содержащегося в образце интерлейкина [58].

Исследование полиморфизма гена коллагена-1 типа (COL1A1) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории Центра новых медицинских технологий (ЦНМТ) (г. Новосибирск) у пациенток с ИЦН (первая и вторая группа) и без ИЦН в анамнезе (третья группа). В нашей работе исследовался полиморфизм G2046T (международный код полиморфизма-rs1800012), аллели S/s-замена нуклеотида гуанина на тимин в некодирующей области гена, затрагивающая сайт связывания транскрипционного фактора Sp1. Частота встречаемости мутантного варианта гена в общей популяции составляет: 10 – 20% [40]. Забор материала проводился у пациенток спустя 1,0 – 2,0 года после родоразрешения 1 и 2 группы, также исследовались на предмет

мутации пациентки 3 группы в качестве сравнения. Для определения дефекта гена коллагена COL1A1 проводился забор венозной крови в пробирку с ЭДТА транспортировался в лабораторию (г. Новосибирск, Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНМТ)) в специальных условиях с соблюдением температурного режима (+4⁰С). В зависимости от полученных результатов пациентки разделены на гетерозиготы, гомозиготы, либо не имеющие мутацию гена COL1A1.

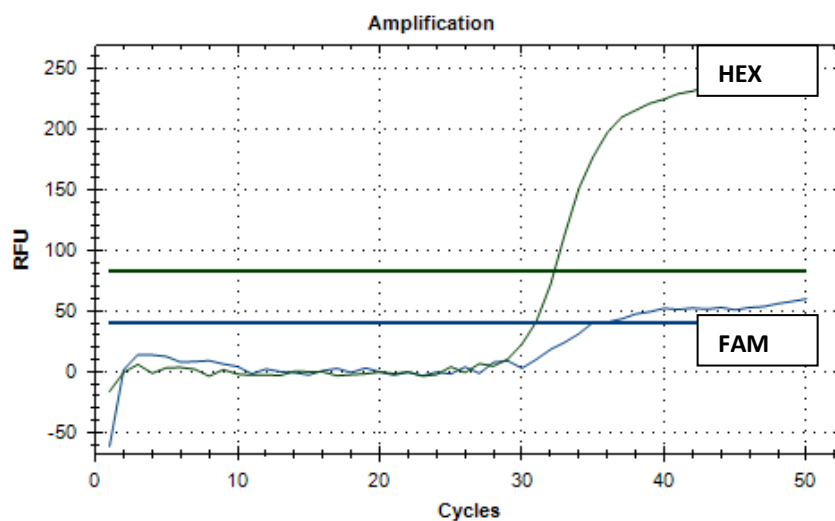
В работе были использованы реактивы: Tween 20 (“Serva”, USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N- метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Таq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl, отечественного производства. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СО РАН.

Выделение ДНК проводилось с помощью фенол-хлороформной экстракции. Пробирки с клиническими образцами (лейкоцитарная масса) центрифугировали на 14 тыс. оборотов/мин 15 минут. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора №1 (100 мМ Tris HCl pH = 8,0; 10 мМ ЕДТА, 100мМ NaCl), далее добавляли 50 мкл раствора-2 (10% додецил сульфат натрия (SDS)) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55⁰ С. Добавляли 200 мкл фенола, уравновешенного TE и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин. на максимальной скорости (14 т.о./мин.). Верхнюю фазу вещества переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу; к ней добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин. на максимальной скорости (14 т.о./мин.). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, затем добавляли 10 мкл линейного полиакриламида (ЛПААГ), 40 мкл 3М AcNa pH 5.4, 800 мкл этанола тщательно перемешивали. Инкубировали ночь при температуре -20⁰ С. Центрифугировали в течение 15 мин. на максимальной скорости (14 т.о./мин.). Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75% этанола, далее инкубировали 10 мин. при

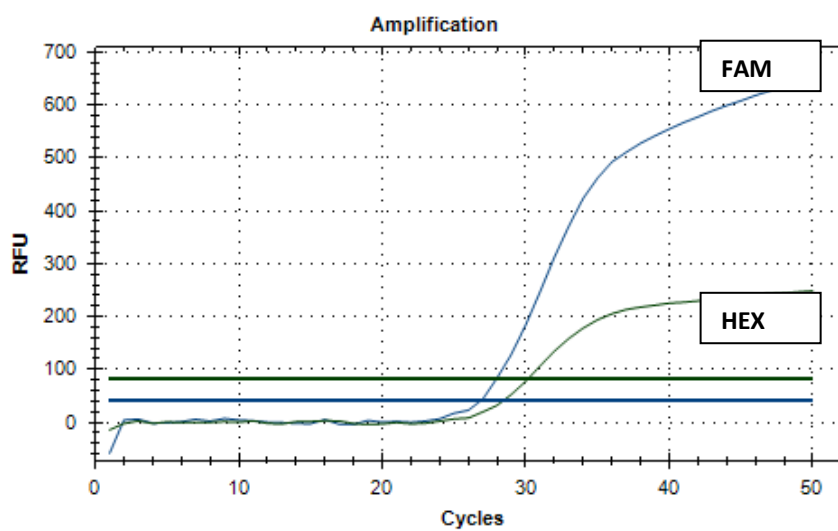
комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 37⁰С в течение 15 мин. К осадку добавляли 100 мкл дистиллированной воды и прогревали при 65⁰С 10 мин. Генотипирование однонуклеотидных замен проводилось в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

На первом этапе исследования нами были разработаны методы генотипирования однонуклеотидных замен в гене COL1A1 rs1800012 с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий однонуклеотидный полиморфизм (Single nucleotide polymorphism – SNP). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет эффективнее, чем в случае неполной комплементарности. Следовательно, накопление флуоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплементарному зонду, будет преобладать.

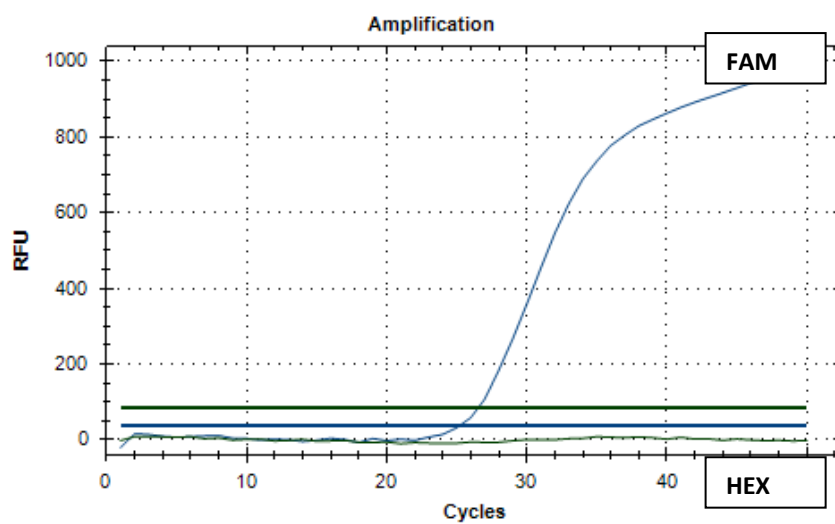
Основным параметром, который мы учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей карбоксифлюоресцина (FAM) и карбоксисродамина (R6G). Для генотипа A/A интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне FAM, при генотипе C/C интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне R6G, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюоресценции увеличивалась в обоих диапазонах. На рисунке 5 представлены результаты, полученные с помощью Real-time PCR, иллюстрирующие вид кинетических кривых для каждого из генотипов гена.



A)



B)



B)

Рисунок 5 - Типичные кривые накопления флуоресценции.

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3 минуте разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на конце 5 минуты. Структуры праймеров и зондов приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов.

Лocus	Праймеры	Зонды
COL1a1 rs1800012	5'- gtgctggaggttagggtgtc -3'	5'-FAM- ATCCCGCCCaCATTCCTG - BHQ-3'
	5'- TGGCTTGCGTGGTAGAGAC -3'	5'-R6G- ATCCCGCCCCCATTCCT - BHQ-3'

Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40 – 100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт./реакц.

ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C, затем 48 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 мин, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C – 35 мин (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G) [40] .

2.2.4 Микробиологические и бактериологические исследования

Всем беременным при поступлении в стационар и выписке проводилось бактериологическое исследование вагинального секрета, которое включало бактериоскопию вагинального секрета с предварительной окраской по Граму. Для окрашивания использовался набор реагентов «Диахим-набор» фирмы НПФ «Абрис +». Принцип метода окраски по Граму основан на разнице в химическом составе клеточной стенки прокариотических микроорганизмов. Грамположительные микроорганизмы способны удерживать комплекс триметилфенолового ряда с йодом. Грамотрицательные бактерии, имеющие другую химическую структуру клеточной стенки, не обладают способностью удерживать комплекс красителей триметилфенолового ряда с йодом. Обесцвечивание Грам (-) бактерий и окраска реагентом 3 позволяет дифференцировать бактерии на Грам (+) и Грам (-) [38].

Забор материала (мазок на предметное стекло) проведен из общепринятых «трех точек» (уретра, задний свод влагалища и цервикальный канал). Далее для фиксации мазков использовалась смесь Никифарова в течение 10–15 минут, затем высушивали на воздухе. Далее фиксация достигалась посредством несильного нагревания стекла над пламенем спиртовки мазком вверх. Далее мазок помещался на кусок фильтрованной бумаги и наносился реагент-1 (карболовый раствор генцианвиолета) с экспозицией 2–3 минуты. Далее бумага удалялась и избытки реагента-1 смывались под проточной водой в течение 30 секунд. Затем на стекло наносился реагент-2 (Раствор Люголя) в объеме 3–4 капли на 1–2 минуты, после чего остатки красителя смываются в течение 10 секунд под проточной водой. Мазок помещали в емкость с этиленовым спиртом 96⁰С на 1 минуту, после чего промывали в проточной воде в течение 1–2 минут и высушивали. Микроскопию стекла проводили с иммерсией в световом микроскопе («PrimoStar» фирмы Zeiss) под увеличением *100. Грамположительные бактерии окрашивались в темно-синий цвет, а грамотрицательные в розово-красный [38].

Тип мазка оценивался согласно классификации Е.Ф. Кира (1995) [30]. Полученные результаты были отнесены к тому или иному типу состояния вагинального биоциноза (нормотип, промежуточный тип, дисбиотический тип, вагинит). Микроскопия вагинального секрета является ориентировочным методом, позволяющим оценить выраженность лейкоцитарной реакции, состояние эпителия и морфологические особенности микробиоты [12].

Для более полной оценки состояния вагинального биоциноза из цервикального канала был проведен забор материала для бактериологического исследования, для точной видовой идентификации использовалась методика масс – спектрометрии (аппарат MALDI Bio typer 2.2, компании Bruker Daltonik). Методика MALDI – это матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация твердого вещества, обусловленная воздействием импульсами лазерного излучения на смесь матрицы с анализируемым веществом. Данная методика позволяет определить уникальный для каждого вида набор рибосомальных белков [12]. С помощью данного метода можно быстро идентифицировать микроорганизм путем сопоставления получаемых масс-спектров белков с обширной базой данных (5600 штаммов микроорганизмов). Точность идентификации составляет 97-99%.

Исходным материалом для методики MALDI является одиночная колония микроорганизмов после культивирования на агаровой пластине в течение ночи. Далее образец наносился на мишень MALDI, после высушивания на воздухе к нему добавляли небольшое количество матричного раствора (α -циано-4 гидроксикоричная кислота). Затем мишень прибора помещалась в масс-спектрометр. С образца снимался суммарный спектр, состоящий из 240 единичных спектров. Далее суммарный спектр преобразовывался в «основной спектр» (набор пиков разных масс). При сравнении для каждого спектра из базы данных высчитывался коэффициент совпадения со спектром неизвестного микроорганизма. Микроорганизм, чей масс-спектр имеет наибольшее значение данного коэффициента, вносился в таблицу результатов.

2.2.5 Морфологическое исследование

Гистологическое исследование плаценты проводили в патологоанатомическом отделении Краевого патолого-анатомического бюро (главный врач С.С. Бекузаров), на базе патологоанатомического отделения № 3 (зав. отделением С.В. Шишигина).

Приготовление гистологических препаратов из плаценты состояло из следующих этапов: проводился забор и фиксация исследуемого материала с последующим его обезвоживанием и уплотнением. После этого приготавливались срезы, проводилось окрашивание препаратов с заключением их в консервирующую среду. Перед забором материала каждый послед подвергался макроскопическому исследованию с описанием индивидуальных особенностей и видимых патологических изменений. Из плаценты вырезали 10 кусочков небольших размеров (0,5см x 0,5см x 0,5 см) разных локализаций (2 кусочка оболочек, 2 кусочка пуповины, 2 кусочка с плодовой поверхности и 4 с материнской поверхности). Забор проводился из краевой, парацентральной и центральной зоны. Материал фиксировался в десятипроцентном растворе нейтрального забуференного формалина (pH=7,2) в течение двадцати четырех часов. Полученные образцы обезвоживались в спиртах возрастающей концентрации (70-96%), затем помещались в жидкий парафин.

Проводка осуществлялась с помощью станции TermaSPT 120 с последующим изготовлением парафиновых блоков на автоматической станции заливки MicromEC 350. При помощи микротомы MicromHM 430 получали парафиновые срезы толщиной 3,0–5,0 мкм. Для обзорной окраски полученных срезов использовались гематоксилин и эозин. При световой микроскопии (AxioScore) оценивалась амниотическая оболочка, хориальная и базальная пластины, краевая зона, ворсины хориона и состояние межворсинчатого пространства. При исследовании структуры виллезного дерева определялось число терминальных, стволовых, зрелых и промежуточных незрелых ворсин

хориона. Оценивались микроциркуляторные особенности сосудистого русла виллезного дерева, наличие синцитиокапиллярных мембран, число синцитиальных узелков, объем и отложение фибриноида, отложение депозитов солей кальция. Кроме того, оценивалось состояние и особенности хориальной и базальной пластинок, плодных оболочек и пуповины.

Гистологическое исследование плаценты проводилось всем пациенткам, которые были родоразрешены в условиях КККЦОМД, независимо от способа родоразрешения и срока гестации.

2.2.6 Клинико-статистические методы исследования

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v. 19, а также программного обеспечения MSOffice Excel. Для представления итоговых данных использовались методы описательной статистики и доказательной медицины. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартных квадратических отклонений а также в виде медианы и межквартильного интервала ($Me (P^{25}; P^{75})$). Для проверки статистических гипотез и анализа количественных признаков были использованы следующие методы: t-критерий Стьюдента (для анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному); непараметрические критерии – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. При сравнении качественных признаков использовался контроль статистической достоверности различий, который оценивался по критериям χ^2 (при абсолютных числах > 10) или точному критерию Фишера (если абсолютные числа < 5). Если один или несколько показателей < 4 , то использовалась формула Йетса. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т.е. различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве метода прогнозирования ИЦН использовалась 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.

2.2.7. Прогнозирование развития ИЦН

С целью расчета индивидуального риска развития ИЦН было использовано два метода: логистическая регрессия и нейросеть.

Логистическая регрессия применяется для прогнозирования вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. Построение уравнений логистической регрессии осуществлялось с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics при использовании метода пошагового включения предикторов в уравнение. Оценка согласованности результатов, полученных с использованием построенных регрессионных моделей и реальных данных, проводилась с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешова. Результаты были согласованными при уровне значимости $p > 0,05$. Качество моделей оценивалось на основании коэффициента детерминации (R^2) и показателей чувствительности, специфичности и точности с соответствующими доверительными интервалами.

В качестве второго метода с целью прогнозирования ИЦН была использована полносвязная многослойная нейронная сеть прямого распространения. Обучение нейронной сети производилось с использованием лицензионного статистического пакета StatSoft Statistica 6. Обучение и создание моделей осуществлялось на основе базы данных результатов исследования пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря и условно здоровых лиц – женщин репродуктивного возраста, реализовавших свою репродуктивную функцию и не имеющие в анамнезе ИЦН.

Структурной единицей нейронной сети является нейрон, представляющий собой набор математических операций (Рисунок 6). Нейроны образуют слои, а слои в свою очередь составляют нейронную сеть. В полносвязной многослойной нейронной сети прямого распространения каждый нейрон предыдущего слоя связан с помощью синапсов с каждым нейроном следующего слоя [130].

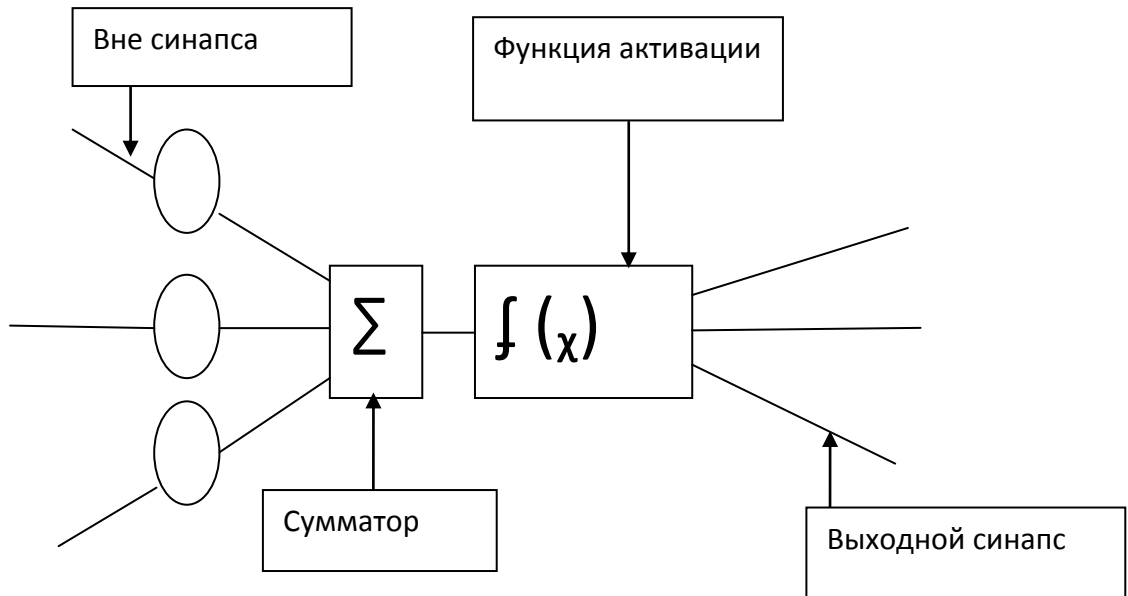


Рисунок 6 - Схема нейрона.

Работа нейрона заключается в проведении нескольких математических операций. Сначала сигналы с предыдущих нейронов передаются с помощью синапсов на нейроны следующего слоя. Затем каждый синапс имеет свой вес, на который умножается сигнал, идущий по этому синапсу. Сигналы всех синапсов нейрона передаются на сумматор, где суммируются на один сигнал (Рисунок 7).

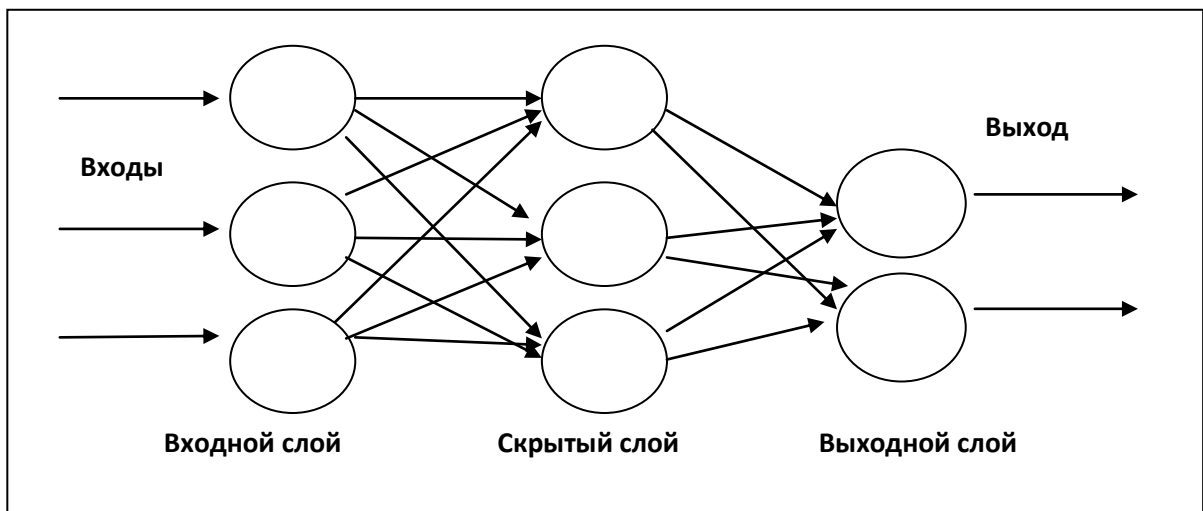


Рисунок 7 - Структура нейронной сети.

Далее сигнал с сумматора преобразуется с помощью одной из функций активации (сигмоидная функция, гиперболический тангенс, Softmax и т.д.). После преобразования сигнал передается на следующий слой нейронной сети.

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 из обучающей выборки. Для поиска оптимальной технологии были заданы следующие начальные параметры: число слоев – 3, количество единиц в скрытом слое от 2 до 50.

Для обучения нейросети использовались данные 99 пациентов. Обучение проводилось методом обратного распространения ошибки. Данный метод представляет собой ретроградное движение сигнала в виде ошибки классификации пациента для подстройки весов нейронов с целью ее минимизации. Такой алгоритм обучения снижает ошибку классификации с увеличением количества пациентов, входящих в обучающую выборку.

Все количественные непрерывные и дискретные параметры пациентов подавались на нейросеть с помощью отдельного нейрона (на каждый параметр один нейрон). Количественные данные представлялись в нормированном виде, принимая значения в диапазоне от -1 до 1. Нормирование проводилось по формуле 2:

$$y = 2 * \left(\frac{x - \min}{\max - \min} \right) - 1, \quad (2)$$

где y - нормированное значение параметра пациента;

x - исходное значение параметра пациента;

\min - минимальное значение диапазона параметров всех пациентов;

\max - максимальное значение диапазона параметров всех пациентов.

Категоральные (номинальные) параметры (например, наличие миомы матки, эндометриоза, анемии и т.д.) были представлены в виде биномиальных данных, принимающих значение «1» (в случае наличия признака) и «0» (в случае отсутствия признака) и передавались в нейронную сеть также с помощью отдельных нейронов.

Для проведения адекватности моделей проводилось определение чувствительности и специфичности.

Чувствительность метода – доля истинно положительных результатов среди больных, а специфичность метода – доля истинно отрицательных результатов среди здоровых.

При проведении исследования учитывались международные требования GCP (Good Clinical Practice – GCP) и правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (стандарт отрасли ОСТ 42-511-99).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и пролабированием плодного пузыря

В соответствии с целями и задачами, поставленными при написании диссертации, мы изучили клинико-анамнестические данные и показатели репродуктивного здоровья в трех группах исследования.

Все пациентки, вошедшие в исследование, находились в одном возрастном периоде, средний возраст которых составил $30,9 \pm 4,7$ лет, в третьей группе $34,5 \pm 5,0$ лет. Таким образом, по возрасту пациенты групп исследования статистически не различались. Средний возраст в группах исследования представлен на рисунке 8.

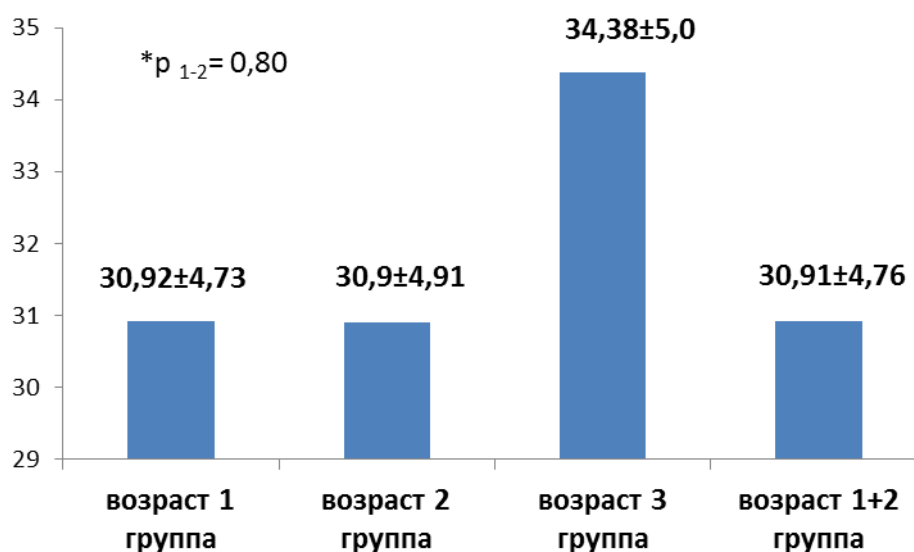


Рисунок 8 - Средний возраст в группах исследования.

У пациенток в группах сравнения проанализирован паритет и течение предыдущих беременностей. Отмечается большое среднее количество беременностей в первой и второй группе – $3,91 \pm 2,30$ (95% ДИ 3,34;4,5); $3,01 \pm 2,21$ (95% ДИ 2,21;3,85) ($p_{1-2} > 0,05$) соответственно, против $2,01 \pm 1,31$ (95% ДИ

1,63;2,54) в третьей группе ($p_{1+2-3}<0,001$). По количеству родов пациентки первой и второй группы статистически не имели различий в отличие от женщин в третьей группе, где этот показатель был значительно выше. В первой группе среднее количество родов составило $0,93\pm 0,96$ (95% ДИ 0,69;1,17), во второй группе – $0,64\pm 0,75$ (95% ДИ 0,36;0,92) ($p_{1-2}>0,05$) против $1,31\pm 0,68$ (95% ДИ 1,08;1,56) в третьей группе ($p_{1+2-3}<0,01$). Среди пациенток первой и второй группы отмечалась высокая частота аборт, в отличие от пациенток третьей группы, и составила $1,21\pm 1,51$ (95% ДИ 0,90;1,65); $1,01\pm 1,72$ (95% ДИ 0,47;1,72) соответственно ($p_{1-2}>0,05$), против $0,32\pm 0,81$ (95% ДИ 0,09;0,66) в третьей группе ($p_{1+2-3}<0,01$). У пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря статистически значимо больше было количество самопроизвольных выкидышей $0,63\pm 1,23$ (95% ДИ 0,32;0,93) и $0,25\pm 0,57$ (95% ДИ 0,04;0,46) соответственно, чем у пациенток без ИЦН – $0,14\pm 0,35$ (95% ДИ 0,02;0,27) ($p_{1+2-3}<0,05$).

При этом пациентки в группах сравнения не различались по частоте преждевременных родов, количеству замерших и внематочных беременностей. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Паритет и течение предыдущих беременностей в группах сравнения.

Исход беременностей	1 группа M±δ (95%ДИ) n=65	2 группа M±δ (95% ДИ) n=31	3 группа M±δ (95% ДИ) n=34	Статистическая значимость
Количество беременностей	3,92±2,33 (3,34:4,50)	3,03±2,22 (2,21:3,85)	2,08±1,31 (1,63:2,54)	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}<0,05^*$
Роды	0,93±0,96 (0,69:1,17)	0,64±0,75 (0,36:0,92)	1,32±0,68 (1,08:1,56)	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}<0,01^*$
Аборты	1,27±1,51 (0,90:1,65)	1,09±1,70 (0,47:1,72)	0,38±0,81 (0,09:1,66)	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}<0,01^*$
Самопроизвольные выкидыши	0,63±1,23 (0,32:0,93)	0,25±0,57 [0,04:0,46]	0,14±0,35 (0,02:0,27)	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}<0,05^*$

Продолжение таблицы 3

Преждевременные роды	0,09±0,29 (0,02:0,16)	0,64±0,24 (0,12:0,15)	0,059±0,23 (-0,02:0,14)	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$
Неразвивающаяся беременность	0,26±0,59 (0,11:0,40)	0,19±0,60 (-0,02:0,41)	0,14±0,35 (0,02:0,27)	1. $p_{1-2}>0,40$ 2. $p_{1-2+3}>0,46$
Внематочная беременность	0,04±0,27 (-0,02:0,11)	0,065±0,24 (-0,02:0,15)	0,00	1. $p_{1-2}>0,45$ 2. $p_{1-2+3}>0,34$

Таким образом, пациентки с ИЦН и пролабированием плодного пузыря в анамнезе имели большее количество беременностей, при этом беременности статистически значимо чаще заканчивались абортами и самопроизвольными выкидышами, и в значительно меньшем количестве беременность реализовалась в роды.

При изучении анамнестических данных обращает на себя внимание высокая частота бесплодия у женщин в первой и второй группе исследования, всего 18,8%, статистически значимо этот показатель был меньше у женщин в третьей группе – 5,9% ($p_{1+2-3}<0,05$). Также среди пациенток первой и второй группы была высокой частота беременностей, наступивших в результате ВРТ посредством ЭКО, – 10,8% в первой группе; 3,2 % во второй группе исследования ($p_{1-2}>0,05$) и 2,9% в третьей группе ($p_{1+2-3}>0,05$); искусственной инсеминации 3,1% в первой группе ($p_{1+2-3}>0,05$), после коррекции гормональными препаратами во второй группе – 9,7%, в первой и третьей группе таких пациенток не было ($p_{1-2+3}<0,05$). Обращает на себя внимание, что 27,7 % пациенток с бесплодием лечение не получали, при этом беременность наступила спонтанно, без какой-либо коррекции.

У пациенток первой и второй группы в отличие от пациенток третьей группы, чаще встречался сальпингоофорит, вагинит, миома матки и привычное невынашивание беременности, однако частота встречаемости была статистически незначимой. В таблице 4 представлены данные о гинекологической заболеваемости в группах исследования.

Таблица 4 - Гинекологические заболевания в группах исследования. В (%)

Нозология гинекологической патологии	1 группа n=65	2 группа n=31	4 группа n=34	Статистическая значимость
Бесплодие	21,5	12,9	5,9	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}<0,05^*$
Эктопия шейки матки	33,8	29,0	44,1	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$
Миома матки	10,8	12,9	5,9	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$
Патология эндометрия	1,5	3,2	2,9	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}>0,05$
Вагинит	35,4	45,2	29,4	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$
Сальпингоофорит	15,4	16,1	5,9	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$
НМЦ	7,7	19,4	11,8	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$
Привычное невынашивание беременности	7,7	6,5	0	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$

1. статистическая значимость в 1 и 2 группе;
 2. статистическая значимость в (1+2) и 3 группе;
- * - статистическая значимость $p<0,05$.

Таким образом, статистически значимо выше частота бесплодия в первой и второй группе, чем в третьей группе. Во второй группе значимо больше пациенток, у которых беременность наступила в результате гормонотерапии. При сравнении других гинекологических заболеваний значимых различий в частоте заболеваемости в группах исследования не выявлено.

Проведен сравнительный анализ соматической патологии в группах исследования. 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 ($p_{1-2+3}<0,05$). Также статистически значимо в

первой и второй группе чаще встречается пиелонефрит – 10,4% пациенток против 0% у пациенток без ИЦН ($p_{1-2+3}<0,001$). У пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря чаще встречался ПМК – 12,5% против 6,5% пациенток без ИЦН ($p_{1-2+3}>0,05$). У пациенток без ИЦН в анамнезе чаще встречался остеохондроз – 17,6% против 3,1% в первой и второй группе ($p_{1+2-3}<0,05$). По другим видам соматической патологии статистически значимых отличий в группах исследования не выявлено. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Частота соматической патологии в группах исследования. В (%)

Нозология соматической патологии	1 группа n=65	2 группа n=31	3 группа n=34	Статистическая значимость
Анемия	36,9	16,1	14,7	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}<0,05^*$
Хронический гастрит	10,8	16,1	14,7	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}>0,05$
Ожирение 1 ст.	9,2	9,7	11,8	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}>0,05$
Ожирение 2 ст.	1,5	6,5	0	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}>0,05$
Ожирение 3 ст.	1,5	3,2	0	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}>0,05$
Гипертоническая болезнь	9,2	9,7	8,8	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}>0,05$
Сахарный диабет	3,1	0	3,2	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}>0,05$
Пиелонефрит	9,2	12,9	0	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1+2-3}<0,001^*$
Варикозная болезнь	9,2	14,7	6,5	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$
Остеохондроз	4,6	0	17,6	1. $p_{1-2}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}<0,05^*$
ПМК	15,4	6,5	5,9	1. $p_{1-2+3}>0,05$ 2. $p_{1-2+3}>0,05$

1. статистическая значимость в 1 и 2 группе;
2. статистическая значимость в (1+2) и 3 группе;

* - статистическая значимость $p<0,05$.

3.2. Особенности течения данной беременности у пациенток в группах исследования

При поступлении в акушерский стационар пациентки первой и второй группы были статистически неразличимы по сроку гестации. Срок гестации был в диапазоне 19–27 недель и составил $22,8 \pm 2,2$ недели. Сравнительные данные о сроках гестации на момент госпитализации представлены на рисунке 9.

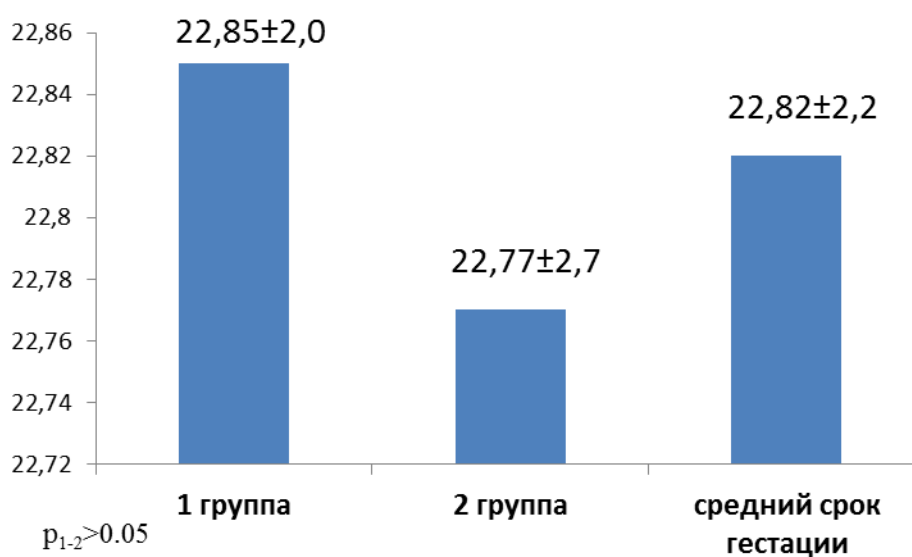


Рисунок 9 - Срок гестации в группах сравнения при поступлении в акушерский стационар.

При изучении особенностей течения беременности в группах сравнения отмечается достаточно высокая частота угрожающего самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности – 49,2% в первой группе, 32,3% во второй группе ($p_{1-2} > 0,05$), всего 43,8%; по данным исследований в общей популяции частота угрожающей потери беременности составляет от 8 до 20% [11].

Обращает внимание высокая частота угрозы прерывания беременности во втором триместре беременности в первой группе – 75,4% и второй группе – 87,1% ($p_{1-2}>0,05$). Во втором триместре у пациенток первой группы статистически значимо чаще встречалась анемия 36,9% против 12,9% второй группы ($p_{1-2}<0,05$). Анализ особенностей течения беременности показал, что в целом пациентки первой и второй группы статистически не были различимы (сравнительные данные представлены в таблице 6).

Таблица 6 - 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	$p_{1-2}<0,01^*$
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 исследования отмечается высокая частота госпитализаций (1 триместр, начало 2 триместра), то есть каждая третья беременная проходила стационарное лечение. В первой группе стационарное лечение получили 33,8% беременных, во второй – 34,3%. Показанием для госпитализации в большинстве случаев являлась угроза

прерывания беременности. Показания для госпитализации в период беременности в группах исследования представлены на рисунке 10.

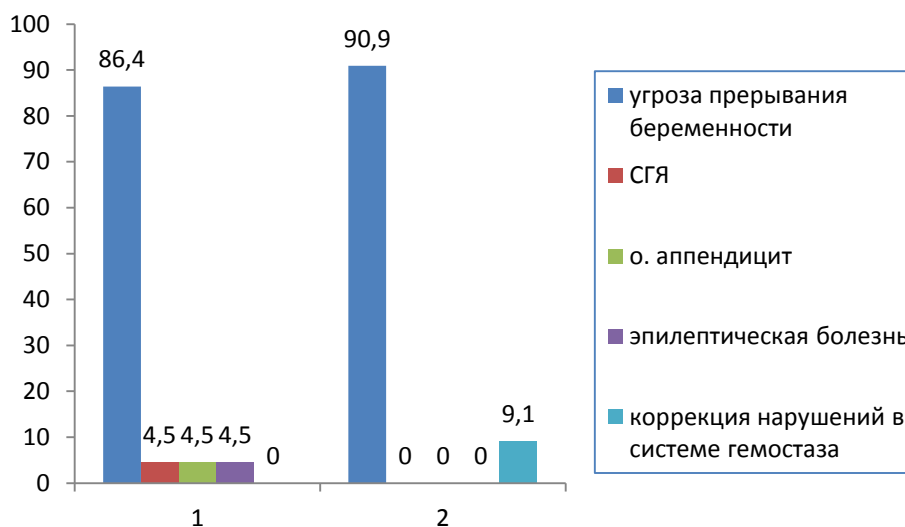


Рисунок 10 - Структура показаний для госпитализации во время беременности в 1 и 2 триместрах в группах исследования.

Обращает внимание тот факт, что во время данной беременности практически у каждой четвертой пациентки в 29,1% беременных первой и второй групп уже проводилась коррекция ИЦН различными методами (серкляж либо пессарий), 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 использована комбинация шва и акушерского пессария. Акушерский пессарий был преимущественным методом коррекции ИЦН в группах исследования по сравнению с другими методами ($p_{ш+п-п} < 0,01$), а также его применение преобладало во второй группе – 66,6% против 36,8% в первой группе ($p_{1-2} < 0,05$). Сравнительный анализ в группах исследования представлен на рисунке 11.

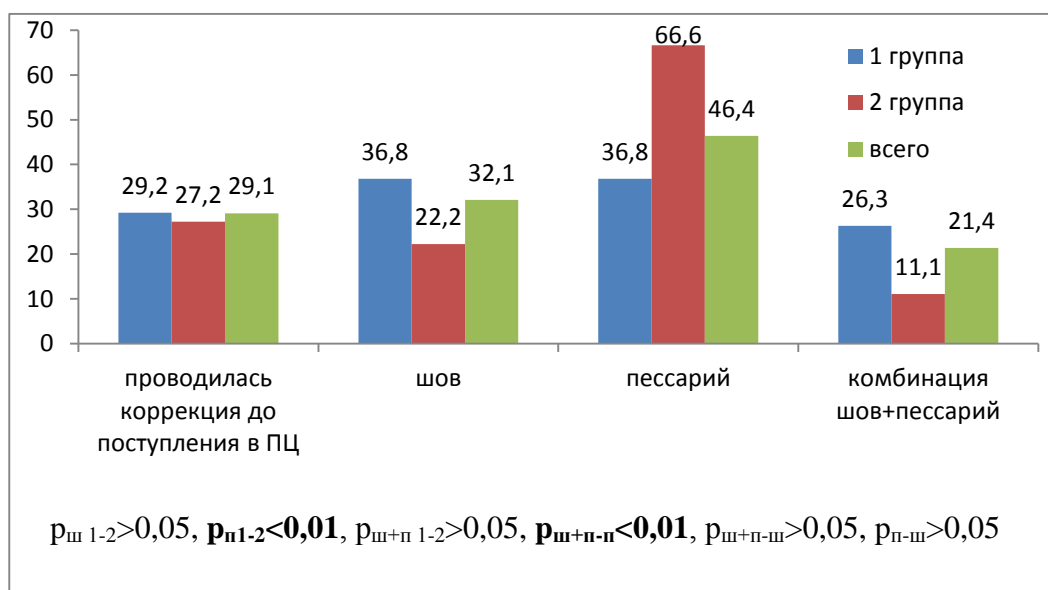


Рисунок 11 - Сравнительный анализ методов коррекции ИЦН у беременных в группах исследования до госпитализации в КККЦОМД. В (%).

При этом средний срок гестации у пациенток, которым проводилась коррекция ИЦН до поступления в перинатальный центр, составил $18,28 \pm 2,72$ в первой группе $17,25 \pm 2,87$ и во второй группе ($p_{1-2} > 0,05$).

Таким образом, можно резюмировать, что пациентки с ИЦН и пролабированием плодного пузыря были среднего репродуктивного возраста – $30,91 \pm 4,76$ лет, имели в анамнезе в среднем 3–4 беременности, которые статистически значимо чаще заканчивались абортами и самопроизвольными выкидышами, нежели реализовывались в роды. В качестве гинекологической патологии чаще встречалось бесплодие – 20,2%, а из соматической патологии – анемия в 30,2% случаев и пиелонефрит в 10,4% случаев. Во время протекающей беременности каждая третья пациентка госпитализировалась в стационар. При этом основным показанием для госпитализации явилась угроза прерывания беременности в 81,3% случаев. Также в 29,1 % случаев беременным проводилась коррекция ИЦН в сроке гестации 17,7 недель, при этом предпочтение отдавалось акушерскому пессарию в 46,4 % случаев. Высокую частоту неудач при коррекции ИЦН можно связать с нерационально выбранным методом коррекции ИЦН.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

4.1 Результаты ультразвукового исследования

Всем пациенткам, вошедшим в наше исследование, при госпитализации в отделение патологии беременности проводилось ультразвуковое исследование на аппарате экспертного класса VOLOSON EXPERT PRO, в том числе трансвагинальная цервикометрия с использованием датчика 6-8 мГц.

Исследование проводилось в положении лежа на спине, ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах, мочевого пузыря умеренного наполнения. Измерялась длина шейки матки от внутреннего зева до наружного зева шейки матки в мм в сагиттальной плоскости, также регистрировалось наличие расширения внутреннего зева, которое измерялось в мм. (Рисунок 12).



Рисунок 12 - Сонограмма трансвагинальной цервикометрии
(собственный материал).

Так, в первой и во второй группе исследования по данным TVСМ длина шейки матки на момент госпитализации была менее 15 мм у 76,9% пациенток первой группы и 74,2% второй группы ($p_{1-2}>0,05$). Полученные данные свидетельствуют о высоком риске наступления преждевременных родов, среднее значение длины шейки матки составило в первой группе $13,73\pm 5,99$ мм (95% ДИ 11,93;15,53), во второй группе – $14,75\pm 4,57$ мм (95% ДИ 12,60:16,89) ($p_{1-2}>0,05$). При ультразвуковом исследовании среднее значение ширины цервикального канала в области внутреннего зева в первой группе – $14,65\pm 6,65$ мм (95% ДИ 12,61:16,68), во второй группе – $16,01\pm 6,85$ мм (95% ДИ 15,89:22,30) ($p_{1-2}>0,05$). Исследуемые параметры длины шейки матки и расширения внутреннего зева статистически значимо не различались в сравниваемых группах.

4.2 Результаты лабораторных методов исследования

В нашем исследовании все пациентки проходили лабораторные исследования. С целью оценки гуморального ответа нами изучен уровень СРБ, лейкоцитов крови и ИЛ-6, ИЛ-8. В случае повышенных значений этих показателей пациентка исключалась из исследования, поскольку высокие значения СРБ, лейкоцитов и провоспалительных цитокинов являются маркерами реализации инфекционного процесса, в том числе ВАИ.

У всех пациенток обеих групп уровень лейкоцитов в крови при поступлении был в пределах нормативных значений. В первой группе беременных среднее значение уровня лейкоцитов составило $11,28 \pm 2,32 \times 10^9$ шт/л (95% ДИ 10,69; 11,86), во второй группе – $12,81 \pm 2,12 \times 10^9$ шт/л (95% ДИ 11,42; 14,45) ($p_{1-2} > 0,05$). Статистически значимых отличий уровня СРБ отмечено не было: в первой группе – $0,49 \pm 0,55$ мг/л (95% ДИ 0,33; 0,46), во второй группе – $0,41 \pm 0,84$ мг/л (95% ДИ 0,50; 2,23) ($p_{1-2} > 0,05$).

При исследовании цитокинового статуса, а именно ИЛ-6 (норма 0-7 пг/мл) и ИЛ-8 (норма 0- 34 пг/мл), показатели которых в исследуемых группах на момент госпитализации были в пределах нормативных значений и статистически не различались, среднее значение ИЛ-6 в первой группе составило $3,67 \pm 11,12$ пг/мл (95% ДИ -2,48; 9,83), во второй группе – $3,36 \pm 8,43$ пг/мл (95% ДИ -1,98; 8,84) ($p_{1-2} > 0,05$), ИЛ-8 в первой группе – $14,12 \pm 29,5$ пг/мл (95% ДИ 13,18; 41,44) против $15,94 \pm 10,65$ пг/мл (95% ДИ -2,26; 8,51) соответственно ($p_{1-2} > 0,05$).

Таким образом, по данным лабораторных показателей крови в обеих группах сравнения признаки воспалительного процесса отсутствовали.

4.3 Результаты микроскопических и бактериологических методов исследования.

Изучение состояния вагинального биотопа оценивалось с помощью бактериологического исследования методом масс-спектрометрии (бактериологическая лаборатория КККЦОМД, заведующая отделением лабораторной диагностики Н.К. Голубенко), забор материала осуществлялся во время первого вагинального осмотра при поступлении в акушерский стационар. Обращает на себя внимание, что у 35,4% пациенток в обеих группах при исследовании микрофлоры рост культуры микроорганизмов не получен. Наиболее часто при бактериологическом исследовании выделены условно-патогенные микроорганизмы с преобладанием кишечной флоры: *Enterococcus faecalis* – 17,7 %, *Escherichia coli* – 14,6 %, а также другие представители условно-патогенной микрофлоры, такие как *Candida albicans* – 7,3%, *Klebsiella pneumoniae* – 7,3%, *Staphylococcus haemolyticus* – 7,3%, *Staphylococcus hominis* – 5,2%, *Staphylococcus epidermidis* – 9,4%, *Gardnerella vaginalis* – 2,1%, *Streptococcus oralis* – 2,1% а рост нормальной микрофлоры в виде *Lactobacillus* был отмечен в 21,8% случаев.

Бактериологическое исследование вагинальной микрофлоры также включало бактериоскопию с предварительной окраской по методу Грама. Полученные мазки описывали согласно классификации Е.Ф. Кира (1995), в которой выделяют 4 типа: нормотип, промежуточный, дисбиотический тип и вагинит. Состояние нормоценоза характеризуется доминированием лактобактерий, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия, псевдогифов, наличием единичных лейкоцитов и эпителиальных клеток. При промежуточном типе биоценоза отмечается умеренное или незначительное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки.

Дисбиотический тип мазка характеризуется значительным уменьшением или полным отсутствием лактобацилл, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, наличием ключевых клеток, переменным количеством лейкоцитов, отсутствием или незавершенностью фагоцитоза. При вагините визуализируется полимикробная картина мазка, большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, наличие выраженного фагоцитоза, морфологический пейзаж воспалительного процесса. Так, нормальный тип и промежуточный тип мазка при поступлении имели лишь треть пациенток с ИЦН. Также обращает на себя внимание, что патологического типа мазка (дисбиотический и воспалительный) имели 49,4% пациенток первой и второй группы. Дисбиотические процессы наблюдались в 31,9% случаев, и статистически значимо преобладали над воспалительными изменениями в 17,5% ($p_{д-в} < 0,05$). Выявленные нарушения биоценоза влагалища потребовали назначения соответствующей санлирующей терапии: вагинальные таблетки «Тержинан» либо вагинальные суппозитории «Гексикон». Статистических различий по видам нарушений состояния биоценоза между сравниваемыми группами не получено ($p_{1-2} > 0,05$). Данные о результатах бактериоскопии в группах исследования представлены на рисунке 13.

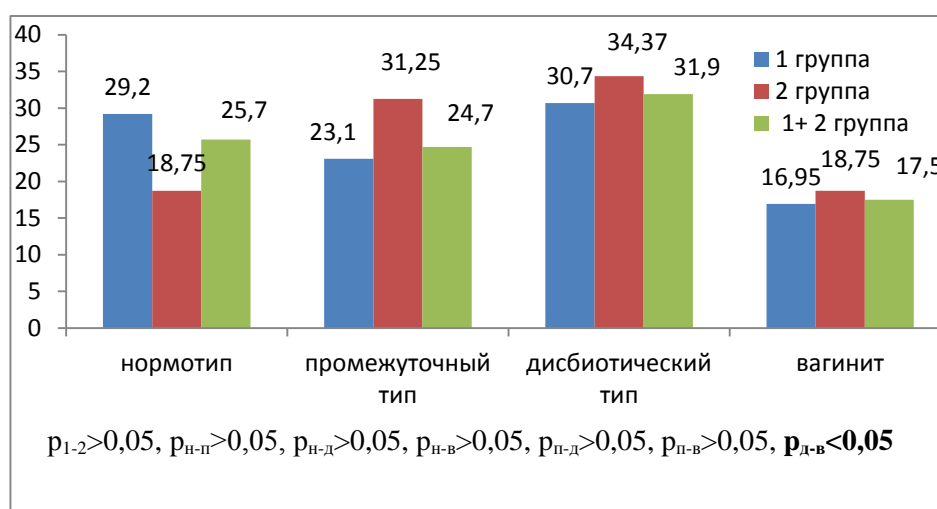


Рисунок 13 - Состояние вагинального биоценоза по данным бактериоскопии в группах исследования. В (%)

Полученные результаты состояния биоценоза влагалища свидетельствуют о высокой частоте воспалительных и дисбиотических состояний влагалища у беременных с ИЦН, что зачастую является предиктором развития преждевременных родов.

4.4 Результаты бактериологического исследования плаценты

Вероятность влияния инфекционного процесса в генезе ИЦН мы решили проверить результатами бактериологического исследования плаценты. После рождения плода в группах сравнения с поверхности плацент были взяты мазки для проведения бактериологического исследования и изучения спектра микробного обсеменения методом масс-спектрометрии. Обращает на себя внимание, что у 57,36 % женщин первой и второй группы исследования роста микрофлоры не получено. Вместе с тем наиболее часто выявлен рост следующих возбудителей: *Escherichia coli* – 14,3%, *Enterococcus faecalis* – 11,9%, *Staphylococcus epidermidis* – 11,9%. Полученные результаты согласуются 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. Данные о составе выделенных микроорганизмов представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Микробиом плаценты в группах исследования.

В (%)

Возбудитель	1 группа n=65	2 группа n=31	Статистическая значимость p
Роста микрофлоры нет	52,41	62,32	$p_{1-2} > 0,05$
<i>Escherichia coli</i>	23,27	8,87	$p_{1-2} > 0,05$
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,28	17,85	$p_{1-2} > 0,05$
<i>Streptococcus mitis</i>	0	4,48	$p_{1-2} > 0,05$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11,63	13,36	$p_{1-2} > 0,05$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5,55	0	$p_{1-2} > 0,05$
<i>Staphylococcus hominis</i>	5,87	0	$p_{1-2} > 0,05$

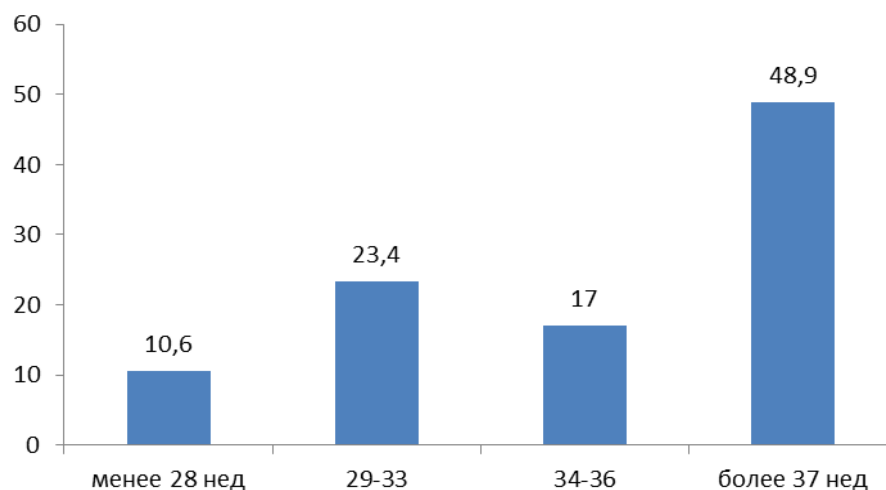
Таким образом, по микробиологическому составу вагинальной микрофлоры, статистических значимых различий в группах с равнения не выявлено.

ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АКТИВНОЙ И ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ ТАКТИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ИЦН И ПРОЛАБИРОВАНИЕМ ПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ

5.1. Сравнительный анализ акушерских показателей у беременных в группах сравнения

Анализируя полученные результаты после применения двух различных тактик ведения (активной (хирургической) и консервативной (медикаментозной)), мы обратили внимание, что количество проведенных дней в отделении патологии акушерского стационара было достоверно больше в первой группе, чем во второй группе – $17,69 \pm 12,87$ (95% ДИ 14,45;11,25) дней против $11,25 \pm 12,32$ (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% ($p_{1-2} < 0,001$). Отметим, что среди выписанных пациенток первой группы исследования беременность была пролонгирована до срока более 37 недель в 48,91 % (23 абс.) случаев; данный показатель был статистически различим по сравнению с другими гестационными сроками. Распределение сроков гестации на момент родов среди выписанных пациенток первой группы представлено на рисунке 14.

Следует отметить, что в 10,76 % случаев у пациенток (7 из 65 абс.), которым была выбрана активная хирургическая тактика, послеоперационный период осложнился несостоятельностью лигатур на шейке матки. Другие осложнения, как кровотечение во время коррекции либо нарушение целостности плодного пузыря, не было. Столь короткая продолжительность пребывания в стационаре у пациенток второй группы связана с тем, что у них развивались ПР.



- срок гестации менее 28 нед и более 37 нед ($p < 0,001$);
- срок гестации 29 -33 нед и более 37 нед ($p < 0,01$);
- срок гестации 34-36 нед и более 37 нед ($p < 0,01$).

Рисунок 14 - Распределение сроков гестации на момент родов среди выписанных пациенток (первая группа). В (%)

В первой группе пациенток средний срок гестации, в котором произошли роды, составил $33,74 \pm 4,81$ (95% ДИ 32,2;35,5) недель, а во второй группе – всего лишь $25,64 \pm 2,34$ (95% ДИ 24,90;26,54) недель ($p_{1-2} < 0,001$). Статистически значимо чаще во второй группе отмечались очень ранние и ранние преждевременные роды с рождением новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, при этом доношенных новорожденных в этой группе не было. Лишь в одном случае во второй группе беременность удалось пролонгировать до 34 недель, что составило 3,22% (таблица 8). В первой группе в 41,5% случаев были роды в доношенном сроке и только в 23,41 % случаев были роды до 27 недель беременности.

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

Таблица 8 - Структура родов в зависимости от срока гестации.

В (%)

Срок гестации, недель	Группы сравнения		Статистическая значимость
	Первая группа (n=65)	Вторая группа (n=31)	
до 27	23,41%	83,8%	$p_{1-2} < 0,001^*$
28 – 31	18,0%	12,9%	$P_{1-2} > 0,05$
32 – 34	17,61%	3,22 %	$p_{1-2} < 0,05^*$
35 – 36	8,90%	0	$p_{1-2} < 0,05^*$
37 и более	41,52%	0	$p_{1-2} < 0,001^*$

Способ родоразрешения в группах сравнения не мог существенно влиять на перинатальные результаты, так как статистически значимых различий по этому показателю в проведенном нами исследовании не установлено. Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения в первой группе составила 27,7 %, во второй группе – 22,6% ($p_{1-2} > 0,05$). Способы родоразрешения в группах исследования представлены на рисунке 15.

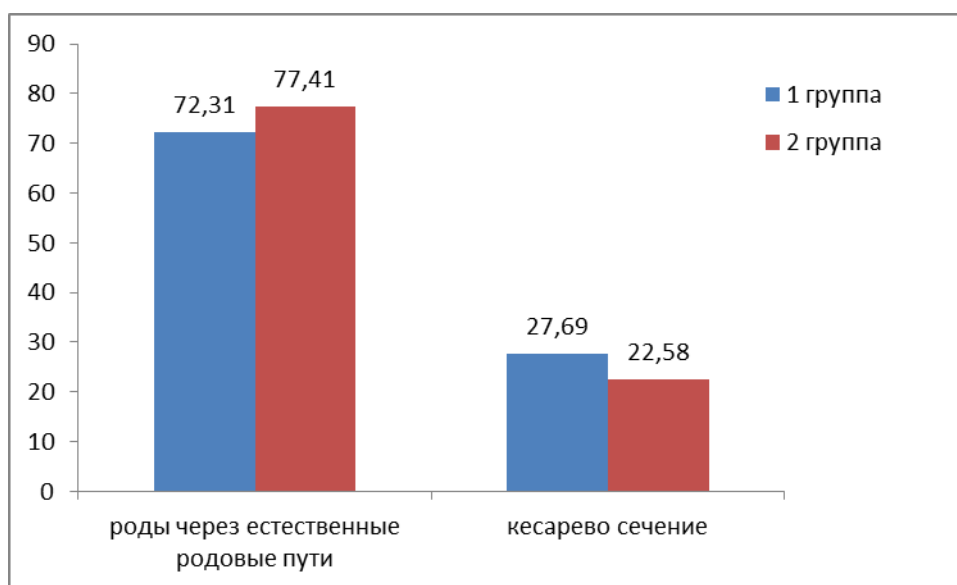


Рисунок 15 - Способы родоразрешения в группах сравнения.

В (%)

Наиболее частым показанием для родоразрешения путем операции кесарева сечения явилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), которая встречалась в обеих группах исследования: в первой – 10,76 % и во второй – 6,45 %, и не зависела от выбранной тактики ведения.

Данные о показаниях для операции кесарево сечение представлены в таблице 9. Следует отметить, что у пациенток в обеих группах сравнения не было массивных акушерских кровотечений (МАК). Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в исследуемых группах значительно выше, чем в общей популяции (0,4-1,4%), и, вероятно, связана с фактом пролабирования плодного пузыря, ВАИ и плацентарной недостаточностью [41].

Таблица 9 - Показания для операции кесарева сечения в группах исследования.

В (%)

Показания для операции кесарево сечение	1 группа (n=65)	2 группа (n=31)	Статистическая значимость
ПОНРП	10,7	6,4	$p_{1-2} > 0,05$
Ножное предлежание плода	3,1	3,2	$p_{1-2} > 0,05$
Плацентарная недостаточность, декомпенсация	3,1	3,2	$p_{1-2} > 0,05$
Длительное бесплодие, ВРТ	3,1	0	$p_{1-2} > 0,05$
Симфизопатия	1,5	0	$p_{1-2} > 0,05$
Поперечное положение плода	0	6,4	$p_{1-2} > 0,05$
Эпилепсия	1,5	3,2	$p_{1-2} > 0,05$
2 рубца на матке и более	1,5	0	$p_{1-2} > 0,05$
Категорический отказ от родов через естественные родовые пути	3,1	0	$p_{1-2} > 0,05$

Структура показаний для кесарева сечения несколько различалась в группах исследования. Так, во второй группе наиболее частым показанием явилось неправильное положение плода и ножное предлежание в 42,8 % случаев против

11,1 % в первой группе ($p_{1-2}>0,05$), что можно объяснить меньшим сроком гестации на момент родоразрешения. В то же время в первой группе одним из частых показаний явилось длительное бесплодие, ВРТ и отказ от родов через естественные родовые пути – 22,2%, а во второй группе таких пациенток не было ($p_{1-2}>0,05$). Это связано с тем, что родоразрешение проводилось в доношенном сроке беременности. Структура показаний для родоразрешения путем кесарева сечения представлена на диаграмме (рисунок 16).

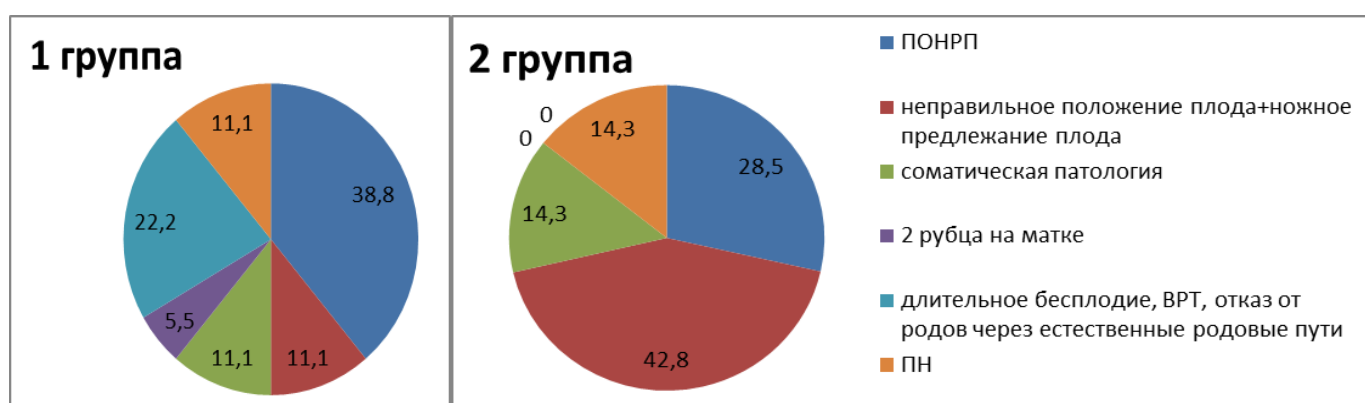


Рисунок 16 - Структура показаний для кесарева сечения в группах исследования. В (%)

Анализ акушерских осложнений на всех этапах ведения пациенток обеих групп сравнения (в родах и послеродовом периоде) показал отсутствие достоверных различий в частоте хориоамнионита, послеродового кровотечения, слабой и дискоординированной родовой деятельности, ПРПО. В то же время в группе пациенток, которым была выбрана консервативная тактика, достоверно чаще отмечались частично плотное прикрепление плаценты ($p_{1-2}<0,05$), быстрые и стремительные роды ($p_{1-2}<0,05$). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Частота и структура акушерских осложнений в группах сравнения.

В (%)

Показатели	Группы сравнения		Статистическая значимость
	Первая группа (n=65)	Вторая группа (n=31)	
Хориоамнионит	15,4	22,6	$p_{1-2} > 0,05$
Послеродовое кровотечение	1,9	0	$p_{1-2} > 0,05$
Частично плотное прикрепление плацента	1,9	16,1	$p_{1-2} < 0,05^*$
Стремительные и быстрые роды	11,3	29,0	$p_{1-2} < 0,05^*$
Дискоординация родовой деятельности	1,9	0	$p_{1-2} > 0,05$
Слабость родовой деятельности	1,9	0	$p_{1-2} > 0,05$
Преждевременный разрыв плодных оболочек	36,5	29	$p_{1-2} > 0,05$
Длительный безводный период	11,5	0	$p_{1-2} > 0,05$
Выпадение петель пуповины	0	6,5	$p_{1-2} > 0,05$

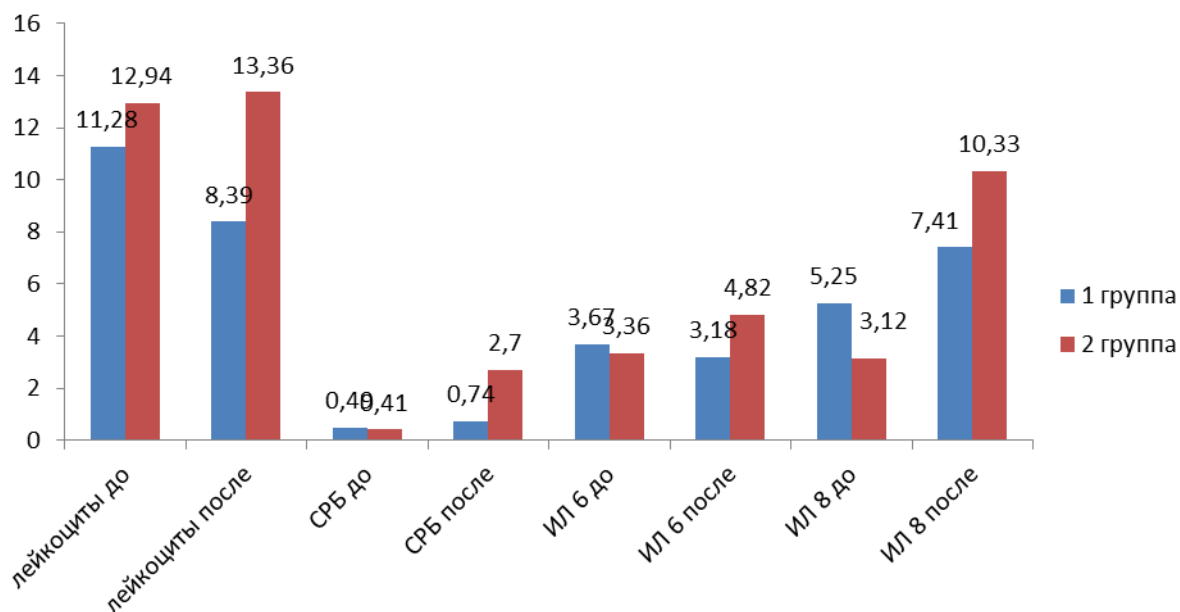
В целом при сравнительном анализе двух тактик ведения по акушерским показателям значительное преимущество имеет активная тактика ведения, поскольку позволяет увеличить длительность пролонгирования беременности в среднем на 7,7 недель, при этом срок гестации на момент родов значительно больше – $33,74 \pm 4,81$ недели против $25,64 \pm 2,34$ в группе с консервативной тактикой ведения. В случае активной тактики в 38,3% случаев удается продлить срок беременности до доношенного срока, а также при одинаковой частоте кесарева сечения в группах сравнения отмечается меньшее количество осложнений в родах и послеродовом периоде, таких как быстрые и стремительные роды и частичное плотное прикрепление плаценты. Аномалия прикрепления плаценты во второй группе дополнительно требовала проведения инвазивных вмешательств, таких как выскабливание полости матки/ручного отделения и выделения плацента и анестезиологического пособия.

5.2. Сравнение лабораторных маркеров воспалительного процесса в группах исследования

Ввиду высокого риска ВАИ при пролабировании плодного пузыря проведена сравнительная оценка таких маркеров воспалительного процесса, как уровень лейкоцитов крови, СРБ, ИЛ -6, ИЛ-8. Забор маркеров проводился при поступлении в акушерский стационар и при выписке из стационара, а также в случае развития родовой деятельности сразу после родов.

Отметим, что в первой группе статистически значимые изменения после лечения коснулись лишь уровня ИЛ-8 – до лечения $5,25 \pm 10,76$ пг/мл (95% ДИ -0,95;11,47), а после – $7,41 \pm 12,18$ пг/мл (95% ДИ 0,37;14,44) ($p_{\text{до-после}} < 0,05$), хотя сам показатель находился в пределах допустимых значений. Во второй группе после лечения отмечено значимое повышение в динамике ИЛ-6 $3,36 \pm 8,43$ (95% ДИ -1,98;8,72) до лечения против $4,83 \pm 9,57$ (95% ДИ -1,25;10,98) ($p_{\text{до-после}} < 0,05$) после лечения, также в динамике отмечено повышение ИЛ-8 – $3,12 \pm 8,48$ (95% ДИ -2,26; 8,51) до лечения против $10,33 \pm 11,55$ (2,98;17,67) и после лечения ($p_{\text{до-после}} < 0,05$). Данные представлены на рисунке 17.

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 ($p_{1-2} < 0,05$).



1 группа $p_{\text{СРБ до-после}}=0,53$, $p_{\text{лей до-после}}=0,45$, $p_{\text{ил6 до-после}}=0,08$, $p_{\text{ил8 до-после}}=0,04^*$,
 2 группа $p_{\text{СРБ до-после}}=0,22$, $p_{\text{лей до-после}}=0,75$, $p_{\text{ил6 до-после}}=0,02^*$, $p_{\text{ил8 до-после}}=0,02^*$,
 $p_{1-2 \text{ СРБ до}}=0,43$, $p_{1-2 \text{ СРБ после}}<0,001^*$, $p_{1-2 \text{ лей после}}=0,04^*$, $p_{1-2 \text{ ИЛ-6 до}}=0,43$, $p_{1-2 \text{ ИЛ-8 до}}=1,9$,
 $p_{1-2 \text{ ИЛ-6 после}}=0,08$, $p_{1-2 \text{ ИЛ-8 после}}=0,2$

Рисунок 17 - Маркеры воспалительного ответа в группах сравнения.

Данные изменения свидетельствуют о высокой частоте реализации ВАИ во второй группе исследования, что, вероятно, связано с инфицированием плодных оболочек, условно-патогенной микрофлорой влагалища.

5.3 Результаты гистологического исследование плаценты

Плаценты всех пациенток, вошедших в исследование и родивших в условиях КККЦОМД независимо от срока гестации, были подвергнуты гистологическому исследованию (Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро, заведующий отделением С.В. Шишигина). Обращает на себя внимание, что в первой группе исследования морфология плаценты в 36,9% случаев соответствовала нормальным показателям, а во второй группе лишь в 3,2% ($p_{1-2}<0,001$). Однако как в первой, так и во второй группе исследования отмечается высокая частота воспалительных изменений в плаценте различной степени выраженности – в первой группе 30,7% случаев против 54,8% во второй группе ($p_{1-2}<0,05$) исследования. Вызывает интерес статистически значимо высокая частота сочетания воспалительных изменений в плаценте с признаками хронической плацентарной недостаточности во второй группе – 41,9% против 16,9% в первой группе ($p_{1-2}<0,05$). Данные о видах нарушения морфологии плаценты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Особенности плаценты в группах сравнения.

В (%)

Нозология	1 группа (n=65)	2 группа (n=31)	Статистическая значимость
Нормальная морфология плаценты	36,9	3,2	$p<0,001^*$
Воспалительные изменения плаценты	30,7	54,8	$P<0,05^*$
Хроническая плацентарная недостаточность	15,3	3,2	$p>0,05$
Воспалительные изменения+ хроническая плацентарная недостаточность	16,9	41,9	$p<0,05^*$

При анализе характера воспалительных изменений в плаценте в группах исследования выявлено, что во второй группе частота децидуита составляет 58,6%, что больше в сравнении с первой группой ($p_{1-2}<0,05$), где децидуит встречается в 25 % случаев, а более тяжелые формы встречались приблизительно

с одинаковой частотой в обеих группах исследования и значимо не различались. Данные представлены на рисунке 18.

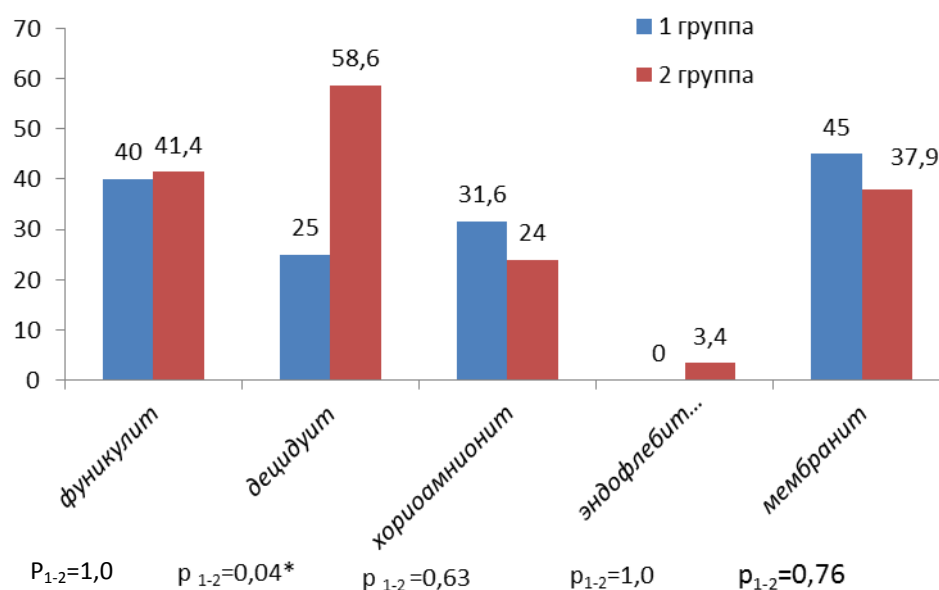


Рисунок 18 - Виды воспалительных изменений в плаценте в сравниваемых группах.

Таким образом, можно резюмировать, что у пациенток второй группы чаще наблюдаются воспалительные изменения в плаценте с реализацией в плацентарную недостаточность. Это, вероятно, связано с длительно присутствующим инфекционным агентом и манифестацией ВАИ. В то же время в первой группе статистически значимо в 36,9% случаев морфология плаценты соответствовала норме в отличие от второй группы, где норма регистрировалась всего в 3,2% случаев, что свидетельствует об эффективности цервикального «аварийного» серкляжа.

5.4. Сравнительный анализ перинатальных показателей у беременных в группах сравнения

Сравнительный анализ средней массы тела новорожденных, их оценка по шкале Апгар, ближайших и отдаленных неонатальных осложнений позволил установить существенные различия в группах сравнения.

В соответствии с более длительным временем пролонгирования беременности и большим гестационным сроком на момент родоразрешения средняя масса и рост новорожденных в первой группе были значительно больше, чем во второй группе, – $2200,08 \pm 1012,66$ (95% ДИ 1936,18; 2463,98) грамм и $815,25 \pm 313,52$ (95% ДИ 700,25; 930,25) грамм ($p_{1-2} < 0,001$) соответственно. Рост новорожденных составил $44,75 \pm 7,79$ 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 внимание высокая частота новорожденных с ЭНМТ во второй группе – 86,7%, что статистически значимо различимо по сравнению с первой группой – 16,4% ($p_{1-2} < 0,001$) (Рисунок 19).

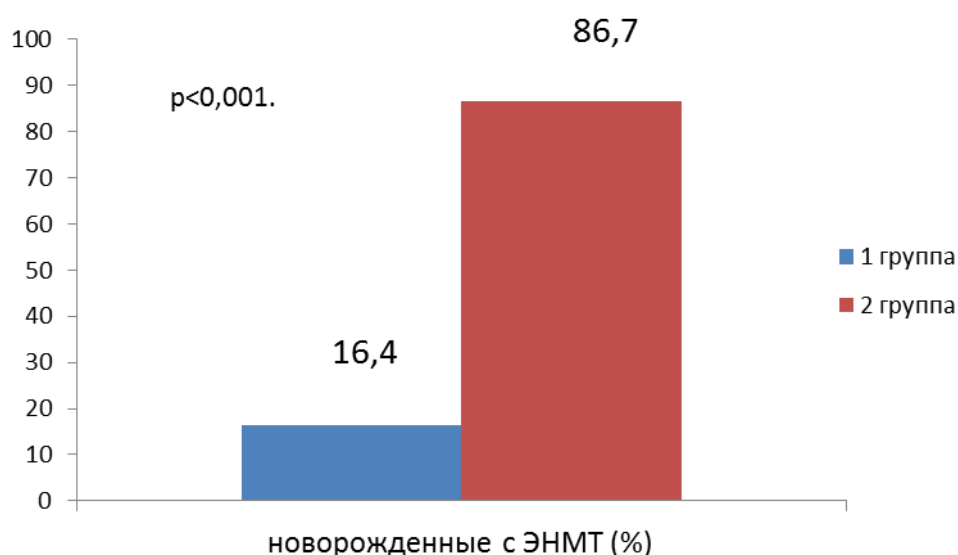


Рисунок 19 – Частота новорожденных с ЭНМТ в группах сравнения. В (%)

Нередко в первые минуты и дни жизни недоношенные дети нуждаются в дополнительной респираторной поддержке в связи с незрелостью легочной ткани.

При этом имеется прямая зависимость между частотой респираторного дистресс-синдрома и степенью недоношенности. В нашем исследовании новорожденные от матерей первой группы в 42,8 % случаев нуждались в респираторной поддержке с использованием искусственной вентиляции легких. В тоже время новорожденные от матерей второй группы в 100% случаев нуждались в переводе на искусственную вентиляцию легких ($p_{1-2}<0,001$). Также во второй группе отмечалась статистически значимо меньшая оценка по шкале Апгар на первой минуте. Медиана оценки новорожденных по шкале Апгар на первой минуте после рождения в первой группе составляла 7 [5:8] баллов, во второй группе – 2 [2:3] балла ($p_{1-2}<0,001$). При этом на пятой минуте среди живорожденных детей 95,2% второй группы были на ИВЛ и всего 20,3% детей первой группы ($p_{1-2}<0,001$).

При этом продолжительность ИВЛ также была различной в группах сравнения: медиана в первой группе составила 96 часов [48; 312] против 192 часов [44; 245] во второй группе ($p_{1-2}>0,05$). В нередких случаях использовались малоинвазивные методы вентиляции легких, такой как NCIPAP, продолжительность которого также была значительно меньше в первой группе исследования 75[60;240] против 122,5 [59,2;140,2] во второй группе ($p_{1-2}>0,05$). Однако статистически значимых различий не выявлено.

Частота перинатальных потерь у пациенток первой группы была значительно меньше, чем во второй группе – 9,3% (6 абс.) и 61,3% (19 абс.) соответственно ($p_{1-2}<0,001$). Во второй группе 47,3% детей погибли интранатально, 31,5 % детей погибли в раннем неонатальном периоде, а также были потери в течение месяца жизни – 21 % соответственно. В первой группе потери были значительно меньше и распределились по группам равномерно по 2 новорожденных в каждой категории. Данные представлены на рисунке 20.

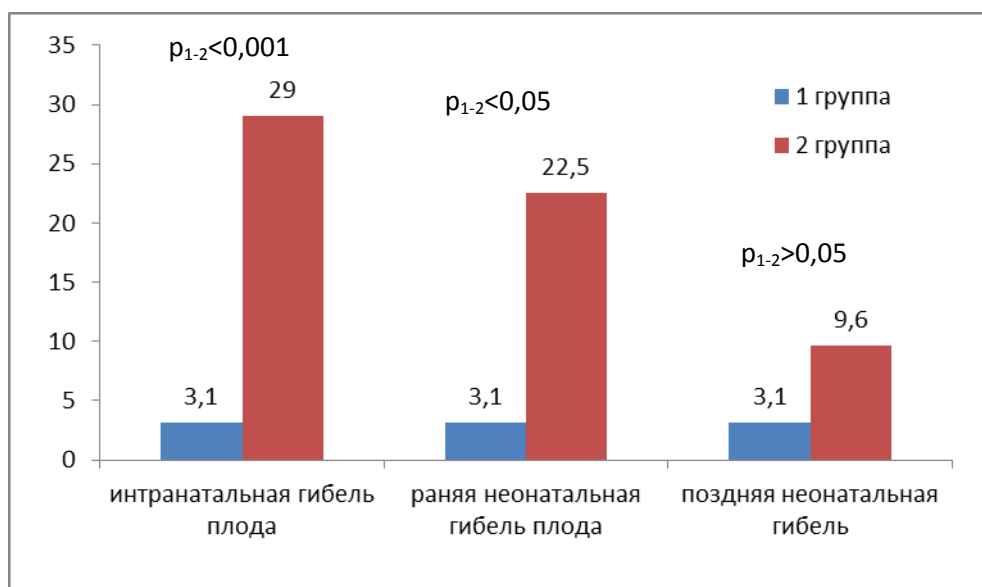


Рисунок 20 - Частота перинатальных потерь в группах сравнения.

В(%).

В обеих группах исследования показатель ранней неонатальной смертности (РНС) и перинатальной смертности (ПС) оказался высоким, однако во второй группе значения этих важных показателей приобретают значительный масштаб.

Расчет проводился по формулам 3, 4 [151]:

$$\text{РНС} = \frac{\text{число умерших 0–6 дней} \cdot 1000}{\text{число живорожденных}}, \quad (3)$$

$$\text{ПС} = \frac{\text{число умерших 0–6 дней} + \text{число мертворожденных} \cdot 1000}{\text{число родившихся живыми} + \text{число мертворожденных}}, \quad (4)$$

Показатель РНС и ПС в основном зависит от неблагоприятного материнского фона, особенностей родоразрешения и качества оказания реанимационной помощи. Так, если в первой группе исследования РНС составила 33,8%, то во второй – 583,3%, показатель ПС в первой группе составил 61,5 %, во второй – 516,1%.

Анализируя перинатальную заболеваемость новорожденных в обеих группах исследования, мы выявили, что заболеваемость среди детей второй группы была значительно выше, что обусловлено ЭНМТ и ОНМТ, а также

сопутствующим неблагоприятным материнским фоном. Так, во второй группе исследования статистически значимо была выше частота ВАИ, сепсиса, внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), респираторного-дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), пневмоторакса, гипоксически-ишемического поражения головного мозга и бронхо-легочной дисплазии (БЛД). Данные о патологии новорожденных представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Частота неонатальных осложнений у новорожденных в группах исследования. В (%)

Нозология неонатальной патологии	1 группа n=59	2 группа n=12	Статистическая значимость
Неонатальная желтуха	23,6	13,3	$p_{1-2} > 0,05$
Гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга	10,9	20	$p_{1-2} > 0,05$
Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга	1,9	20	$p_{1-2} < 0,05^*$
Родовая травма ШОП	1,8	0	$p_{1-2} > 0,05$
ВЖК	9,7	46,7	$p_{1-2} < 0,05^*$
Ретинопатия	10,9	40	$p_{1-2} > 0,05$
НЭК	1,8	0	$p_{1-2} > 0,05$
БЛД	9,9	33,3	$p_{1-2} < 0,05^*$
Менингит	1,8	0	$p_{1-2} > 0,05$
Вентрикулолейкомаляция	1,8	6,7	$p_{1-2} > 0,05$
Анемия	10,9	6,7	$p_{1-2} > 0,05$
Остеопения новорожденного	3,6	6,7	$p_{1-2} > 0,05$

Продолжение Таблицы 12

РДСН	27,7	73,3	p₁₋₂<0,01*
Врожденная пневмония	5,5	13,3	p ₁₋₂ >0,05
Разрыв печени	0	6,7	p ₁₋₂ >0,05
ВАИ	7,8	53,3	p₁₋₂<0,001*
Ишемическая нефропатия	1,8	0	p ₁₋₂ >0,05
Открытое овальное окно	10,9	0	p ₁₋₂ >0,05
Гидроцефалия	0	6,7	p ₁₋₂ >0,05
Пневмоторакс	0	13,3	p₁₋₂<0,05*
Сепсис	1,6	33,3	p₁₋₂<0,01*

Следует отметить, что практически все осложнения при своевременной диагностике и адекватном лечении в настоящее время являются курабельными с относительно благоприятным дальнейшим прогнозом.

Во второй группе пациенток, к которым применена консервативная тактика, преобладали глубоко недоношенные новорожденные, поэтому продолжительность пребывания этих детей на втором этапе выхаживания была статистически значимо большей по сравнению с аналогичным показателем во второй группе – 60,5±22,6 дней против 28,5±15,5 дней в первой группе, (p₁₋₂<0,01). Соответственно финансовые затраты лечебного учреждения на лечение новорожденных второй группыкратно превосходили затраты в первой группе. В дальнейшем все новорожденные наблюдались в специализированном кабинете катамнеза КККЦОМД.

Таким образом, на основе полученных результатов можно сделать вывод, что активная тактика ведения позволяет значительно улучшить перинатальный прогноз, поскольку позволяет перевести беременную на более курабельный срок гестации. Предлагаемая тактика за счет снижения общей заболеваемости новорожденных позволяет снизить продолжительность пребывания в стационаре

на неонатальной койке, что может увеличить оборот койки, а также снизить финансовые затраты учреждения. Активная хирургическая тактика позволяет значительно увеличить показатель выживаемости новорожденных – 90,7% против 38,7% в группе с консервативной тактикой, что в свете неблагоприятной демографической ситуации в нашей стране также играет немаловажную роль.

ГЛАВА VI. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИЦН

6.1. Факторы риска развития ИЦН, полученные на основании лабораторных и инструментальных данных

В настоящее время в медицине широко развивается прецизионный подход и ведется диагностический поиск маркеров с целью прогнозирования ИЦН на этапе планирования беременности с использованием современных информационных технологий.

Прогнозирование осложнений беременности на этапе предгравидарной подготовки является важной задачей, стоящей перед врачом амбулаторного звена, поскольку ИЦН нередко протекает без клинической симптоматики. Для оценки состояния шейки матки вне беременности и определения возможного риска развития ИЦН пациенткам первой и второй группы с ИЦН и пролабированием плодного пузыря вне состояния беременности через 1,0-2,0 года после родов была проведена TVСМ. В качестве параметров учитывалась длина шейки матки от внутреннего зева до наружного зева шейки матки в мм в сагиттальной плоскости и переднезадний размер шейки матки во фронтальной плоскости в мм. Группой сравнения явились женщины, входящие в третью (контрольную) группу, не имеющие в анамнезе ИЦН. Полученные данные представлены на рисунке 21.

По данным УЗИ, у пациенток первой и второй группы вне состояния беременности шейка матки была статистически значимо короче, чем у пациенток, не имеющих ИЦН, и составила $25,61 \pm 2,31$ мм (95%ДИ 25,04; 26,18) против $33,38 \pm 2,44$ мм (95%ДИ 32,52; 34,23) 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 шейки матки составила $20,98 \pm 2,25$ мм (95%ДИ 20,42; 21,54), а у пациенток без ИЦН в анамнезе – $24,02 \pm 2,26$ мм (95%ДИ 23,24; 24,81) ($p_{1+2-3} < 0,001$).

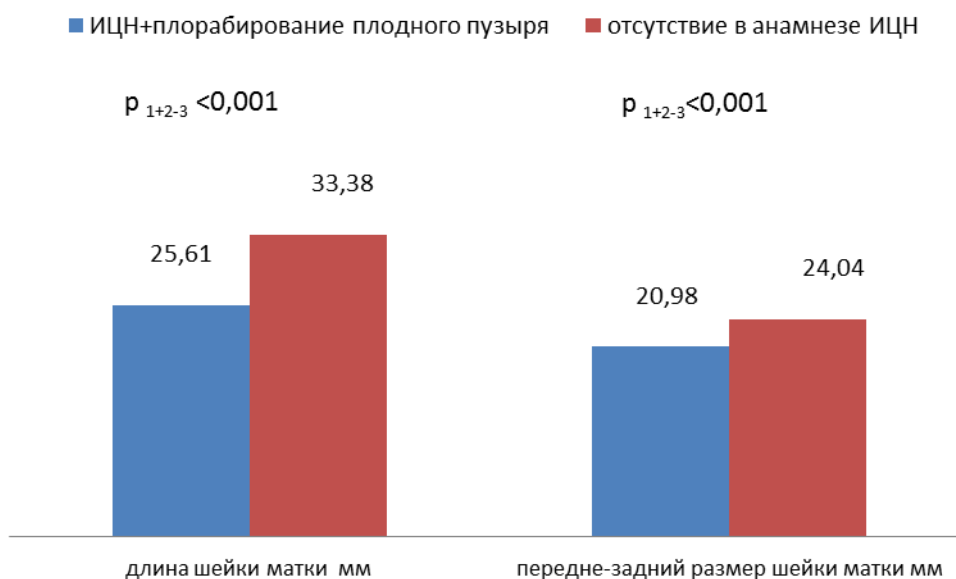


Рисунок 21 - Параметры цервикометрии в группах сравнения.

Таким образом, обнаружение «короткой шейки матки» вне беременности может служить маркером развития ИЦН в будущем.

В последние годы большое значение в развитии ИЦН принадлежит особенностям строения соединительной ткани, ее состоятельности и роли генетических мутаций, приводящих к частичной утрате необходимых механических свойств соединительной ткани, ее упругости и прочности.

С целью выявления возможного маркера синдрома НДСТ проведено обследование пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря и пациенток репродуктивного возраста, имеющих в анамнезе беременность и роды, при этом ИЦН отсутствовала (третья группа пациенток), на полиморфизм гена коллагена I типа – COL1A1. Нами исследован полиморфизм G2046T (международный код полиморфизма – rs1800012), аллели S/s-замена нуклеотида гуанина на тимин в некодирующей области гена, затрагивающий сайт связывания транскрипционного фактора Sp1. Данные представлены на рисунке 22.

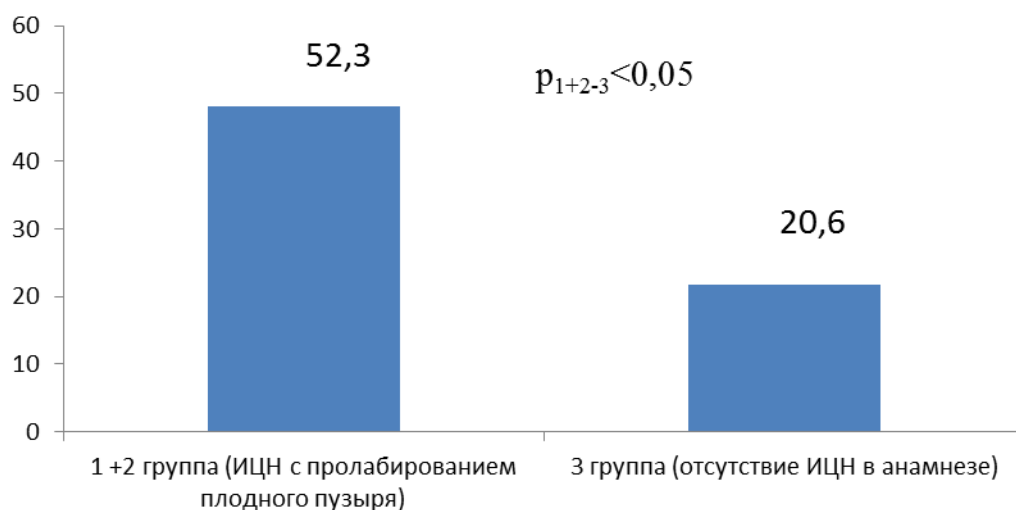


Рисунок 22 - Частота полиморфизма G2046T в группах исследования.
В (%)

У пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря полиморфизм гена COL1A1 встречался в 52,3%, что статистически значимо чаще, чем у пациенток 3 группы без ИЦН в анамнезе в 20,6% случаев ($p_{1+2-3} < 0,03$). Однако следует отметить, что полиморфизм G2046T наблюдался лишь в гетерозиготном состоянии (C/A), гомозигот не было ни в одной из групп.

Таким образом, имеющийся полиморфизм гена COL1A1 может служить фактором риска ИЦН и при определенных условиях может приводить к нарушению качества соединительной ткани шейки матки.

6.2. Прогнозирование развития ИЦН на основе метода логистической регрессии и нейронной сети

Для определения персонафицированного риска развития ИЦН нами использованы модели на основании пошагового метода логистической регрессии, а также нейронная сеть. Проанализированы недостатки и достоинства данных моделей путем сравнения полученных результатов с помощью математической модели, обладающей наилучшими прогностическими параметрами.

В процессе создания уравнения логистической регрессии из 55 показателей, включенных изначально в уравнение, по окончании разработки данной модели осталось только 5. При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.

Уравнение логистической регрессии представлено в виде уравнения, которое показывает зависимость прогнозируемого параметра от множества предикторов. Все количественные непрерывные и дискретные параметры представлялись в виде отдельного предиктора уравнения. Качественные признаки (категоральные параметры) представлены в виде данных, принимающих значение «1» – в случае наличия признака и «0» – в случае отсутствия признака. Результатом решения уравнения (формула 5) является значение y , при использовании которого а также решения уравнения (1) вычисляется индивидуальный риск развития ИЦН с пролабированием плодного пузыря у пациента:

$$icn = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad (5)$$

где icn – персональный риск развития ИЦН;

e – число Эйлера ($e=2,71828\dots$);

y – значение, полученное по результатам расчета уравнения логистической регрессии.

Полученное уравнение логистической регрессии позволяет рассчитывать значение (y), которое используется для расчета персонального риска развития ИЦН у пациентки с помощью формулы 1. При увеличении в 100 раз риск можно представить в процентах.

Параметры, включенные в уравнение логистической регрессии, на шаге 0, их коэффициенты и статистическая значимость представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Параметры, включенные в уравнение логистической регрессии, их коэффициенты и статистическая значимость.

Параметр	Ед. измерения	Коэффициент	Статистическая значимость p
1. Возраст	годы	9,983	0,002
1. Количество беременностей	кол-во	14,215	0,001
2. Роды	кол-во	3,544	0,060
3. Аборты	кол-во	8,257	0,04
4. Самопроизвольный выкидыш	кол-во	5,172	0,023
5. Преждевременные роды	кол-во	0,142	0,707
6. Внематочная беременность	кол-во	0,993	0,319
7. Неразвивающаяся беременность	кол-во	0,697	0,404
8. Перинатальные потери	кол-во	0,529	0,467
9. Бесплодие искусств. инсеминация	Да-нет	1,105	0,293
10. Бесплодие ЭКО.	Да-нет	1,962	0,161
11. Бесплодие	Да-нет	4,325	0,038
12. Эктопия_ шейки матки	Да-нет	0,586	0,444
13. СПКЯ	Да-нет	0,529	0,467

Продолжение Таблицы 13

14. Миома матки	Да-нет	0,142	0,707
15. Киста яичника	Да-нет	9,909	0,002
16. Патология эндометрия	Да-нет	0,199	0,656
17. Вагинит в анамнезе	Да-нет	0,165	0,685
18. Эндометрит	Да-нет	1,355	0,244
19. Эндометриоз	Да-нет	5,728	0,017
20. Тубэктомия в анамнезе	Да-нет	0,187	0,665
21. Аднексит	Да-нет	2,053	0,152
22. Привычное невынашивание	Да-нет	2,857	0,091
23. НМЦ	Да-нет	0,381	0,537
24. Трихомониаз в анамнезе	Да-нет	0,547	0,460
25. Уреаплазменная инфекция в анамнезе	Да-нет	0,004	0,948
26. Хламидиоз в анамнезе	Да-нет	0,199	0,656
27. Седловидная матка	Да-нет	0,547	0,460
28. Несостоятельность мышц тазового дна	Да-нет	0,547	0,460
29. Анемия	Да-нет	4,575	0,032
30. Хронический гастрит	Да-нет	0,118	0,732
31. Ожирение 1 ст	Да-нет	0,381	0,537
32. Ожирение 2 ст	Да-нет	0,547	0,460
33. Ожирение 3 ст	Да-нет	0,547	0,460
34. Гепатит В	Да-нет	1,868	0,172
35. Гепатит С	Да-нет	1,676	0,195
36. Гепатит неясной этиологии	Да-нет	0,547	0,460
37. Гипертоническая болезнь	Да-нет	0,022	0,882
38. Пиелонефрит	Да-нет	2,857	0,091
39. Варикозная болезнь	Да-нет	0,586	0,444

Продолжение Таблицы 13

40. Миастения	Да-нет	0,004	0,948
41. Хронический холецистит	Да-нет	0,957	0,328
42. ЖКБ	Да-нет	0,056	0,814
43. Гиперметропия	Да-нет	1,868	0,172
44. Миопия	Да-нет	6,911	0,009
45. Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	Да-нет	1,868	0,172
46. Заболевания щитовидной железы	Да-нет	0,851	0,356
47. Хронический бронхит	Да-нет	1,355	0,244
48. Остеохондроз	Да-нет	4,352	0,037
49. Наследственная и приобретённая тромбофилия	Да-нет	0,407	0,524
50. Эпилепсия	Да-нет	1,105	0,293
51. Сахарный диабет	Да-нет	1,105	0,293
52. Нарушение ритма сердца и проводимости	Да-нет	1,355	0,244
53. Пропалс митрального клапана	Да-нет	2,053	0,152
54. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	Да-нет	0,392	0,531
55. Порок сердца	Да-нет	0,547	0,460
56. Гипотиреоз	Да-нет	0,199	0,656
57. Заболевания мочеполовой системы	Да-нет	3,586	0,166
58. Дискинезия желчевыводящих путей	Да-нет	0,004	0,204
59. Заболевания кишечника	Да-нет	0,547	0,172
60. Цервикометрия вне беременности (длина цервикального канала)	мм	70,003	0,948
61. Передне-задний размер шейки матки	мм	33,014	0,460
62. Дефект гена коллагена 1	Да-нет	9,557	0,000
63. Константа		-0, 614	0,004

Как видно из таблицы, при определении индивидуального риска развития ИЦН учитывался не только акушерско-гинекологический анамнез, а также соматические заболевания и результаты инструментального исследования TVCM вне беременности и лабораторные данные (полиморфизм гена COL1A1). Коэффициенты, снижающие риск развития данного осложнения, не были выявлены. На «0» шаге процент прогноза составил всего 64,9%

Далее на «5» шаге осталось всего 5 переменных. Адекватность такой модели среди уравнений с другими параметрами была максимальной: площадь под характеристической кривой составила 0,979. Общий процент верно классифицированных пациентов составил 97,9%, то есть ошибка классификации пациентов на наличие риска ИЦН и отсутствие риска ИЦН составила 2,1 %. Переменные в уравнении шаг «5» представлены в таблице 14.

Использование полученного регрессионного уравнения для определения индивидуального риска развития ИЦН можно продемонстрировать на следующем примере (данные представлены в таблице 14). Так, к нам обратилась пациентка 35 лет, которая планирует беременность. Необходимо было рассчитать риск развития ИЦН. Количественные данные представлены в виде вещественных чисел, а качественные в виде «1» или «0». Константа – это постоянное значение для любой пациентки (таблица 15).

Таблица 14 - Переменные в уравнении логистической регрессии методом шаг вперед (шаг «5»).

Параметр	Ед. измерения	Коэффициент	Статистическая значимость p
Возраст	годы	1,055	0,174
Бесплодие (инсеминация)	Да/нет	-63,770	0,998
Эктопия шейки матки	Да/нет	17,753	0,220
Сальпингоофорит	Да/нет	31,142	0,315

Продолжение Таблицы 14

Цервикометрия вне беременности (длина цервикального канала)	мм	6,177	0,184
Константа		-229,145	0,180

Таблица 15 - Пример расчета риска развития ИЦН методом логистической регрессии.

Параметр	Ед. измерения	Значение
Константа		-229,145
Возраст	годы	35
Бесплодие инсеминация	Да/нет	1
Сальпингоорит	Да/нет	1
Эктопия шейки матки	Да/нет	1
Цервикометрия (длина шейки матки вне беременности)	мм	25

Используя имеющиеся параметры путем суммирования произведений этих данных с соответствующими им коэффициентами и константы, мы рассчитали параметр (y) и формулы (6) рассчитывается риск развития ИЦН.

$$y = -229,145 + (1,055 * 35) + (-63,770 * 1) + (17,753 * 1) + (31,142 * 1) + (6,177 * 25) = -52,68, \quad (6)$$

Далее – в-слив параметр (y) и формулы (1) рассчитывается риск персонифицированный риск развития ИЦН (формула 7).

$$icn = \frac{1}{1 + 2,7182^{-964,38}} = 1, \quad (7)$$

Для более удобной интерпретации результата данное значение необходимо увеличить в 100 раз. В итоге риск развития ИЦН с представленными нами параметрами составляет 100 %.

Сложность математических расчетов не позволяет врачу акушеру-гинекологу во время приема без значительной потери времени оценить риск развития ИЦН с помощью этой методики.

Для оценки факторов риска развития ИЦН был апробирован метод нейронной сети. Модель классификации пациентов на наличие риска ИЦН и его отсутствие с использованием нейросетевых технологий производилась путем проведения 68 интераций обучения нейронной сети. После каждой интерации проводился анализ чувствительности нейронной сети, по результатам которого наименее значимые параметры были исключены из обучения на следующей интерации.

После исключения всех малозначимых и незначимых параметров, значимыми осталось только 6. При выборе структуры нейросети наилучшим результатом и оптимальными параметрами была выбрана нейронная сеть следующей конфигурации: входной слой составил 6 нейронов, содержащая 1 скрытый слой, количество единиц в скрытом слое – 3, а выходной слой состоял из 2 нейронов. Наилучшей функцией активации скрытых нейронов был гиперболический тангенс (формула 8):

$$f(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}}, \quad (8)$$

где, $f(x)$ – значение выходного сигнала нейрона;

e – число Эйлера;

x – значение параметра полученного после сумматора нейрона.

Функцией активации выходного слоя – функция Softmax определяется по формуле 9:

$$f(x) = \frac{e^x}{\sum_i e^{x_i}}, \quad (9)$$

где, $f(x)$ – значение выходного сигнала нейрона;

e – число Эйлера;

x – значение параметра полученного на выходном нейроне;

i – номер выходного нейрона.

Схематичное изображение полученной нейронной сети представлено на рисунке 23.

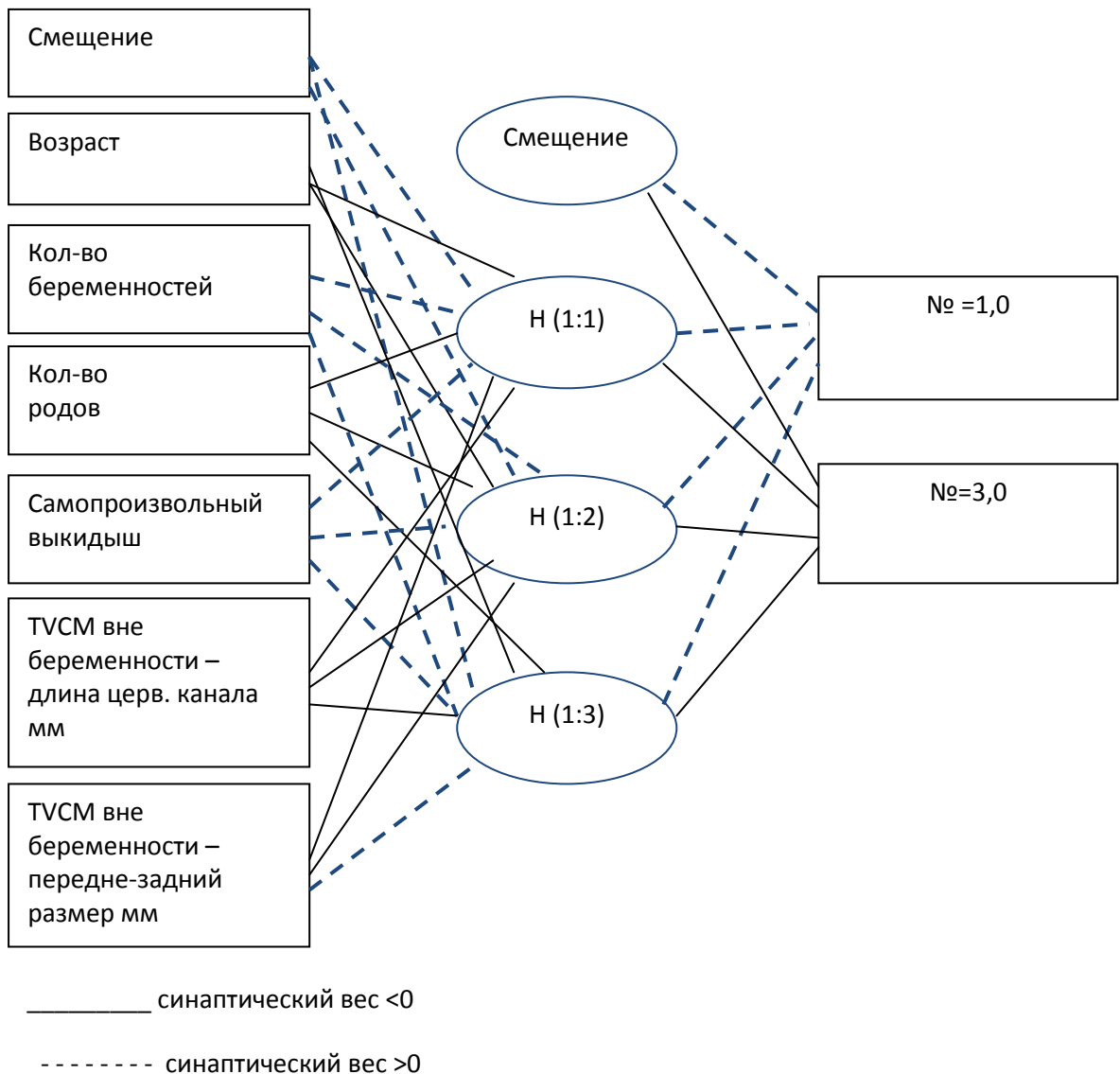


Рисунок 23 - Схема полученной нейронной сети.

Удельный вес верной классификации данной сети составил 100%. Ошибка классификации – 0%.

Наиболее важным параметром, полученным с помощью нейросети, является цервикометрия вне беременности. Так, данный параметр имел наибольшее значение нормализованной важности – 100%. Остальные параметры имели следующие значения нормализованной важности: 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 важные, чем представленные выше факторы. Стоит отметить, что наиболее значимые факторы, выбранные нейросетью, не требуют проведения инвазивных манипуляций и обследований, а также особого медицинского оборудования и оснащения.

Данные представлены на рисунке 24.

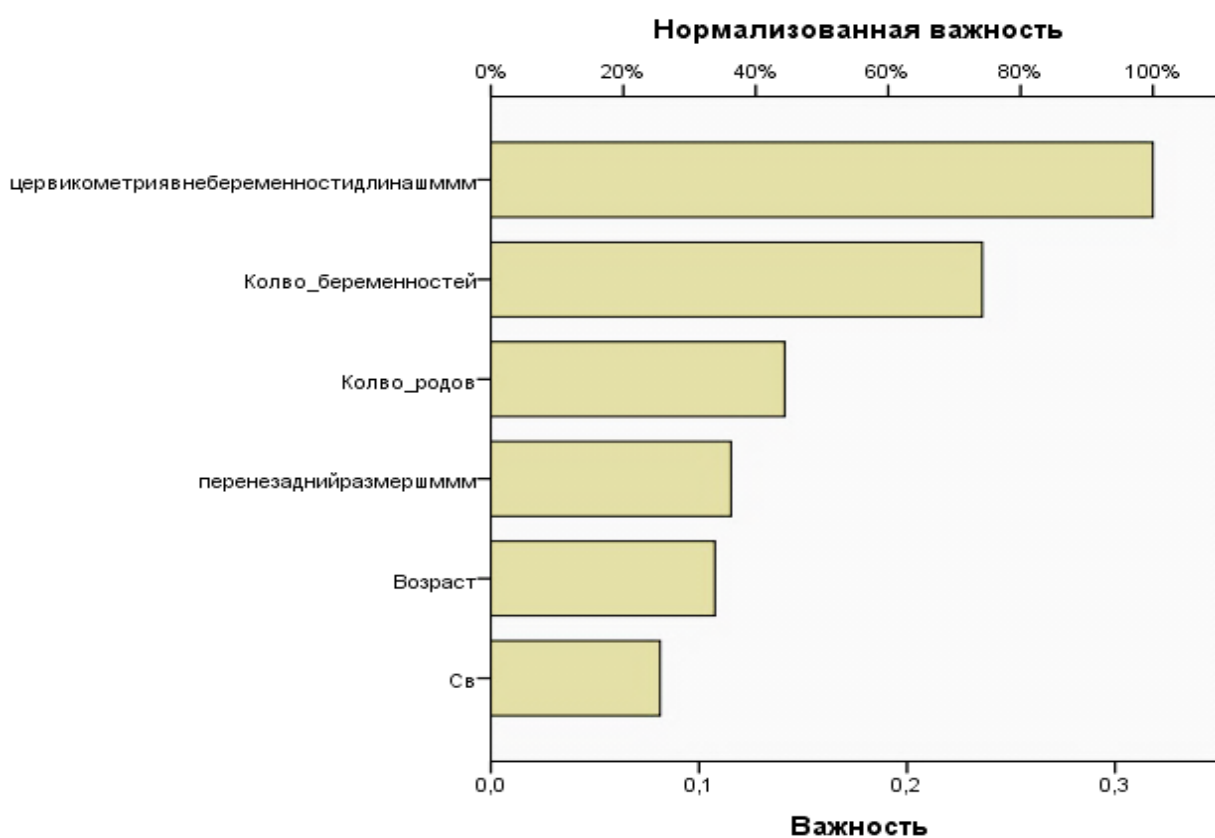


Рисунок 24 - Значимые факторы риска развития ИЦН полученные с помощью нейросетевой модели.

Оба метода – как логистическая регрессия, так и нейронная сеть – показали высокую эффективность в прогнозировании развития ИЦН. Следует отметить, что чувствительность и специфичность у нейросети равна 100 %. В связи с этим данная модель обладает наибольшим числом достоинств и является предпочтительной.

6.3. Разработка автоматизированной системы с использованием компьютерной технологии для оценки индивидуального риска развития ИЦН

Принцип работы автоматизированной системы для определения риска развития ИЦН основан на данных, полученных при обучении нейросети, и включает в себя шесть признаков с различными степенями нормализованной важности, полученных в ходе прогнозирования. Схематично принцип работы можно представить следующим образом (рисунок 25).



Рисунок 25 - Схема автоматизированной системы определения группы риска по развитию ИЦН.

Интерпретация индивидуального риска зависит от полученного процента прогноза, который был ранжирован следующим образом: 0–29% – низкий риск развития ИЦН, 30–69% – средний риск развития ИЦН, более 70% – высокий риск развития ИЦН. Специфичность работы нейронной сети в автоматизированной системе составила 100% (95% ДИ 89,8;100), чувствительность – 100% (95% ДИ 99,4;100), точность – 100% (95% ДИ 97,2;100).

Автоматизированная система реализована в виде программы для ЭВМ «ICN Risk» (Свидетельство Федеральной службы по интеллектуальной собственности № 2019660059 от 30.07.2019), разработанной в среде Borland Delphi 7. Стартовое окно программы представлено на рисунке 26.

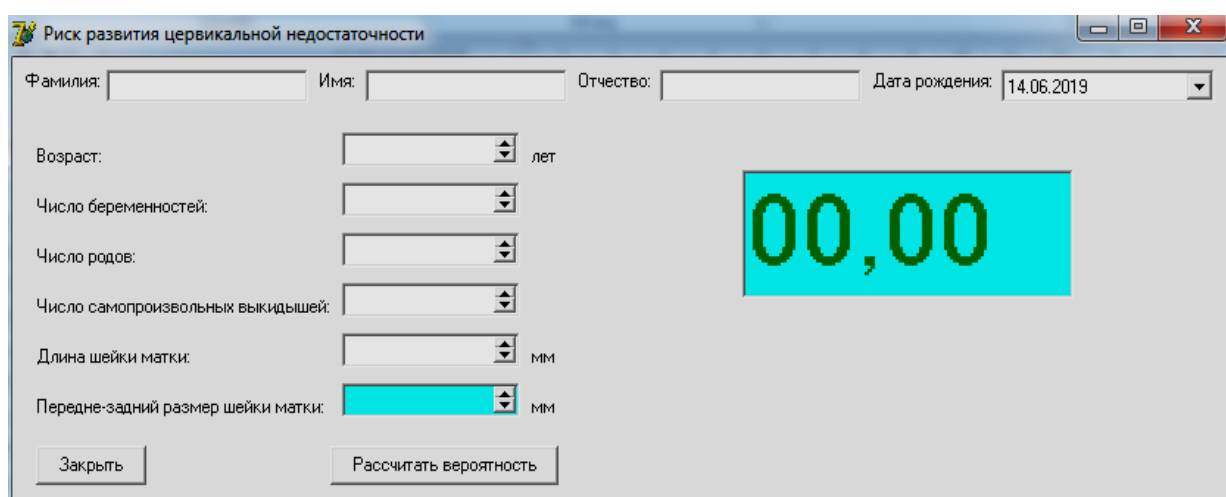
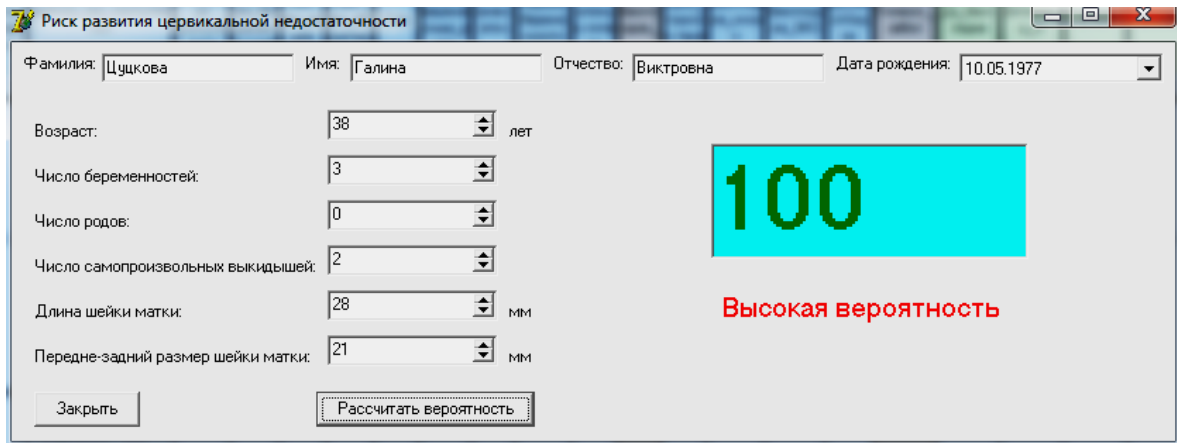


Рисунок 26 - Стартовое окно программы ICN Risk.

После ввода необходимых идентификационных характеристик пациентки и нажатия окна можно рассчитать вероятность, программа определяет персональный риск развития ИЦН.

Далее программа была протестирована ретроспективно на пациентках нашего исследования. Пример определения риска представлен на рисунке 27. Данные о пациентке из базы данных – анкета № 15.



Риск развития цервикальной недостаточности

Фамилия: Цуцкова Имя: Галина Отчество: Виктровна Дата рождения: 10.05.1977

Возраст: 38 лет

Число беременностей: 3

Число родов: 0

Число самопроизвольных выкидышей: 2

Длина шейки матки: 28 мм

Передне-задний размер шейки матки: 21 мм

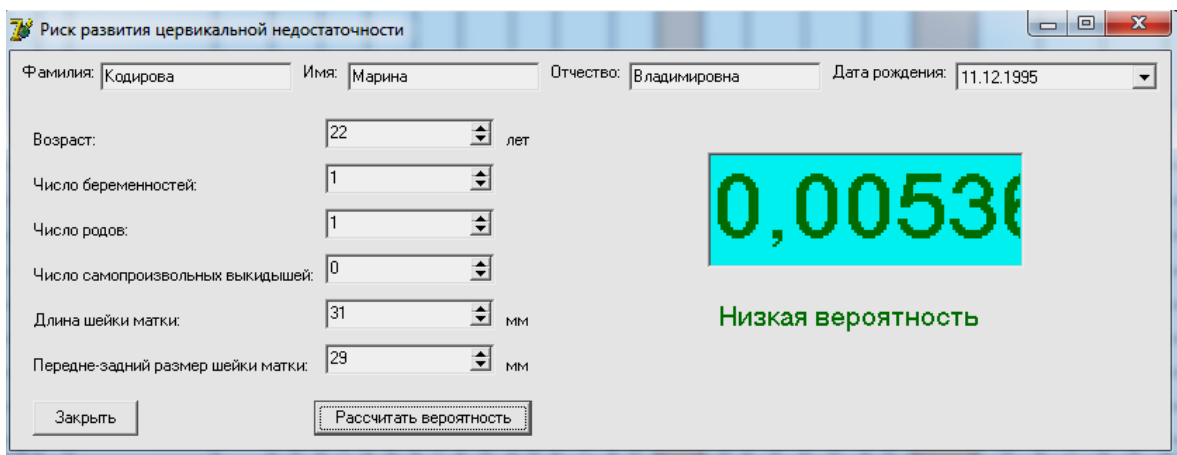
100

Высокая вероятность

Закреть Рассчитать вероятность

Рисунок 27 - Пример расчета индивидуального риска (пациентка из базы данных № 15 группа 1).

На рисунке 28 представлен пример расчета риска у пациентки из третьей группы (анкета № 108).



Риск развития цервикальной недостаточности

Фамилия: Кодирова Имя: Марина Отчество: Владимировна Дата рождения: 11.12.1995

Возраст: 22 лет

Число беременностей: 1

Число родов: 1

Число самопроизвольных выкидышей: 0

Длина шейки матки: 31 мм

Передне-задний размер шейки матки: 29 мм

0,0053%

Низкая вероятность

Закреть Рассчитать вероятность

Рисунок 28 - Пример расчета индивидуального риска (пациентка из базы данных № 108 группа 3).

Использование подобной автоматизированной системы определения индивидуального риска ИЦН позволит оптимизировать и значительно повысить эффективность профилактики самой тяжелой формы ИЦН – пролабирование плодного пузыря. 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.

ГЛАВА VII. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с целями и задачами исследования были изучены клиничко-анамнестические данные 130 женщин, из них 96 – беременные с ИЦН и пролабированием плодного пузыря и 34 женщины репродуктивного возраста, у которых в анамнезе были роды, но не было ИЦН. Нами были выявлены лабораторные и инструментальные факторы ИЦН, проанализирована роль ВАИ в зависимости от выбранной тактики ведения и проведен сравнительный анализ акушерских и перинатальных исходов в группах сравнения. Полученные данные позволили выделить факторы риска по развитию ИЦН. С помощью созданной автоматизированной компьютерной системы для ЭВМ «ICN risk», позволяющей на амбулаторном этапе учитывать риск развития ИЦН при составлении персонифицированной программы по предгравидарной подготовке.

Беременные с ИЦН и пролабированием плодного пузыря были разделены на 2 группы: в первую группу включены 65 женщин, к которым применена активная (хирургическая) тактика; ко второй группе отнесены 31 женщина, к которым применена консервативная (медикаментозная) тактика. Активная тактика заключалась в хирургической коррекции ИЦН по методу MacDonald мерсисеновой лентой с предварительной трансабдоминальной амниоредукцией под ультразвуковой навигацией, а также с тугим наполнением мочевого пузыря теплым физиологическим раствором хлорида натрия. Непосредственно на этапе наложения шва в цервикальный канал вводился катетер Фолея с раздутой манжетой. Весь комплекс описанных мероприятий был проведен с целью минимизации риска ятрогенной травматизации плодного пузыря во время серкляжа. Пациенткам второй группы с ИЦН (группы сравнения) и пролабированием плодного пузыря проведена медикаментозная терапия, как и пациенткам первой группы исследования, которая включала курс ПДСП

(дексаметазон 24 мг/курс), сохраняющую терапию (вагинальный прогестерон 200-400 мг в сутки) и антибактериальную терапию (цефалоспорины 3 поколения, аминопеницилины) а также режим bed-rest.

Все пациентки, вошедшие в исследование, находились в одном возрастном периоде, средний возраст женщин первой группы составил $30,92 \pm 4,73$ во второй группе – $30,91 \pm 4,91$, в третьей группе – $34,5 \pm 5,0$ лет ($p_{1-2-3} < 0,05$).

При анализе паритета в группах исследования пациентки с ИЦН и пролабированием плодного пузыря в анамнезе имели большее количество беременностей – $3,9 \pm 2,3$; $3,0 \pm 2,2$ ($p_{1-2} > 0,06$) в первой и второй группах соответственно против $2,0 \pm 1,3$ в третьей группе ($p_{1+2-3} < 0,001$), при этом беременности статистически значимо чаще заканчивались абортами и самопроизвольными выкидышами, значительно реже беременность реализовывалась в роды – в первой группе $0,93 \pm 0,96$, во второй группе – $0,64 \pm 0,75$ ($p_{1-2} > 0,05$) против $1,3 \pm 0,68$ ($p_{1+2-3} < 0,01$) в третьей группе.

Это еще раз доказывает, что один из механизмов способствующий ИЦН – травматизация области внутреннего зева при проведении кюрретажа полости матки.

При изучении анамнестических данных мы обратили внимание, что высокая частота бесплодия в первой и второй группе исследования всего 18,8%, статистически значимо этот показатель был меньше у женщин в третьей группе 5,9% ($p_{1+2-3} < 0,05$). Таким образом, пациентки с ИЦН и пролабированием плодного пузыря имеют отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Анализ соматической патологии у пациенток с ИЦН и пролабированием плодного пузыря показал, что анемией чаще страдают женщины в 30,2% случаев, в то время как в группе без ИЦН в анамнезе – всего в 14,7% случаев ($p_{1+2-3} < 0,05$) пиелонефритом 10,4% против 0% ($p_{1+2-3} < 0,001$).

При поступлении в акушерский стационар у пациенток первой и второй группы средний срок гестации был в диапазоне 19 – 27 недель и составил $22,8 \pm 2,2$ недели ($p_{1-2} > 0,05$). При анализе особенности течения данной беременности

оказалось, что высокая частота угрозы прерывания беременности наблюдается в первом и во втором триместрах в обеих группах сравнения. В первом триместре всего 43,8%, а во втором триместре 79,2%, что значительно выше, чем в общей популяции, которая составляет от 8 до 20%. В группах сравнения отмечалась высокая частота госпитализаций, каждая третья беременная получала стационарное лечение: 33,8% беременных в первой группе; 34,3% – во второй группе. Во время данной беременности почти у каждой четвертой пациентки в 29,1% случаях уже проводилась коррекция ИЦН различными методами (серкляж либо пессарий), 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 использована комбинация шва и акушерского пессария. Вероятно, данные осложнения связаны с неверным выбором вида коррекции ИЦН в данные сроки гестации, а также неадекватной техникой наложения шва и сопутствующей медикаментозной протекции.

При поступлении в акушерский стационар всем беременным с ИЦН проведена TVCM. В обеих группах исследования длина шейки матки на момент госпитализации была менее 15 мм у 76,9% пациенток первой группы и 74,2% второй группы ($p_{1-2} > 0,05$), что является высоким риском наступления преждевременных родов. Средняя длина в первой группе была $13,73 \pm 5,99$ мм, во второй группе – $14,75 \pm 4,57$ мм ($p_{1-2} > 0,05$), при этом расширение цервикального канала в области внутреннего зева составило $14,65 \pm 6,65$ мм и $16,01 \pm 6,85$ мм ($p_{1-2} > 0,05$) соответственно. Следует отметить, что хирургический серкляж в первой группе проводился в сложных условиях, учитывая незначительную длину влагалищной части шейки матки.

Для оценки возможной реализации внутриамниотической инфекции были исследованы уровень лейкоцитов, СРБ и провоспалительных цитокинов (ИЛ 6 и ИЛ 8). У всех пациенток в обеих группах сравнения уровень лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови при поступлении был в пределах нормативных значений, то

есть в обеих группах сравнения признаки воспалительного процесса на момент госпитализации отсутствовали. Следует отметить, что в первой группе статистически значимые изменения после лечения коснулись лишь уровня ИЛ-8 – до лечения $5,25 \pm 10,76$ 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 в динамике ИЛ-6 – $3,36 \pm 8,43$ до лечения против $4,83 \pm 9,57$ после лечения ($p_{\text{до-после}} < 0,05$), также в динамике отмечено повышение ИЛ-8 $3,12 \pm 8,48$ до лечения против $10,33 \pm 11,55$ 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 свидетельствуют о реализации ВАИ во второй группе исследования, что подтверждается при гистологическом исследовании плацент и высокой частотой гнойно-септических осложнений у новорожденных. Во второй группе статистически значимо чаще встречалось сочетание воспалительных изменений в плаценте с признаками хронической плацентарной недостаточности – 40,6% против 18,9% в первой группе ($p_{1-2} < 0,05$), и отсутствовали плаценты с нормальной морфологией, тогда как в первой группе они встречались с частотой 32,4% ($p_{1-2} < 0,001$). Данные изменения можно связать с длительным контактом плодного пузыря с инфекционным агентом, присутствующим во влагалище, восходящем инфицировании и манифестацией ВАИ.

При бактериологическом исследовании вагинального секрета видим, что у 35,4% пациенток в обеих группах при исследовании микрофлоры 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. При микроскопии вагинального секрета обнаружено, что нормальный тип и промежуточный тип мазка имела лишь треть пациенток с ИЦН. Также очевидно, что патологический тип мазка (дисбиотический и воспалительный) имели 49,4% пациенток первой и второй группы. Дисбиотические процессы наблюдались в 31,9% случаев и статистически значимо преобладали над воспалительными изменениями в 17,5% ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с данными научной литературы и свидетельствуют о патогенетической роли вульвовагинальных инфекций и бактериального вагиноза в развитии ИЦН.

После применения двух различных тактик ведения (активной и консервативной) в группах сравнения очевидно, что количество проведенных дней в отделении патологии акушерского стационара было достоверно больше в первой группе пациенток, чем во второй группе – $17,69 \pm 12,87$ дней против $11,25 \pm 12,32$ ($p_{1-2} < 0,01$). 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% ($p_{1-2} < 0,001$). Столь короткое пребывание в патологии во второй группе связано с тем, что у пациенток развивались ПР. 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 пациенток средний срок гестации, в котором произошли роды, составил $33,74 \pm 4,81$ недель, а во второй группе – $25,64 \pm 2,34$ недель ($p_{1-2} < 0,001$). Статистически значимо чаще во второй группе отмечались очень ранние и ранние преждевременные роды с рождением новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, при этом доношенных новорожденных в этой группе не было. Таким образом, в первой группе исследования удалось пролонгировать беременность на $9,46 \pm 5,28$ недель, во второй группе на $1,8 \pm 2,06$ недель ($p_{1-2} < 0,01$).

Способ родоразрешения в группах сравнения был преимущественно через естественные родовые пути, и не мог существенно влиять на перинатальные

результаты, так как статистически значимых различий по этому показателю в проведенном нами исследовании не установлено. Следует обратить внимание на то, что высокая частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), которая встречалась в обеих группах исследования, составила 10,7% в первой и 6,45 % во второй группе; данный показатель, безусловно, выше, чем в общей популяции, и, вероятно, связан с фактом пролабирования плодного пузыря, ВАИ и плацентарной недостаточностью.

Что касается акушерских осложнений, то в группе пациенток, которым была выбрана консервативная тактика, достоверно чаще отмечалось частично плотное прикрепление плаценты 16,1% во второй группе против 1,9% в первой группе ($p_{1-2}<0,05$), быстрые и стремительные роды 29% во второй группе против 11,3% в первой группе ($p_{1-2}<0,05$). Это связано с тем, что большинство родов во второй группе были очень ранними и ранними.

В целом при сравнительном анализе двух тактик ведения по акушерским показателям значительное преимущество имеет активная тактика ведения, поскольку позволяет увеличить длительность пролонгирования беременности в среднем на 7,7 недель. В случае активной тактики в 38,3% случаев удается продлить срок беременности до доношенного срока, а также при одинаковой частоте кесарева сечения в группах сравнения отмечается меньшее количество осложнений в родах и послеродовом периоде, таких как быстрые и стремительные роды и частично плотное прикрепление плаценты. Аномалия прикрепления плаценты во второй группе дополнительно требовала проведения инвазивных вмешательств, таких как выскабливания полости матки/ручного отделения и выделения последа и анестезиологического пособия.

В соответствии с более длительным временем пролонгирования беременности и большим гестационным сроком на момент родоразрешения средняя масса и рост новорожденных в первой группе были значительно больше, чем во второй группе, соответственно – $2200,08\pm 1012,66$ грамм и $815,25\pm 313,52$ грамм ($p_{1-2}<0,001$). Рост новорожденных составил $44,75\pm 7,79$ см против $33,06\pm 4,11$

см соответственно ($p_{1-2}<0,001$). Следует внимание на то, что высокая частота новорожденных с ЭНМТ во второй группе – 86,7%, что статистически значимо различимо по сравнению с первой группой – 16,4% ($p_{1-2}<0,001$).

В группах сравнения новорожденные от матерей первой группы в 42,8 % случаев нуждались в респираторной поддержке с использованием искусственной вентиляции легких, во второй группе в 100% случаев ($p_{1-2}< 0,001$). Также во второй группе отмечалась статистически значимо меньшая оценка по шкале Апгар на первой минуте. Медиана оценки новорожденных по шкале по Апгар на первой минуте после рождения в первой группе составляла 7 баллов [5;8], во второй группе – 2 балла [2;3] ($p_{1-2}< 0,001$). При этом на пятой минуте среди живорожденных детей 95,2 % второй группы были на 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% и 61,3% соответственно ($p< 0,001$).

Неонатальная заболеваемость среди выживших новорожденных значительно выше наблюдалась у пациенток с консервативной тактикой. Так, во второй группе исследования статистически значимо выше была частота ВАИ 46,7% против 7,8% в первой группе ($p_{1-2}<0,001$); сепсиса – 33,3% во второй против 1,6% в первой ($p_{1-2}<0,01$); ВЖК – 46,7% против 9,7% соответственно ($p_{1-2}<0,01$); 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% против 1,9% ($p_{1-2}<0,05$), БЛД – 33,3% против 9,9% соответственно ($p_{1-2}<0,05$).

Очевидно, что неблагоприятные перинатальные исходы преимущественно во второй группе связаны с большим количеством новорожденным с ЭНМТ на фоне сопутствующего неблагоприятного материнского фона (ВАИ).

Во второй группе пациенток, у которых была выбрана консервативная тактика, преобладали глубоко недоношенные новорожденные, поэтому продолжительность пребывания этих детей на втором этапе выхаживания была достоверно большей по сравнению с аналогичным показателем в первой группе – $60,5\pm 22,6$ дней против $28,5\pm 15,5$ дней во второй группе, ($p_{1-2}<0,01$).

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что активная тактика ведения значительно улучшает перинатальный прогноз, поскольку позволяет перевести беременную на более курабельный срок гестации. За счет снижения общей заболеваемости новорожденных предлагаемая тактика снижает продолжительность пребывания в стационаре на неонатальной койке, что может увеличить оборот койки и снизить финансовые затраты учреждения. Активная хирургическая тактика позволяет значительно увеличить показатель выживаемости новорожденных – 90,7% против 38,7% в группе сравнения, что в свете неблагоприятной демографической ситуации в нашей стране играет немаловажную роль.

Прогнозирование осложнений беременности на этапе предгравидарной подготовки является важной задачей, стоящей перед врачом амбулаторного звена, поскольку ИЦН нередко протекает без клинической симптоматики. Так, при проведении TVCM установлено, что у пациенток, имеющих в анамнезе ИЦН с пролабированием плодного пузыря, шейка матки вне состояния беременности статистически значимо различимо короче, чем у пациенток, не имеющих ИЦН, 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 полиморфизмов гена колагена I типа (COL1A1), мы провели обследование пациенток с ИЦН (первая и вторая группа) и без ИЦН в анамнезе (третья группа). У пациенток с ИЦН полиморфизм гена COL1A1 встречался в 52,3% случаев, а у пациенток без ИЦН в 20,6% случаев ($p_{1-2} < 0,03$). Однако следует отметить, что полиморфизм G2046T встречался только в гетерозиготном состоянии (C/A).

Таким образом, можно резюмировать, что мутация гена COL1A1 при определенных условиях может приводить к нарушению качества соединительной ткани шейки матки и являться одним из факторов риска развития ИЦН.

Проведение TVCM и определение полиморфизма гена коллагена COL1A1 являются важными прогностическими маркерами развития ИЦН, которые можно проводить вне беременности и учитывать полученный результат при планировании последующей беременности.

После идентификации факторов риска развития ИЦН путем проведенных сложных расчетов с использованием нейросетевых технологий на основании анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных данных выявлены наиболее значимые из факторов: длина цервикального канала (мм) по данным TVCM с показателем нормализованной важности – 100%, по убывающей количество беременностей – 72,4%, количество родов – 44,4%, передне-задний размер шейки матки (мм) по данным TVCM – 36,3%, возраст – 33,8%, наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей – 25,6%. Следует отметить, что наличие полиморфизма гена COL1A1 было отсеяно нейросетью, как наименее важный, чем факторы, представленные выше. Обученная нейросеть позволяет рассчитать риск развития ИЦН с процентом правильного прогноза – 100%.

В дальнейшем на основании данных обученной нейронной сети создана компьютерная программа ЭВМ «ICNrisk», позволяющая оптимизировать и автоматизировать процесс по определению индивидуального риска ИЦН на этапе планирования беременности, что особенно актуально для врачей первичного звена практического здравоохранения. Поскольку на сегодняшний день в Красноярском крае обследование на полиморфизм гена COL1A1 вызывает затруднения, а проведение TVCM возможно в любой женской консультации, все это делает прогнозирование доступным.

Внедрение программы «ICNrisk» позволит применить персонифицированный подход для пациентов без особой потери времени врача во время амбулаторного приема, а также проведения дорогостоящих обследований, позволяет эффективно осуществлять информационную поддержку принятия решений.

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 кюретажа 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 типа (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, а также сопровождается высокой частотой 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 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 данных обученной нейросети и 6 наиболее важных признаков, позволяет прогнозировать риск развития ИЦН с вероятностью правильно предсказанных случаев 100%. Использование программы позволит применить персонифицированный подход без особой потери времени врача, а также проведения дорогостоящих обследований; эффективно осуществлять информационную поддержку принятия клинических решений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Предоперационная подготовка.

3. Перечень обязательных лабораторных и инструментальных исследований: СРБ, лейкоциты крови, ИЛ-6, ИЛ-8, микроскопия вагинального секрета, бактериологическое исследование вагинального секрета, трансвагинальная цервикометрия.

В случае ИЦН с пролабированием плодного пузыря целесообразна активная хирургическая тактика (проведение аварийного серкляжа). Комплекс данных мероприятий позволяет минимизировать травматизацию плодных оболочек во время проведения хирургического серкляжа.

4. Хирургическая коррекция (этапы):

а) адекватная анестезия (преимущественно регионарная анестезия);

б) трансабдоминальная амниоредукция под ультразвуковой навигацией (для снятия напряжения нижнего полюса плодного пузыря). С помощью иглы для спинальной анестезии (диаметр G 18–20) в асептических условиях проводился прокол передней брюшной стенки, далее – передней стенки матки с учетом расположения плаценты и плода с последующей эвакуацией от 60 до 100 мл околоплодных вод. Эвакуация околоплодных вод должна проводиться преимущественно в нижних отделах матки;

в) наполнение мочевого пузыря по Serer с использованием катетера Фолея (тугое наполнение теплым физиологическим стерильным раствором в объеме 300- 350 мл);

г) введение катетера Фолея в цервикальный канал с фиксацией его зажимом для устойчивого и бережного давления на околоплодные воды и смещения нижнего полюса плодного пузыря выше внутреннего зева обеспечивает экранирование плодного пузыря;

д) ушивание по MacDonald, данный метод является методом выбора, поскольку в условиях пролабирования плодного пузыря и выраженного дефицита объема ткани шейки матки не требует отсепаровки ткани и несложен в техническом исполнении);

д) использование мононити (мерсиленовая лента) в качестве шовного материала;

е) удаление катетера Фолея из цервикального канала проводится плавно, одномоментно в момент затягивания лигатуры на шейке матки;

ё) медикаментозная терапия в предоперационном и послеоперационном периоде (токолитическая -гинипрал 48 часов (при наличии противопоказаний сульфата магния) антибактериальная (аминопеницилины, цефалоспорины), курс ПДСП (дексаметазон 24 мг/курс), сохраняющая терапия (интравагинальный прогестерон 200-400 мг/сут.), которая продолжается до 34 недель беременности;

ж) обязательный контроль за состоянием вагинального биоциноза (мазок на флору) при необходимости проведения соответствующей коррекции в случае воспалительного и дисбиотического типа мазка.

5. Метод родоразрешения при ИЦН и пролабировании плодного пузыря не влияет на выживаемость, поэтому родоразрешение должно проводиться по акушерской ситуации.

6. Снятие шва с шейки матки следует осуществлять на 37–38 неделе беременности в амбулаторных условиях.

7. При составлении индивидуального плана по предгравидарной подготовке включить в перечень обследования трансвагинальную цервикометрию как маркера, позволяющего прогнозировать риск развития ИЦН с пролабированием плодного пузыря, а также учитывать значимость других важных факторов ИЦН: высокое количество беременностей, самопроизвольных выкидышей, аборт и возраст, а также наличие полиморфизма гена COL1A1.

8. Использовать разработанную компьютерную программу «ICN risk» для определения персонафицированного 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 следует уточнить, с какой частотой будет встречаться ИЦН у пациенток со средним риском. Необходимо продолжить поиск новых генетических маркеров ИЦН, поскольку медицина будущего предполагает прецизионный подход.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОП- акушерское отделение патологии;
- БАВ – биологически активные вещества;
- БЛД – бронхо-легочная дисплазия;
- ВАИ – внутриамниотическая инфекция;
- ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния;
- ВМИ – внутриматочная инфекция;
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии;
- ИЛ-1– интерлейкин 1;
- ИЛ-6 – интерлейкин 6;
- ИЛ-8 – интерлейкин 8;
- ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность;
- МАК – массивная акушерская кровопотеря;
- ММ8 – металлопротеиназы 8;
- ММП – матричные металлопротеиназы;
- НДСТ– синдром недифференцированной дисплазии шейки матки;
- НС– нейронная сеть;
- ОНМТ – очень низкая масса тела;
- ПГF – простогландин F;
- ПГЕ – простогландин E;
- ПМК – пролапс митрального клапана;
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально-расположенной плаценты;
- ПР- преждевременные роды;
- ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек;

ПС – перинатальная смертность;

ПЦР – полимеразно-цепная реакция;

РНС – ранняя неонатальная смертность;

СРБ – С-реактивный белок;

ТАС – трансабдоминальный серкляж;

ТАЛС – трансабдоминальный лапараскопический серкляж;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа;

ЦНМТ – центр новых медицинских технологий;

ЭДТА – антикоагулянт этилендиаминтетрауксусной кислоты;

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела;

TLR – Toll-подобные рецепторы;

TVCM – трансвагинальная цервикометрия.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(Обязательное)

Дизайн исследования:



ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерские аспекты преждевременных родов. Современные представления / В. Д. Усанов, А. Ф. Штах, М. В. Ишкова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 1. – С. 120–132.
2. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080 с.
3. Алгоритм идентификации угрозы преждевременных родов / А. Р. Ахметгалиев, И. Ф. Фаткуллин, А. А. Мунавирова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 132–136.
4. Александрова, Н. В. Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики / Н. В. Александрова, О. Р. Баев, Т. Ю. Иванец // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-2. – С. 33–38.
5. Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией / К.М. Алибаева, Н.А. Бердиярова, Н.К. Мухамеджанова, [и др.] // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей.- 2015.-№ 1-2.- С. 36-40.
6. Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах / С. Б. Керчелаева, О. В. Кузнецова, А. В. Тягунова, [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 7. – С. 56–60.
7. Антимикробная профилактика и терапия инфекционно-воспалительных заболеваний у родильниц после срочных и преждевременных родов / М. Е. Шляпников, А. В. Жестков, К. Н. Арутюнян [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 6–10.

8. Артюхов, И. П. Семейные и медицинские проблемы, связанные с рождением и выхаживанием детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / И. П. Артюхов, В. Б. Цхай, В. Ф. Капитонов // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 3. – С. 98–103.
9. Беспалова, О. Н. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О. Н. Беспалова, Г. С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 157–168.
10. Болотских, В. М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод / В. М. Болотских // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 2. – С. 3–13.
11. Боровкова, Е. И. Самопроизвольный выкидыш: состояние изученности вопроса / Е. И. Боровкова, И. В. Мартынова // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 52–56.
12. Будиловская, О. В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста / О. В. Будиловская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 4. – С. 34–43.
13. Вельков, В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин / В. В. Вельков. – М.: Диакон, 2015. – 117 с.
14. Гржибовский, А. М. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS/ А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова //Наука и здравоохранение. – 2017. – № 2. – С. 5–33.
15. Гулиева, З. С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор развития невынашивания беременности в ранние сроки / З. С. Гулиева, А. М. Герасимов // Вестник ивановской медицинской академии. – 2013. – № 2. – С. 39–41.
16. Гурбанова, С. Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и

- недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Гурбанова Самира Рашидовна. – М., 2010. – 25 с.
17. Демография : учебник для ВУЗов / под ред. Н. А. Волгина, Л. Л. Рыбаковского. – М. : Логос, 2005. – 280 с.
18. Диагностика и терапия бактериального вагиноза при беременности / К. В. Шалепо, В. В. Назарова, Ю. Н. Менухова [и др.] // Педиатр. – 2014. – № 3. – С. 88–95.
19. Диагностическая значимость определения провоспалительных цитокинов для оценки риска реализации внутриутробной инфекции у глубоконедоношенных новорожденных / Н. А. Ломова, О. В. Милая, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 73–79.
20. Доброхотова, Ю. Э. Возможности терапии угрозы преждевременных родов / Ю. Э. Доброхотова, Л. С. Джохадзе, Ю. В. Копылова // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 68–70.
21. Доброхотова, Ю. Э. Перспективы современной токолитической терапии в комплексном лечении угрожающих преждевременных родов (обзор литературы) / Ю. Э. Доброхотова, А. В. Ван, А. С. Куликова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 25–31.
22. Доброхотова, Ю. Э. Угроза преждевременных родов: современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобава, А. В. Степанян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 20–25.
23. Занько, С. Н. Акушерские pessaries: дифференцированный подход. Руководство для врачей / С. Н. Занько, В. Г. Дородейко, А. Ю. Журавлев. – Витебск, 2016. – 32 с.
24. Изучение С-реактивного протеина при беременности / Л.М. Ахушкова, Н.А. Булах, Н.П. Москаленко, [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-3. – С. 619-62.

25. Истмико-цервикальная недостаточность. Диагностика и коррекция / М. М. Астраханцева, Л. Е. Бреусенко, Е. В. Лебедев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 83–87.
26. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М. : [Б. и.], 2018. – 42 с.
27. Калагина, Л. С. Деревья классификации в прогнозировании исходов гепатита А у детей / Л. С. Калагина, В. М. Сморкалова, Т. И. Зобкова // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 207–210.
28. Каплан, Д. Ю. Сравнительный анализ методов диагностики состояния шейки матки во время беременности / Д. Ю. Каплан, Т. Н. Захаренкова // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 1. – С. 6–13.
29. Кесова, М. И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика : автореф. ... д-р мед. наук : 14.01.01 / Кесова Марина Исааковна. – М., 2012. – 46 с.
30. Кира, Е. Ф. Бактериальный вагиноз : монография / Е. Ф. Кира. – М. : МИА, 2012. – 470 с.
31. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева, Е. В. Акатова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1.2. – С. 137–197.
32. Комплексный подход к ведению пациенток с применением акушерского pessaria у беременных группы высокого риска по преждевременным родам / С. В. Баринов, И. В. Шамина, О. В. Лазарева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 93–99.
33. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при многоплодной беременности. Дискуссионные вопросы / Ю. Э. Доброхотова, П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 10–15.

34. Кузьмин, В. Н. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов / В. Н. Кузьмин, Г. А. Мурриева // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 60–62.
35. Кулавский, Е. В. Актуальные проблемы преждевременных родов в современном акушерстве / Е. В. Кулавский, В. А. Кулавский // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 49–53.
36. Курносенко, И. В. Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными родами [Электронный ресурс] / И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушина, А. Е. Пастернак // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – Режим доступа : <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24802> (дата обращения: 12.06.2019)
37. Ли, Е. С. Генитальный пролапс. Полиморфизм генов коллагена III типа и рецептора эстрогена-альфа и эффективность оперативного лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ли Евгения Сергеевна. – М., 2016. – 23 с.
38. Литусов, Н.В. Бактериоскопические методы исследования. Иллюстрированное учебное пособие / Н.В. Литусов. – Екатеринбург, 2015. - 55 с.
39. Ляховецкий, Б. И. Дисплазия соединительной ткани: роль коллагеновых белков дермы (обзор литературы) / Б. И. Ляховецкий, Л. К. Глазкова, Т. Ф. Перетолчина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 2. – С. 19–21.
40. Майлян, Э.А. Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1a1 в развитии остеопороза различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте //Вестник смоленской государственной медицинской академии.- 2017-Т. 16, № 1.- С.105-110.
41. Медведева, И. Н. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: свести риск к минимуму / И. Н. Медведева, К. С. Святченко // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 29–34.

42. Молекулярно-генетические предикторы эффективности токолитической терапии в пролонгировании беременности при угрожающих преждевременных родах / Г. Т. Сухих, З. С. Ходжаева, А. Е. Донников [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 2. – С. 27–34.
43. Надыршина, Д. Д. Исследование $\alpha 1$ -цепи коллагена 1-го типа (COL1A1) у больных несовершенным остеогенезом / Д. Д. Надыршина, Р. И. Хусаинова, Э. К. Хуснутдинова // *Генетика*. – 2012. – Т. 48, № 3. – С. 372–380.
44. Назаренко, Ю. Л. Использование нейросети в рамках решения проблемы кибербезопасности / Ю. Л. Назаренко // *European Science*. – 2017. – № 10 (32). – С. 19–24.
45. Наркевич, А. Н. Организация активного выявления туберкулеза легких флюорографическим методом на основе индивидуальной оценки факторов риска : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03, 14.01.16 / Наркевич Артём Николаевич. – Красноярск, 2014. – 24 с.
46. Петров, Ю. А. Преждевременные роды при истмико-цервикальной недостаточности / Ю. А. Петров, А. Г. Алехина, А. Е. Блесманович // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 115–119.
47. Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, М. А. Курцер [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 2. – С. 4–10.
48. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения) [утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 7 августа 2013 г.] : Письмо Минздрава России от 17 декабря 2013г. № 15-4/10/2-9480. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320458/ (дата обращения: 24.09.2019).
49. Применение акушерских пессариев при истмико-цервикальной недостаточности : методические рекомендации / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, Г. В. Кривчик [и др.]. – Омск : Антарес, 2018. – 27 с.
50. Применение акушерского силиконового пессария куполообразной у беременных с предлежанием плаценты как метод профилактики ранних

- преждевременных родов / С. В. Баринов, И. В. Шамина, О. В. Лазарева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 1. – С. 54–62.
51. Применение самообучающейся нейронной сети для прогноза развития тромбогеморрагических осложнений в акушерской и неонатальной практике / Т. П. Бондарь, Е. О. Цатурян, М. А. Дерябин [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 282–286.
52. Применение теста «Фемофлор-16» для оценки состояния биоценоза генитального тракта у женщин с преждевременными родами / М. А. Власова, О. В. Островская, С. В. Супрун [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2016. – № 3. – С. 54–57.
53. Проблема XXI века: преждевременные роды / О. Г. Пекарев, Н. В. Оноприенко, П. Ю. Штуккина [и др.] // *Медицина и образование в Сибири*. – 2013. – № 4. – С. 39.
54. Радзинский, В. Е. Острый токолиз при преждевременных родах / В. Е. Радзинский, Р. Ю. Еремичев // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 24–26.
55. Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов / ВОЗ. – [Б. м. : Б. и.], 2012. – 126 с.
56. Роль дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская, И. А. Бабичева [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 95, № 6. – С. 897–904.
57. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов / М. Е. Меняйло, В. В. Малащенко, В. А. Шмаров [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 529–536.
58. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы/ Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-352 с.
59. Сатышева, И. В. Клинико-диагностические особенности и эффективность различных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности :

- автореф. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Сатышева Ирина Владимировна. – Томск, 2009. – 22 с.
60. Сверххранние преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Г. Б. Мальгина, А. Б. Фассахова, Г. Б. Третьякова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 44–49.
61. Скрипниченко, Ю. П. Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 11–14.
62. Современные методики коррекции истмико-цервикальной недостаточности / С. В. Ушакова, Н. В. Зароченцева, А. А. Попов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 5. – С. 117–123.
63. Современные проблемы преждевременных родов / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Е. Р. Плеханова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 52–59.
64. Стяжкина, С. Н. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике / С. Н. Стяжкина, А. Д. Князев, И. И. Минаханов // Современные инновации. – 2016. – № 5. – С. 57–64.
65. Сыреева, В.Д. Амниоцентез: плюсы и минусы / В.Д. Сыреева, Е.Б. Тютюнникова // Научные исследования: теория, методика и практика : материалы III Междунар. науч.-практ. конф. (Чебоксары, 19 нояб. 2017 г.). В 2 т. Т. 1 / редкол.: О.Н. Широков [и др.] – Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2017. – С. 64-65.
66. Тарасова, С. А. Прогнозирование в клинической медицине / С. А. Тарасова // Инновации в науке : сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: СибАК, 2014. – Ч. II. – С. 57–61.
67. Тетруашвили, Н. К. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря: возможности терапии / Н. К.

- Тетруашвили, А. А. Агаджанова, А. К. Милушева // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 9. – С. 106–109.
68. Токова, З. З. Материнская смертность при преждевременных родах / З. З. Токова, Н. К. Тетруашвили, А. В. Кан // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 6. – С. 97–101.
69. Фролов, А. Л. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности / А. Л. Фролов, В. А. Кулавский, М. В. Никифорова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014. – № 3. – С. 54–56.
70. Хамадянов, У. Р. Профилактика невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности путем хирургической коррекции методом серкляжа / У. Р. Хамадянов, Т. В. Саубанова, Е. В. Потемкина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – № 3. – С. 43–46.
71. Хапова, Т. В. Преждевременные роды. Факторы риска, прогнозирование / Т. В. Хапова, А. С. Оленев, Ю. В. Выхристюк // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. – 2016. – № 2. – С. 208–211.
72. Худорожкова, Е. Д. Эхографическая оценка состояния шейки матки для прогнозирования преждевременных родов / Е. Д. Худорожкова // *Медицинская визуализация*. – 2015. – № 3. – С. 30–34.
73. Шишкин, Е.А. Оценка эффективности острого токолиза при угрожающих преждевременных родах: автореф. ... канд. мед. наук:14.00.01/ Шишкин Евгений Андреевич.- Москва, 2013.- 21 с.
74. Шляпников, М. Е. Преждевременные и срочные роды: лабораторные показатели цитокинового статуса и неспецифическая иммунологическая резистентность организма родильниц / М. Е. Шляпников, И. С. Кияшко // *Тольяттинский медицинский консилиум*. – 2011. – № 5-6. – С. 39–42.
75. Эпидемиологическая характеристика перинатальной смертности в Омской области / Т. И. Долгих, С. В. Баринов, Т. В. Кадцына [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2013. – № 5. – С. 38–42.

76. Эпидемиология, этиология и патогенез поздних преждевременных родов / П. В. Козлов, Н. Ю. Иванников, П. А. Кузнецов [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 68–76.
77. Эффективность консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности / И. В. Замотина, Н. В. Мессия, Д. Ю. Полубенцев [и др.] // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2014. – № 5. – С. 49–53.
78. Юсупов, А. Н. Оценка активности атеросклеротических процессов с применением математического аппарата искусственных нейронных сетей у работников нефтеперерабатывающего предприятия / А. Н. Юсупов, П. В. Бовтюшко // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2011. – № 3. – С. 141–145.
79. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix / R. Romero, L. Yeo, J. Miranda, [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 27–44.
80. A new technique for reduction of prolapsed fetal membranes for emergency cervical cerclage / L. J. Scheerer, F. Lam, L. Bartolucci, [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 74, № 3 (Pt. 1). – P. 408–410.
81. Abdel-Aleem, H. Cervical pessary for preventing preterm birth / H. Abdel-Aleem, O. M. Shaaban, M. A. Abdel-Aleem // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 5. – CD007873.
82. Amnioreduction in patients with bulging prolapsed membranes out of the cervix and vaginal orifice in cervical cerclage / Y. Makino, I. Makino, H. Tsujioka, [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2004. – Vol. 32, № 2. – P. 140–148.
83. Ananth, C. V. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes / C. V. Ananth, A. M. Vintzileos // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2006. – Vol. 19, № 12. – P. 773–782.
84. Arabian cerclage pessary in the management of cervical insufficiency / Y. H. Ting, T. T. Lao, L. W. Law, [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25, № 12. – P. 2693–2695.

85. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study / M. M. Cannie, O. Dobrescu, L. Gucciardo, [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 42, № 4. – P. 426–433.
86. Arabin, B. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future / B. Arabin, Z. Alfirevic // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 42, № 4. – P. 390–399.
87. Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis / J. Gao, A. Zhang, W. Pan // *J. Plos org.* - 2015. – URL : [https://www. doi.org/10.1371/journal.pone.0118843](https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0118843) (date of access:09.03.2019)
88. Biomarkers of spontaneous preterm birth: an overview of the literature in the last four decades / R. Menor, MR. Torloni, C. Voltolini // *Reprod Sci.*- 2011.- Vol. 18, № 11.- P.1046-1070.
89. Brown, R. Cervical insufficiency and cervical cerclage / R. Brown, R. Gagnon, M. F. Delisle // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2013. – Vol. 35, № 12. – P. 1115–1127.
90. Cause of preterm birth as a prognostic factor for mortality / P. Delorme, F. Goffinet, P. Y. Ancel, [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 127, № 1. – P. 40–48.
91. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial / S. Y. Hui, C. M. Chor, T. K. Lau, [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 283–288.
92. Cerclage outcome by the type of suture material (COTS): study protocol for a pilot and feasibility randomised controlled trial / F. Israfil-Bayli, P. Toozs-Hobson, C. Lees, [et al.] // *Trials.* – 2014. – Vol. 15. – P. 415.
93. Cervical cerclage for preventing preterm birth in twin pregnancies. A systematic review and meta-analysis / X. R. Liu, X. Luo, X. Q. Xiao, [et al.] // *Saudi Med. J.* – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 632–638.

94. Cervical cerclage in advanced prolapsed fetal membranes - Case presentation / CF. Tufan, RE. Bohiltea, A. Marinescu, [et al.] // *J. Med. Life* – 2016. - Vol. 9, № 1.- P. 70–73.
95. Cervical cerclage: one stitch or two? / J. M. Park, M. G. Tuuli, M. Wong, [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 29, № 6. – P. 477–481.
96. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins) / M. Goya, M. de la Calle, L. Pratcorona, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 2. – P. 145–152.
97. Cervical remodeling/ripening at term and preterm delivery: the same mechanism initiated by different mediators and different effector cells / J. Gonzalez, Z. Dong, R. Romero, [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. e26877.
98. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy / Z. Alfirevic, T. Stampalija, D. Roberts, [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 4. – CD008991.
99. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse / H. Y. Chen, Y. W. Chung, W. Y. Lin, [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 55–58.
100. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour / J. P. Vogel, J. M. Nardin, T. Dowswell, [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 7. – CD006169.
101. Comparison of 2 stitches vs 1 stitch for transvaginal cervical cerclage for preterm birth prevention / M. A. Giraldo-Isaza, G. P. Fried, S. E. Hegarty, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208, № 3. – P. 209.e1–209.e9.
102. Complement C3a, but not C5a, levels in amniotic fluid are associated with intra-amniotic infection and/or inflammation and preterm delivery in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 25 mm) / YM. Kim, KH. Park, H.Park, [et al.] // *J. Korean Sci.* – 2018. – URL : <https://www.doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e220> (date of access:10.03.2019)

103. Debbs, R. H. Contemporary use of cerclage in pregnancy / R. H. Debbs, J. Chen // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 52, № 4. – P. 597–610.
104. Effect of 2 stitches versus 1 stitch on the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancies who undergo cervical cerclage / K. Woensdregt, E. R. Norwitz, M. Cackovic, [et al.] // *J. Obstet. Anest. Dig.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 142–143
105. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis / V. Berghella, S. M. Keeler SM, M. S. To, [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 468–473.
106. Elastography for predicting preterm delivery in patients with short cervical length at 18-22 weeks of gestation: a prospective observational study / S. Wozniak, P. Czuczwar, P. Szkodziak, [et al.] // *Ginecol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, № 6. – P. 442–447.
107. Emergency cerclage versus expectant management for prolapsed fetal membranes: a retrospective, comparative study / S. Aoki, E. Ohnuma, K. Kurasawa, [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40, № 2. – P. 381–386.
108. Emergency cerclage: literature review / S. Namouz, S. Porat, N. Okun, [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2013. – Vol. 68, № 5. – P. 379–388.
109. Evaluation of maternal-fetal outcomes after emergency vaginal cerclage performed with Shirodkar-McDonald combined modified technique / L. Ciancimino, AS. Laganà, G. Imbesi, [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 319–323.
110. Evaluation of outcomes associated with placement of elective, urgent, and emergency cerclage / M. J. Khan, G. Ali, G. Al Tajir // *J. Obstet. Gynecol. India* – 2012. – Vol. 62, № 6. – P. 660–664.
111. Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation end products in preterm birth [Electronic resource] / T. Noguchi, T. Sado, K. Naruse, [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2010. – URL : <https://www.hindawi.com/journals/mi/2010/490406/> (date of access: 12.03.2019)

112. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study/ R. Romero, N. Gomez-Lopez, AD. Winters, [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2019.- Vol. 26, № 9. – P. 915-931.
113. Exam-indicated cerclage in patients with fetal membranes at or beyond external os: a retrospective evaluation / A. Curti, G. Simonazzi, A. Farina, [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38, № 12. – P. 1352–1357.
114. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation / C. Bose, L. J. Van Marter, M. Laughon, [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. e450–e458.
115. Gupta M. Emergency cervical cerclage: Predictors of success/M. Gupta, K. Emary, L. Impey// *J. of Mater.-Fet. & Neonat. Med.*-2010.-Vol. 23, № 7. - P. - 670-674.
116. Harger, J. H. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures / J. H. Harger // *Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 56, № 5. – P. 543–548.
117. Impaired neonatal outcome after emergency cerclage adds controversy to prolongation of pregnancy / R. J. Kuon, H. Hudalla, C. Seitz, [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0129104.
118. Involvement of oxidative pathways in cytokine-induced secretory phospholipase A2-IIA in astrocytes / M. Jensen, W. Sheng, A. Simonyi, [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2009. – Vol. 55, № 6. – P. 362–368.
119. Kyvernitakis I. Abdominal cerclage in twin pregnancy after radical surgical conization / I. Kyvernitakis, F. Lotgering, B. Arabin // *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*-2014.- URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/519826> (date of access:09.03.2019)
120. Laparoscopic cervicoisthmic cerclage: technique and systematic review of the literature / S. A. El-Nashar, M. F. Paraiso, K. Rodewald, [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2013. – Vol. 75, № 1. – P. 1-8.

121. Laparoscopic transabdominal cervical cerclage: case report of a woman without exocervix at 11 weeks gestation / JE. Shin, MJ. Kim, GW. Kim, [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Sci.* -2014.- Vol.57, № 3. – P. 232-235.
122. Laparoscopic interval isthmocervical cerclage with cardiac tape in a patient with previous cervical amputation / A. Zanatta, B. R. de Carvalho, K. Amaral, [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 536–537.
123. Lee, S. Y. Histological chorioamnionitis - implication for bacterial colonization, laboratory markers of infection, and early onset sepsis in very-low-birth-weight neonates / S. Y. Lee, C. W. Leung // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 364–368.
124. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review / M. K. Mwaniki, M. Atieno, J. E. Lawn, [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9814. – P. 445–452.
125. Madianos, P. N. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms / P. N. Madianos, Y. A. Bobetsis, S. Offenbacher // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, № 4 Suppl. – P. S170–S180.
126. Mahendroo, M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model / M. Mahendroo // *Reproduction.* – 2012. – Vol. 143, № 4. – P. 429–438.
127. McGahan, J. P. Prolapsing amniotic membranes: detection, sonographic appearance, and management / J. P. McGahan, F. Hanson // *J. Perinatol.* – 1987. – Vol. 7, № 3. – P. 204–209.
128. Modeling and prediction of cytotoxicity of artemisinin for treatment of the breast cancer by using artificial neural networks / A. Qaderi, N. Dadgar, H. Mansouri, [et al.] // *SpringerPlus.* – 2013. – Vol. 2. – P. 340
129. Nour, N. M. Premature delivery and the millennium development goal / N. M. Nour // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 100–105.
130. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour / V. Flenady, H. E. Reinebrant, H. G. Liley, [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 6. – CD004452.

131. Park, J. C. Upregulated amniotic fluid cytokines and chemokines in emergency cerclage with protruding membranes / J. C. Park, D. J. Kim, J. Kwak-Kim // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 310–319.
132. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis /M. Monckeberg, R.Valdes, JP. Kusanovic, [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2019. - Vol. 47, № 5.- P. 500–509.
133. Patients with an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling / E. Vaisbuch, S. Hassan, S. Mazaki-Tovi, [et al.] // *J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 433.e1–433.e8.
134. Persistence after birth of systemic inflammation associated with umbilical cord inflammation / A. Leviton, J. L. Hecht, E. N. Allred, [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 90, № 2. – P. 235–243.
135. Prediction of survival in thyroid cancer using data mining technique / M. Jajroudi, T. Baniyadi, L. Kamkar, [et al.] // *Technol. Cancer Res.Treat.* – 2014. – Vol.13, № 4. – P. 353–359.
136. Pregnancy outcome after placement of ‘rescue’ Shirodkar cerclage /G. Ventolini, TJ. Genrich, J.Roth, [et al.] // *J. of Perinatol.* – 2009.- Vol. 29, P. 276–279.
137. Pregnancy outcome after elective cervical cerclage in relation to type of suture material used / F. Israfil-Bayli, P. Toozs-Hobson, C. Lees, [et al.] // *Med. Hypotheses.* – 2013. – Vol. 81, № 1. – P. 119–121.
138. Prevention of preterm birth by Shirodkar cerclage – clinical results of a retrospective analysis / R. A. Schubert, E. Schleussner, J. Hoffmann, [et al.] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 2014. – Vol. 218, № 4. – P. 165–170.
139. Prevention of preterm delivery in twin gestation (PRE-DICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trail on the effect of vaginal micronized progesterone / L. Rode, K. Klein, K. H. Nicolaides, [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 272–280.

140. Rafael, T. J. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy / T. J. Rafael, V. Berghella, Z. Alfirevic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 9. – CD009166.
141. Ray, J. G. Mortality in infants affected by preterm birth and severe small-for-gestational age birth weight / J. G. Ray, A. L. Park, D. B. Fell // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 140, № 6. – P. e20171881.
142. Renthal, N. E. MicroRNAs – mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour / N. E. Renthal, K. C. Williams, C. R. Mendelson // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, № 7. – P. 391–401.
143. Risk factors associated with late preterm births in the underdeveloped region of China: A cohort study and systematic review / L. Lu, Y. Qu, J. Tang, [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 54, № 6. – P. 647–653.
144. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science.* – 2014. – Vol. 345, № 6198. – P. 760–765.
145. Saling, E. A simple program for prevention of premature birth, and some regrettable contradictions / E. Saling, J. Lüthje // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2015. – Т. 64, № 2. – С. 76–83.
146. Sher, G. Congenital incompetence of the cervical os: reduction of bulging membranes with a modified Foley catheter / G. Sher // *J. Reprod. Med.* – 1979. – Vol. 22, № 3. – P. 165–167.
147. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa, [et al.] // *J. of Mater.-Fet. & Neonat. Med.* -2015.- Vol. 28, № 11. - P. - 1343-1359.
148. Successful treatment of cervical incompetence using a modified laparoscopic cervical cerclage technique: a cohort study / L. Luo, S. Q. Chen, H. Y. Jiang, [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 179. – P. 125–129.

149. Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy / V. Berghella, J. M. Szychowski, J. Owen, [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25, № 11. – P. 2287–2290.
150. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women / R. Cartwright, A. C. Kirby, K. A. Tikkinen, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212, № 2. – P. 199.e1–199.e24.
151. Thairu, L. Medical devices for pregnancy and childbirth in the developing world / L. Thairu // *Health Technol.* – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 209–222.
152. The associations of birth intervals with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis / N. Kozuki, A. C. Lee, M. F. Silveira, [et al.] // *BMC Public Health.* – 2013. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. S3.
153. The bacterial load of *Ureaplasma parvum* in amniotic fluid is correlated with an increased intrauterine inflammatory response / D. Kasper, T. P. Mechtler, G. H. Reischer, [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 67, № 2. – P. 117–121.
154. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease / D. A. Papanicolaou, R. L. Wilder, S. C. Manolagas, [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128, № 2. – P. 127–137.
155. Transabdominal amniocentesis is a feasible and safe procedure in preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova, T. Bestvina, J. Stranik, [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2017.- Vol. 42, № 4. – P. 257-261.
156. Transvaginal cervico-isthmic cerclage using polypropylene tape: Surgical procedure and pregnancy outcome / M. Kdous, M. Ferchiou, A. Chaker, [et al.] // *Tunis Med.* – 2015. – Vol. 93, № 2. – P. 85–91.
157. Ultrasound-indicated cerclage: Shirodkar vs. McDonald / H. Hume, A. Rebarber, DH. Saltzman, [et al.] // *J. of Mater.-Fet. & Neonat. Med.*-2012.-Vol. 25, № 12. - P. - 2690-2692.

158. Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age and preterm birth / G. I. Neta, O. S. von Ehrenstein, L. R. Goldman, [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171, № 8. – P. 859–867.
159. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis / E. F. Werner, C. S. Han, C. M. Pettker, [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 38, № 1. – C. 32–37.
160. Use of uterine electromyography to diagnose term and preterm labor / M. Lucovnik, R. J. Kuon, L. R. Chambliss, [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 90, № 2. – P. 150–157.
161. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 2. – P. 124.e1–124.19.
162. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, K. Nicolaides, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208, № 1. – P. 42.e1–42.e18.
163. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix / Z. Alfirevic, J. Owen, E. Carreras Moratonas, [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 146–151.
164. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection / K. Racicot, I. Cardenas, V. Wunsche, [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191, № 2. – P. 934–941.
165. Yigiter, A. B. Cervical volume and flow indices during pregnancy by transvaginal 3-dimensional ultrasonography and Doppler angiography / A. B. Yigiter, Z. N. Kavak // *TMJ.* – 2009. – Vol. 59, № 2. – P. 137–142